

REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE O EFEITO DE WHEY PROTEINS NA FUNÇÃO RENAL DE RATOS E CAMUNDONGOS EM RELAÇÃO A CREATININA, UREIA, PROTEINURIA E NOS GLOMÉRULOS E TÚBULOS RENAIISJúlio César da Costa Machado^{1,2}Francisco Navarro^{1,2}Antonio Coppi Navarro^{1,2}**RESUMO**

Introdução: Dietas com whey proteins elevam a taxa de filtração glomerular de forma aguda e/ou crônica, bem como no aumento da concentração de creatinina, ureia e ácido úrico sérico na urina. **Objetivo:** o objetivo do estudo foi realizar uma revisão sistemática sobre o efeito do consumo de whey proteins na função renal de ratos e camundongos em relação aos biomarcadores creatinina, ureia, proteinúria e alterações histológicas teciduais nos glomérulos e túbulos renais. **Materiais e métodos:** Revisão sistemática nas Bases de Dados Lilacs, Scielo.org, Dialnet, Pubmed, Web of Science, com termos de busca constantes nos descritores em saúde da BVS/OMS. **Resultados:** vinte oito artigos foram selecionados. **Discussão:** a partir dos estudos analisados, observa-se que ainda são escassos os que abordam diretamente a relação entre as variáveis whey proteins e função/dano renal; a maioria dos estudos abordaram biomarcadores de função renal e/ou análises histológicas do rim, e não apresentam alterações significativas na utilização da suplementação de whey proteins, tanto em caráter agudo, quanto crônico. **Conclusão:** Os estudos apontam que a utilização/suplementação com whey proteins não altera de forma significativa os biomarcadores creatinina, ureia, proteinúria e nas alterações histológicas teciduais dos glomérulos e túbulos renais.

Palavras-chave: Whey proteins. Creatinina. Ureia. Proteinúria. Dano renal.

1-Laboratório de Fisiologia e Prescrição do Exercício do Maranhão (LAFIPEMA), São Luís-MA, Brasil.

2-Programa de pós-graduação em Educação Física (PPGEF), Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís-MA, Brasil.

E-mail dos autores:

julio.nutricao@gmail.com

francisconavarro@uol.com.br

ac-navarro@uol.com.br

ABSTRACT

Systematic review about the effect of whey proteins on the renal function of rats and mice in relation to creatinin, ureia, proteinuria, and renal glomerules and tubules

Introduction: Diets with whey proteins raise the glomerular filtration rate in an acute or chronic manner as well as increase the concentration of creatinine, urea and serum uric acid in the urine. **Aim:** The aim of the study was to perform a systematic review on the effect of whey protein consumption on the renal function of rats and mice in relation to the biomarker's creatinine, urea, proteinuria and tissue histological changes in the glomeruli and renal tubules. **Materials and methods:** Systematic review in Lilacs, Scielo.org, Dialnet, Pubmed, Web of Science databases, with constant search terms in the VHL/WHO health descriptors. **Results:** Twenty-eight papers were selected. **Discussion:** from the analyzed studies, it is observed that there are still few that directly address the relationship between the variables whey proteins and renal function/damage; the majority of studies have addressed renal function biomarkers and / or histological analyzes of the kidney, and do not present significant changes in the use of whey protein supplementation, both acute and chronic. **Conclusion:** The studies show that the use/supplementation with whey proteins does not significantly alter the biomarkers creatinine, urea, proteinuria and tissue histological alterations of the glomeruli and renal tubules.

Key words: Whey proteins. Creatinine. Urea. Proteinuria. Renal damage.

Autor correspondente:

Júlio César da Costa Machado

Rua 4, Quadra 25, Casa 2, Alto do Turú III.

São José de Ribamar-MA.

CEP: 65110-000.

INTRODUÇÃO

Whey Proteins e Função Renal

A proteína do soro do leite, conhecida também pelo termo em inglês whey proteins, pode ser extraída da porção aquosa do leite durante o processo de fabricação de queijo, representando cerca de 20% do teor proteico do mesmo e já possui aspectos nutricionais amplamente estudados ao longo das últimas décadas (Haraguchi, Pedrosa e Paula, 2009; Krissansen, 2007).

A whey proteins contém basicamente 4 porções proteicas: β -lactoglobulina (45-57%), α -lactoalbumina (15-25%), albumina de soro bovino (10%) e imunoglobulinas (10%) (Haraguchi, Abreu e Paula, 2006).

Sabe-se também atualmente que a whey proteins é tida como uma proteína de rápida absorção e que pode estar correlacionada com o estímulo a síntese proteica dos tecidos musculares (Aparício e colaboradores, 2011a, Macedo, 2018; Marques, 2018).

Fischborn (2012) classifica a proteína do soro do leite como um efetivo suplemento anabólico devido ao fato do seu perfil de aminoácidos ser muito similar ao das proteínas do músculo esquelético, fornecendo assim quase todos os aminoácidos em proporção similar a esta.

Outro fator que contribui para seu status anabólico é a ação da proteína do soro do leite sobre a liberação de hormônios responsáveis pelo processo de anabolismo muscular, como a insulina, o que favorece a captação de aminoácidos para o interior da célula (Haraguchi, Abreu e Paula, 2006).

Estudos de Layman (2003a), Layman e colaboradores (2003b), Layman e Baum (2004) e uma meta análise de Santesso e colaboradores (2012) demonstraram que dietas com maior relação proteínas/carboidratos são mais eficientes para o controle da glicemia e da insulina pós-prandial, favorecendo, dessa forma, a redução da gordura corporal e a preservação da massa muscular durante o processo de emagrecimento.

Frente a tantos benefícios, o consumo de whey proteins com pureza de 80% ou até mesmo superior a 90% tem se tornado cada vez mais comum entre a população (Cribb, 2005).

Entretanto, estudos têm mostrado que as dietas com teor aumentado de proteína

elevam a taxa de filtração glomerular (TFG) de forma aguda (Cahn e colaboradores, 1988; Simon e colaboradores, 1998; Vibert e colaboradores, 1987) e também após o consumo crônico (Frank e colaboradores, 2009; Juraschek e colaboradores, 2013; Skov e colaboradores, 1999), bem como promovem o aumento na concentração de ureia e ácido úrico sérico e na urina em indivíduos com função renal normal (Frank e colaboradores, 2009).

Devido a isso, os efeitos com altas doses de whey proteins precisam ser verificados frente as alterações que possam ocorrer e vir a prejudicar a função renal (Jia e colaboradores, 2010; Martin e colaboradores, 2005; Santesso e colaboradores, 2012), derivada do aumento da taxa de filtração glomerular e da carga ácida renal (Aparício e colaboradores, 2011b; Goroya e Wesson, 2012; Palatini, 2012).

Creatinina

No contexto das avaliações laboratoriais para verificar a função renal, o procedimento mais utilizado é a mensuração da taxa de filtração glomerular (TFG), que pode ser realizada por métodos considerados padrão-ouro e que envolvem injeção de fármacos e a sua excreção, porém na rotina clínica e de experimentação animal, a TFG é geralmente estimada por meio de métodos que dependem das dosagens de creatinina urinária/sérica e a urina de 24 horas (Medeiros e colaboradores, 2009).

Obtida como produto residual da reação da creatina e da fosfocreatina, a creatinina é um derivado de aminoácido com 113 dáltons oriunda do metabolismo muscular e da ingestão de carne (Stevens e Levey, 2005). A produção e liberação de creatinina pelo músculo são praticamente constantes e sua geração é diretamente ligada a quantidade de massa muscular (Rule e colaboradores, 2004).

A creatinina pode ter seus valores alterados por não ser simplesmente um produto da bioquímica do tecido muscular, mas influenciado pela função renal, bem como o exercício físico, dieta e estado de saúde (Ross e colaboradores, 1998).

Dessa forma, para monitorar a progressão da doença renal, a avaliação da depuração endógena da creatinina (DEC) ou clearance de creatinina, medida em urina de 24 horas, apesar de superestimar a TFG e

depende da massa muscular, constitui uma alternativa para avaliação mais fidedigna quando comparada as concentrações de creatinina plasmática e, devido a isso, continua sendo um dos marcadores mais usados na avaliação da função renal (Rosner e Bolton, 2006).

Ureia

Outro importante biomarcador da função renal é a ureia. Sendo este o principal metabólito nitrogenado derivado da degradação de proteínas pelo organismo, 90% é excretada pelos rins, correspondendo a aproximadamente 75% do nitrogênio não-proteico excretado.

Por outro lado, em conjunto com a creatinina, a ureia apresenta boa utilidade clínica, devido a razão ureia sérica/creatinina sérica que pode indicar diversos estados patológicos. Essa razão em valores elevados com a creatinina em valores normais pode indicar processos que levam a diminuição do fluxo sanguíneo renal, aumento de ingestão proteica, ou sangramento gastrointestinal, já com a creatinina acima dos valores normais sinaliza denotando processos obstrutivos pós-renais, como tumores ou estenose de vias urinárias (Sodré, Costa e Lima, 2007).

Por sua vez, a razão ureia sérica/creatinina sérica em valores abaixo do normal, pode indicar doenças como a necrose tubular aguda, baixa ingestão de proteínas, redução da síntese de ureia por insuficiência hepática ou condições de privação alimentar (Rule e colaboradores, 2004).

Proteinúria

Um parâmetro bastante utilizado na avaliação da função e lesão renal, proteinúria é um termo genérico relacionado a quantificação da excreção urinária de albumina e qualquer outro tipo de proteína e que pode ser avaliada pela técnica de microalbuminúria de 24 horas, proteinúria de 24 horas (PT 24 horas), pela relação albumina/creatinina em amostra isolada de urina ou pela relação proteína/creatinina (rP/C) (Cholongitas e colaboradores, 2010; Levey e colaboradores, 2002).

Mais de 200 tipos diferentes de proteínas podem estar presentes na urina, sendo que as com peso molecular inferior a 60 kDa são filtradas livremente pelos glomérulos e logo reabsorvidas nos túbulos proximais.

Lesões histológicas nessas estruturas, podem criar condições que aumentam a quantidade de proteínas no filtrado glomerular ou diminuem a reabsorção tubular, levando à proteinúria (Vidigal, 2009).

De forma geral, quando há proteinúria glomerular, o padrão eletroforético das proteínas urinárias são bastantes semelhantes ao encontrado no plasma, caracterizando-se pela perda de albumina e proteínas de tamanho semelhante (tais como antitrombina, pré-albumina, α 1-glicoproteína ácida, transferrina e α 1-antitripsina) e proteínas maiores (α 2-macroglobulina e a lipoproteína b) quando a lesão se agrava.

Por sua vez, a proteinúria tubular é caracterizada pela perda de proteínas de baixo peso molecular, tais como a hemoglobina e proteína de Bence-Jones, já que estas passam livremente pelos glomérulos, mas não são reabsorvidas nos túbulos proximais, ao contrário da proteinúria pós-renal, onde há produção de proteínas pelas vias urinárias inferiores devido a tumores ou inflamação (Johnson, 2008).

Dessa forma, o objetivo desse estudo foi realizar uma revisão sistemática sobre o efeito do consumo de whey proteins na função renal de ratos e camundongos em relação aos biomarcadores creatinina, ureia, proteinúria e alterações histológicas teciduais nos glomérulos e túbulos renais.

MATERIAIS E MÉTODOS

Conceituação

Para este estudo utilizou-se os conceitos de revisão propostos por Thomas, Nelson e Silverman (2012), a busca seguiu procedimentos propostos por Navarro e Navarro (2012).

Procedimentos

Essa revisão foi baseada nas publicações presentes nas seguintes bases de dados e apresentamos os seus respectivos endereços eletrônicos: o portal de Periódicos Capes (www.periodicos.capes.gov.br); Lilacs (<http://lilacs.bvsalud.org>); Scielo.org (<http://scielo.org>); Dialnet (<https://dialnet.unirioja.es/>); PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>); Web of Science (http://apps-webofknowledge.ez14.periodicos.capes.gov.br/WOS_GeneralSearch_input.do?product=WO

S&search_mode=GeneralSearch&SID=5ECdOJq7NG1DWiIA62D&preferencesSaved=).

Para iniciarmos o estudo verificou-se a adequação dos seguintes termos: whey proteins; renal; kidney; creatinine; urea; proteinuria; histology; morphology; damage; injury, nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Em seguida quantificou-se a envergadura desses termos em cada base de dados alcançando um expressivo resultado

totalizando 17.165.147 possíveis estudos elegíveis para a realização dessa revisão narrativa, conforme mostra o quadro 1.

Depois da confirmação quantitativa da busca, refinaram-se os procedimentos com a combinação de dois termos, a saber: Whey Proteins + Renal; Whey Proteins + Kidney; Whey Proteins + Creatinine; Whey Proteins + Urea; Whey Proteins + Proteinuria, resultando em um total de 1.327 artigos, ver quadro 2.

Quadro 1 - Resultado quantitativo das palavras de busca.

Palavras de busca	Lilacs	SciELO.org	Dialnet	Pubmed	Web of Science
Whey Proteins	116	210	351	16.733	1.7071
Renal	16.799	9.261	8.544	634.496	612.450
Kidney	11.891	5.549	2.390	800.441	461.969
Creatinine	1.778	1.711	1.261	120.542	91.274
Urea	1.458	2.652	1.667	165.918	117.143
Proteinuria	2.029	582	426	57.648	33.289
Histology	12.190	2.105	847	4.747.215	110.640
Morphology	15.888	10.745	5.341	4.724.450	785.407
Damage	6.451	9102	9.392	487.025	926.233
Injury	19.299	6.976	4.789	1.264.275	819.128
Total Parcial	87.899	48.893	35.008	13.018.743	3974604
Total	17.165.147				

Quadro 2 - Resultado quantitativo de busca com dois termos.

Palavras de busca	Lilacs	SciELO.org	Dialnet	Pubmed	Web of Science
Whey Proteins + Renal	4	4	4	131	50
Whey Proteins + Kidney	4	3	5	242	73
Whey Proteins + Creatinine	5	4	3	34	29
Whey Proteins + Urea	5	11	5	414	282
Whey Proteins + Proteinuria	1	1	0	13	0
Total	1.327				

Quadro 3 - Resultado quantitativo de busca com três termos.

Palavras de busca	Lilacs	SciELO.org	Dialnet	Pubmed	Web of Science
Whey Proteins + Renal + Creatinine	4	3	0	10	7
Whey Proteins + Renal + Urea	2	2	1	12	8
Whey Proteins + Renal + Proteinuria	1	1	0	4	0
Whey Proteins + Renal + Histology	0	0	0	32	0
Whey Proteins + Renal + Morphology	0	0	2	32	1
Whey Proteins + Renal + Damage	1	0	1	7	5
Whey Proteins + Renal + Injury	1	1	1	9	1
Whey Proteins + Kidney + Creatinine	4	2	1	8	5
Whey Proteins + Kidney + Urea	2	2	1	13	5
Whey Proteins + Kidney + Proteinuria	1	1	0	6	0
Whey Proteins + Kidney + Histology	0	0	0	60	1
Whey Proteins + Kidney + Morphology	0	0	2	60	2
Whey Proteins + Kidney + Damage	1	0	1	9	4
Whey Proteins + Kidney + Injury	1	1	1	13	4
Total	360				

Em seguida com três termos, a saber: Whey Proteins + Renal + Creatinine; Whey Proteins + Renal + Urea; Whey Proteins + Renal + Proteinuria; Whey Proteins + Renal + Histology; Whey Proteins + Renal + Morphology; Whey Proteins + Renal + Damage; Whey Proteins + Renal + Injury; Whey Proteins + Kidney + Creatinine; Whey Proteins + Kidney + Urea; Whey Proteins + Kidney + Proteinuria; Whey Proteins + Kidney + Histology; Whey Proteins + Kidney + Morphology; Whey Proteins + Kidney + Damage ; Whey Proteins + Kidney + Injury; Whey Proteins + Renal + Creatinine; Whey Proteins + Renal + Urea; Whey Proteins + Renal + Proteinuria; Whey Proteins + Renal + Histology; Whey Proteins + Morphology; Whey Proteins + Renal + Damage; Whey Proteins + Renal + Injury; resultando assim em um total de 360 artigos, conforme quadro 3.

A partir da soma dos resultados do quadro 2 com o quadro 3, tem-se um total de 1687 estudos, ao qual aplicaram-se os critérios de inclusão e exclusão para posterior observações das variáveis a serem consideradas nas publicações científicas conforme o objetivo dessa revisão.

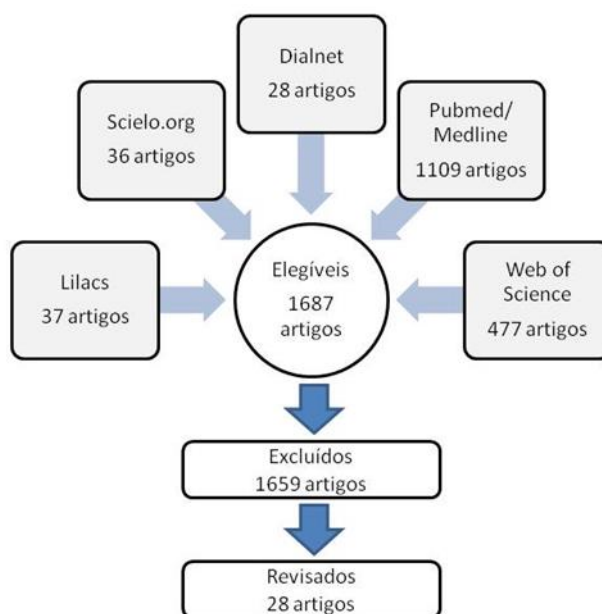
Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão determinados para esta revisão são os seguintes: acesso por meio eletrônico, acesso livre, texto completo disponível, escrito em português e/ou inglês e/ou espanhol e com ratos e ou camundongos como amostras experimentais.

Critérios de exclusão

Foram excluídos desta revisão, textos de teses, dissertações, editoriais, textos de jornal e artigos repetidos encontrados em bases diferentes, revisões sistemáticas, estudos em culturas de células, estudos em humanos, estudos em animais (exceto ratos e camundongos), estudos que não avaliaram o consumo de whey proteins, e o efeito na creatinina, na ureia, na proteinúria, em alterações histológicas teciduais nos glomérulos e túbulos renais.

Desse modo, do total de 1.687 artigos analisados, excluiu-se 1.659 artigos, e dessa forma restaram 28 artigos, conforme o fluxograma do desenho do estudo.



Fluxograma - Desenho do estudo.

Todos os termos e critérios dos procedimentos de busca dos artigos, de leitura e análise das variáveis nos artigos e da redação do texto apresentado estão

acordados entre os pesquisadores deste estudo de revisão.

Em seguida apresentamos a descrição dos 28 artigos qualificados para essa revisão, obedecendo aos seguintes procedimentos

descritivos: autor(es) e data, objetivo do estudo, o tamanho da amostra e suas características, tais como: linhagem, idade e massa corporal, os procedimentos experimentais adotados, em seguida os resultados e conclusão do estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

EFEITOS AGUDOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE WHEY PROTEINS

Efeitos agudos da suplementação de leite de vaca

Nagai e colaboradores (2011) realizaram uma avaliação imunohistoquímica a partir da aspiração de leite. Para tal utilizou-se 40 ratos wistar com 10 semanas de vida divididos em 2 grupos (os autores não informaram a massa corporal média em gramas deles). Em um grupo, 20 ratos receberam 0,5 ml de leite de vaca intratraquealmente, e nos 20 ratos restantes, 1,0 ml de leite de vaca foi administrado intratraquealmente. Em ambos os grupos, 2 ratos foram eutanasiados imediatamente após, 1, 3, 6, 12 horas a administração do leite de vaca e 1, 2, 4, 7 e 14 dias após a administração do leite de vaca e os órgãos (pulmão, fígado, rim e baço) foram removidos para posterior análise imunohistoquímica.

Para análise imunohistoquímica, cortes de 2-3 mm de espessura foram preparadas e imunocoradas com anticorpo anti-humano de lactalbumina e espécimes de tecidos contendo pelo menos uma substância mínima que mostra uma reação positiva ao anticorpo foram considerados positivos.

Como resultado da pesquisa, o leite aspirado nos alvéolos foi identificado imunohistoquimicamente até 2 dias após a inoculação. Infiltração neutrofílica não foi observada em nenhum rato e nenhum leite permaneceu nos alvéolos 4 dias após a instilação ou mais tarde. Em ambos os grupos, foi observada uma reação positiva contra o anticorpo anti-humano da lactalbumina no lado interno dos túbulos renais de 1 a 3 horas após a instilação e a quantidade de leite ingerido teve pouco efeito sobre os achados patológicos.

Macrófagos contendo vesículas que mostraram uma reação positiva contra o anticorpo apareceram na parte vermelha esplênica 3 horas após a inoculação e persistiram até 14 dias após a inoculação,

independente do volume de leite, no entanto, quando a quantidade de leite inoculado foi menor (0,5 ml), a reatividade tendeu a se tornar menor nos cortes histológicos do baço obtidas 7 e 14 dias após a inoculação. Nenhuma reação imunohistoquímica positiva contra o anticorpo anti-humano de lactalbumina foi observada no fígado em ambos os grupos.

A partir destes resultados, o estudo pode afirmar que embora os resultados em ratos não possam ser aplicados diretamente em casos humanos, a detecção de leite aspirado em outros órgãos que não os pulmões é uma clara evidência de aspiração intravital de leite e o exame imunoistoquímico do baço utilizando anticorpos contra componentes do leite pode ser útil para o diagnóstico patológico de aspiração anterior ou recorrente do leite.

Tal estudo possibilita novos horizontes para realização de pesquisas experimentais que correlacionem a aspiração intratraqueal de leite ou seus componentes (tais como a whey proteins) e seus possíveis efeitos deletérios ao organismo, bem como permitirá posteriormente a padronização de procedimentos laboratoriais que visem identificar a ocorrência de tal fenômeno, já que em humanos em geral se dá em indivíduos ainda sem capacidade de comunicação.

Efeitos agudos da suplementação de whey proteins e captopril

Costa e colaboradores (2005) avaliaram os efeitos da administração intraperitoneal da whey proteins hidrolisada na pressão arterial sistólica (PAS) e manuseio renal de sódio por ratos espontaneamente hipertensos (SHR) com peso em gramas entre 270 a 300 (o autor não informou a idade dos ratos).

Para avaliar o efeito da dose de whey proteins hidrolisada na PAS em comparação com o controle (NaCl 0,15 M) e administração de captopril, os ratos receberam injeções intraperitoneais não cumulativas em um volume de 1 mL contendo diferentes doses de whey proteins hidrolisada (0,25, 0,5, 0,75 e 1,0 g/kg).

A pressão arterial sistólica foi medida 2 horas mais tarde em ratos conscientes e contidos (n=8 para cada dose ou grupo experimental). Para os estudos da função renal, os ratos foram pesados e alojados individualmente em gaiolas metabólicas, tendo

14 horas antes dos testes renais a administração de 60 mmol de LiCl/100g de peso corporal por gavagem. Após o jejum noturno, cada rato não anestesiado recebeu água por gavagem (5% do peso corporal), seguido por uma segunda gavagem de mesmo volume 1 hora depois. Vinte minutos após a segunda gavagem, de acordo com cada grupo, 0,15 M de NaCl (controle), 1,0 g de whey proteins/kg de peso corporal ou 10 mg de captopril/kg de peso corporal (os dois últimos dissolvidos em 1 mL de NaCl 0,15 M) foram administrados por via intraperitoneal, tendo após isso a urina sido coletada durante um período de 2 horas.

Ao final do experimento, amostras de sangue foram coletadas por punção cardíaca e amostras de urina e plasma foram coletadas para análise e os dados do estudo demonstraram que administração intraperitoneal de whey proteins hidrolisada em um volume de 1 ml de dose diminuiu a pressão arterial sistólica em ratos SHR 2 horas após a administração em doses de 0,5 g/kg ($p=0,001$) e 1,0 g/kg ($p=0,0018$).

A depuração da creatinina diminuiu significativamente ($p=0,0084$) no grupo tratado com whey proteins hidrolisada em comparação com grupo tratado com cloreto de sódio e ratos tratados com captopril.

Da mesma forma, a excreção fracionada de potássio em ratos tratados com whey proteins hidrolisada foi significativamente menor ($p=0,0063$) do que nos ratos controle e tratados com captopril.

A administração intraperitoneal de 1,0 g de whey proteins hidrolisada por quilo, também reduziu a excreção fracionada de sódio em comparação aos ratos tratados com cloreto de sódio 0,15 M e captopril, respectivamente ($p=0,033$).

Logo, este estudo, demonstra uma diminuição da pressão arterial sistólica em ratos SHR após a administração de whey proteins hidrolisada associada a um aumento na reabsorção de sódio nos túbulos, apesar de uma atividade in vitro inibidora da enzima conversora da angiotensina I.

Por fim, a natureza do estudo se faz importante porque abre frente para a possibilidade de utilização de substâncias não medicamentosas (neste caso a whey proteins) no tratamento de doenças crônicas não transmissíveis, tais como a hipertensão arterial, dando foco a utilização da whey proteins fora do seu locus anabólicos e hipertrófico que já são mais estudados, dessa

forma permitindo uma exploração de outros possíveis efeitos de sua utilização.

EFEITOS CRÔNICOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE WHEY PROTEINS

Efeitos crônicos da suplementação de whey proteins

Haraguchi e colaboradores (2009) avaliaram a influência das proteínas do soro sobre enzimas hepáticas, perfil lipídico e formação óssea de ratos hipercolesterolêmicos. Para isso, utilizaram 32 ratos Fisher adultos com peso médio em gramas de 209 (o autor não informou a idade dos ratos), ao qual foram divididos em 4 grupos:

1. Grupo C com dieta padrão (n=8);
2. Grupo H com dieta hipercolesterolemiantes (n=8);
3. Grupo OS com dieta padrão e proteínas do soro (n=8);
4. Grupo PSH com dieta hipercolesterolemiantes e proteínas do soro (n=8).

Cada grupo recebeu sua respectiva dieta e água ad libitum por 8 semanas. Foram dosados por métodos colorimétricos e enzimáticos usando-se kits comerciais: proteínas totais, albumina, ureia, creatinina, a atividade da aspartato aminotransferase (ASP), alanina aminotransferase (ALT) colesterol total, lipoproteínas de alta densidade (HDL colesterol) e triglicerídeos.

Já a atividade enzimática da paraoxonase (PON) foi medida com base na velocidade de hidrólise do fenilacetato e as concentrações de sulfidrilas foram determinados usando o reagente de Ellman.

O fêmur foi pesado com posterior aferição do comprimento e diâmetro, utilizando um paquímetro.

Os ratos que receberam dieta hipercolesterolemiantes (H e PSH) consumiram menor quantidade de alimento, apresentando, no entanto, maior ganho de peso.

Entretanto, as dietas hipercolesterolemiantes promoveram um aumento nas concentrações de colesterol total e das frações aterogênicas, assim como uma redução na concentração do colesterol HDL.

Estas também promoveram aumento no peso do fígado, (ALT), (AST), fosfatase alcalina, concentração de proteínas totais e redução na concentração de albumina, mas o

peso dos rins mostrou-se semelhante entre os grupos, assim como a concentração de ureia, ao contrário da concentração de creatinina que foi aumentada pela dieta hipercolesterolemiantes (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância).

As dietas OS e PSH geraram fêmures significativamente maiores, mais pesados e com maior diâmetro que as dietas C e H (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância).

Nesse sentido, observou-se que as proteínas do soro não apresentaram um efeito hipocolesterolemiantes e que estas impediram a ocorrência de alterações nos parâmetros indicadores das funções hepáticas e renais.

Por fim, os dados sugerem também que as dietas contendo as proteínas do soro afetaram positivamente a formação óssea, quando comparadas às dietas contendo caseína, hipercolesterolemiantes ou não.

Aparicio e colaboradores (2011a) utilizaram 32 ratos wistar com peso inicial em gramas de 150 ± 8 (o autor não informou a idade dos ratos), para estudar o efeito do treinamento de força na acidose metabólica e hipertrofia renal e hepática. Para isso, dividiu-se os ratos em quatro grupos experimentais ($n=8$ /grupo) que receberam ao longo de 90 dias dieta normoproteica (10% de proteína) ou hiperproteica (45% de proteína) enriquecida com whey proteins, com e sem treinamento de força. Os grupos de exercícios experimentais realizaram um protocolo de treinamento de força em uma esteira com cargas em um saco amarrado à cauda.

O treinamento foi desenvolvido em dias alternados, a uma velocidade constante de 40 cm/s durante todo o período experimental (12 semanas). Após 90 dias de planejamento experimental, os ratos foram eutanasiados para as análises.

Foram analisadas as concentrações de ureia, o peso do fígado e dos rins, parâmetros urinários de acidose metabólica e perfil hepático. Após realização das análises, observou-se que após o consumo da dieta hiperproteica os depósitos de tecido adiposo e as concentrações plasmáticas de colesterol e triglicérides foram reduzidos (-25,7% e -41,6%, respectivamente).

Da mesma forma, o consumo de uma dieta hiperproteica causou aumento significativo do peso hepático e renal ($p<0,001$) e acidose metabólica (hipercalcemia urinária e hipocitratúria, acidificação do pH urinário e concentrações elevadas de ureia

plasmática) (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância). Já o treinamento de força mostrou um efeito protetor especialmente significativo na redução do peso do fígado, rins, concentração plasmática de ureia e triglicérides plasmáticos e hepáticos ($p<0,001$).

No tocante aos resultados encontrados, 12 semanas de treinamento de força reduziu a acidose metabólica e a hipertrofia hepática e renal causada pelo consumo de uma dieta com alta proteína em ratos, ao mesmo tempo em que melhorou o perfil lipídico plasmático e hepático.

Em um outro estudo de Aparicio e colaboradores (2011b) verificou-se os efeitos da ingestão de whey proteins e do treinamento resistido sobre parâmetros renais, ósseos e metabólicos em ratos. Para isso, utilizou-se 96 ratos wistar machos albinos jovens com peso inicial em gramas de 150 ± 8 que foram divididos em 4 grupo (grupos) com 24 ratos em cada grupo:

1. Grupo sedentário de proteína normal (10% de proteína);
2. Grupo treinamento de resistência com proteína normal;
3. Grupo sedentário com alta proteína (45% de proteína);
4. Grupo de treinamento de resistência com alta proteína.

Cada grupo foi dividido em três subgrupos ($n=8$ cada) os quais foram eutanasiados com 1, 2 e 3 meses após o início do experimento.

As cinzas óssea e renal foram preparadas por calcinação a 5008°C até um peso constante e o teor de cálcio foi determinado por espectrofotometria de absorção atômica utilizando um espectrofotômetro.

Já o pH urinário foi analisado usando um medidor de pH de bancada, o citrato urinário foi medido usando um kit comercial e a ureia plasmática, o colesterol total, o TAG e o HDL-colesterol foram medidos utilizando um autoanalisador.

O grupo experimental foi treinado seguindo um protocolo de resistência em esteira com pesos em um saco amarrado com um cordão na cauda, exercitando-se em dias alternados (3-4 sessões/semana), com uma velocidade constante de 40 cm/s durante todo o período experimental (4, 8 ou 12 semanas).

Como resultado da pesquisa, a ingestão de alimentos foi maior nos grupos com proteína normal quando comparados com os grupos com alta proteína ($p < 0,01$), e não foram observadas diferenças significativas entre os grupos sedentário e de exercício.

O peso corporal final foi menor nos grupos treinamento e proteína normal quando comparados com os grupos sedentários com alta proteína, principalmente após 2 a 3 meses de intervenção ($p < 0,01$).

Á nas concentrações de colesterol plasmático observou-se valores menores para os grupos com alta proteína em comparação com os grupos com proteína normal ($p < 0,001$), bem como também para os grupos treinados em relação aos grupos sedentários ($p < 0,01$ nos primeiros 2 meses e após o terceiro mês o autor não informa o valor do p , apenas o de significância).

Houve também uma interação significativa entre dieta e treinamento nas concentrações de triglicerídeos plasmáticos (o autor não informa o valor do p , apenas o de significância), com uma maior redução nos triglicerídeos no plasma derivada do treinamento nos grupos com alta proteína quando comparados com os grupos com proteína normal.

Por sua vez, as concentrações de colesterol HDL foram consideravelmente menores nos grupos com alta proteína ($p < 0,001$) quando comparados com os grupos de proteína normal, enquanto não foram observadas diferenças entre os grupos exercício e sedentário e ação tamponante do treinamento de resistência sobre tais alterações induzidas pela dieta foi especialmente evidente as concentrações de TAG plasmático ($p < 0,003$ no grupo eutanasiado com 90 dias).

Em relação ao percentual de gordura branca (relacionado ao peso da carcaça) foi menor nos grupos de alta proteína quando comparados com os grupos de proteína normal, especialmente após o terceiro mês (o autor não informa o valor do p , apenas o de significância) e nos grupos de treinamento comparados aos grupos sedentários, com maior efeito no segundo e terceiro mês.

Por fim, o consumo de dietas com alta proteína elevou consideravelmente o peso do rim ($p < 0,001$), volume urinário ($p < 0,001$) e acidez, bem como na excreção urinária de Ca, com uma redução conjunta na excreção urinária de citrato (o autor não informa o valor do p , apenas o de significância) e nenhum

efeito deletério aparente no conteúdo mineral ósseo foi encontrado.

Deste estudo pode-se inferir que o treinamento resistido teve uma ação protetora contra alterações do estado de saúde renal e alguns parâmetros metabólicos e que o consumo de dietas com alta proteína causou alterações no estado de saúde renal e alguns parâmetros metabólicos, mas não pareceu afetar os parâmetros ósseos.

Em um estudo Chen e colaboradores (2014) verificaram se a whey proteins melhora a performance do exercício em camundongos (os autores do estudo não informaram a linhagem) treinados. Para isso utilizaram 40 camundongos machos com 4 semanas de idade que foram divididos em quatro grupos com 10 camundongos por grupo:

- **grupo 1:** controle sedentário que recebeu veículo via oral (SC);
- **grupo 2:** suplementação de whey proteins (SC + WP - 4,1g/kg);
- **grupo 3:** grupo treinado que recebeu veículo via oral (ET);
- **grupo 4:** grupo treinado com suplementação de whey proteins (ET + WP - 4,1g/kg).

Os camundongos dos grupos ET e ET + WP foram submetidos ao treinamento de resistência de natação por 6 semanas, 5 vezes por semana e os efeitos do treinamento foram avaliados pelas mudanças na composição corporal, nos parâmetros bioquímicos ao final do experimento, pela força de preensão e pelo tempo de natação exaustivo.

Como resultado da pesquisa, o grupo ET diminuiu significativamente o peso final do corpo ($p = 0,0283$), do músculo ($p = 0,0038$), e a concentração de albumina ($p < 0,0001$), proteína total ($p < 0,0001$), nitrogênio ureico no sangue ($p = 0,0015$), creatinina ($p = 0,0468$), colesterol total ($p = 0,0045$) e triacilglicerol ($p < 0,0001$).

Em contra partida, o grupo ET aumentou significativamente a força de preensão relativa ($p = 0,0005$) e absoluta ($p < 0,0001$); peso relativo do tecido adiposo marrom ($p < 0,0001$) e do coração ($p = 0,0040$); e a concentração de aspartato amino transferase ($p < 0,0001$), alanina amino transferase ($p = 0,0077$), fosfatase alcalina ($p < 0,0001$), lactato desidrogenase ($p < 0,0001$), creatina quinase ($p < 0,0001$) e bilirrubina total ($p < 0,0001$).

Além disso, a suplementação de whey proteins aumentou significativamente o tempo

de endurance ($p=0,0229$) e aumentou significativamente a força de preensão ($p<0,0001$) e as concentrações de albumina ($p=0,0035$) e proteína total ($p=0,0002$).

Dessa forma, o estudo relatou que a suplementação com whey proteins melhorou a composição corporal, os efeitos nas avaliações bioquímicas em camundongos e pode ser um auxílio ergogênico eficaz no treinamento de exercícios aeróbicos.

Em estudo realizado por Franzen e colaboradores (2016), estudou-se o efeito da whey proteins sobre a glicemia, triglicerídeos e controle do peso corporal em ratos wistar. Para isso utilizou-se 24 ratos wistar com 80 dias de idade inicial e peso em gramas de 200 a 250 foram divididos em 3 grupos experimentais, sendo que todos os grupos receberam suas dietas pelo tempo de 8 semanas:

1. **Grupo CTL:** Controle com dieta padrão ($n=8$) composta por 55% carboidratos, 22% de proteína, 4,5 % de lipídios e outros constituintes;
2. **Grupo WPD:** Dieta com baixa dose de whey proteins concentrado ($n=8$), tendo a ração padrão enriquecida com 10% dela;
3. **Grupo CAF:** Dieta de cafeteria ($n=8$) que consiste em cerca de 60% de carboidratos, 20% de lipídios, proteínas 15%, e 5% de outros constituintes, tendo 8 semanas como período experimental.

Os valores de ureia, creatinina, aspartato amino transferase (AST), alanina amino transferase (ALT), glicose, triglicerídeos, colesterol total e frações, bem como de peso corporal, gordura epididimal e índice de Lee foram mensurados.

Os resultados apresentados pelo estudo demonstraram que o grupo CAF teve um ganho de peso mais expressivo em relação ao peso inicial ($p<0,001$) do que os grupos WPD e CTL e que a dieta CAF teve aumento de peso significativo comparado ao CTL ($p<0,01$) e WPD ($p<0,001$).

Em relação ao Índice de Lee não houve aumento no grupo WPD, já os valores da glicose plasmática, o grupo CAF apresentou valores mais elevados de glicose plasmática em relação ao valor basal e o grupo WPD mostrou redução e quando confrontado o final do experimento entre os grupos, o grupo WPD apresentou uma redução nos valores de glicose plasmática quando comparado ao grupo CTL e o grupo CAF apresentou aumento nestes valores em

relação ao grupo WPD (o autor não informa o valor do p , apenas o de significância).

Em seguimento, nos valores de triglicerídeos, quando comparados os resultados do final do tratamento entre os grupos, o grupo WPD teve os valores de triglicerídeos reduzidos em relação ao grupo CTL (o autor não informa o valor do p , apenas o de significância).

Além disso, o grupo CAF apresentou-se significativamente maior na adiposidade epididimal em relação ao grupo CTL ($p<0,01$) e WPD ($p<0,001$).

Em relação aos valores de ureia, creatinina, AST e ALT, não se encontrou diferenças significativas entre os valores basais e no fim do tratamento em nenhum grupo experimental e nem entre os grupos.

A partir de tais resultados, pode-se inferir que baixas doses de whey proteins concentrado são eficazes na redução da glicemia, triglicérides, controle do peso corporal, apontando e abrindo espaço para possibilidade de serem utilizadas como alternativa nutricional em pacientes obesos, com sobrepeso ou normais para prevenção ou controle de distúrbios metabólicos e obesidade.

Hegazy e colaboradores (2016) estudaram o efeito renoprotetor da lactoferrina contra lesão renal aguda induzida por cromo em ratos através da inibição da IL-18 (interleucina - 18) e IGF-1 (fator de crescimento semelhante a insulina - 1). Para isso, 36 ratos machos wistar com massa corporal em gramas de 200 a 250 (idade não informada pelos autores) foram utilizados. Os mesmos foram divididos em 6 grupos ($n=6$ cada), sendo:

- **Grupo 1:** tratado com solução salina;
- **Grupo 2:** tratado com lactoferrina (200mg/kg/dia);
- **Grupo 3:** tratado com lactoferrina (300mg/kg/dia);
- **Grupo 4:** tratado com solução salina e com nefrotoxicidade induzida por injeção única de DPC (dicromato de potássio);
- **Grupo 5:** tratado com lactoferrina (200mg/kg/dia) e com nefrotoxicidade induzida por injeção única de DPC;
- **Grupo 6:** tratado com lactoferrina (300mg/kg/dia) e com nefrotoxicidade induzida por injeção única de DPC.

Todos os grupos foram tratados por 14 dias e os que tiverem nefrotoxicidade induzida foi realizada ao final deste período. Como procedimento, 24 horas após a injeção de DPC, amostras de sangue foram retiradas de

ratos de todos os grupos através de veia retro-orbital sob anestesia com éter leve e o soro foi utilizado para a estimativa das concentrações séricas de ureia, creatinina e proteína total, utilizando kits diagnósticos específicos.

Após isso, os ratos foram eutanasiados por deslocamento cervical e os dois rins foram retirados, pesados sendo posteriormente homogeneizados e armazenados a -20°C. Os marcadores renais de IL-18, IL-4, fator nuclear kappa B (NFκB), IGF-1 e a forma fosforilizada da proteína O1 (FoxO1) também foram avaliados usando kits diagnósticos específicos e o número de cópias de mRNA de interferon gama (IFN-γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) foi avaliado por RT-PCR quantitativo em extratos de RNA em homogenatos de tecido renal dos ratos de todos os grupo.

Para análise histológica, seções de 5µm de espessura foram coradas com hematoxilina e eosina, onde 10 campos microscópicos aleatórios (x40) por seção foram examinados para avaliação das lesões histopatológicas. O dano tubular foi classificado da seguinte forma:

- **Grau 1:** dano muito leve com inchaço do epitélio tubular renal;
- **Grau 2:** dano leve com degeneração granular do epitélio tubular renal;
- **Grau 3:** dano moderado com degeneração granular e/ou vacuolar do epitélio tubular renal com presença de poucas gotas hialinas intracitoplasmáticas;
- **Grau 4:** dano grave com necrose tubular com presença de cilindros renais intraluminais e inflamação intersticial.

A demonstração da proliferação de células imunorreativas ao antígeno (PCNA) foi realizada por contagem em três campos microscópicos aleatórios por cada grupo.

Os resultados apresentados pelos estudos demonstraram que a administração de lactoferrina não teve efeito nas concentrações normais de biomarcadores da função renal de ratos, no entanto, uma elevação significativa (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância) nas concentrações séricas de ureia, creatinina e proteína total foi observada nos ratos tratados com PDC em comparação com aqueles do grupo 1. Já sobre o estresse oxidativo, concentrações normais desses biomarcadores foram observados em grupos controle tratados com lactoferrina.

Em continuidade, nenhuma diferença significativa foi detectada entre as

concentrações médias de cópias de mRNA para IFN-γ nos grupos estudados neste experimento. Já na histopatologia, os cortes renais dos ratos dos grupos controle normal e tratado com lactoferrina mostraram estruturas histológicas normais com glomérulos e túbulos renais normais, já nos grupos tratados com PDC encontrou-se alterações histopatológicas variáveis e graves, tais como lesões degenerativas, inflamatórias e hiperplásicas.

Por fim, nos resultados imunohistológicos, observou-se de forma mais abundante células tubulares renais PCNA positivas e células mononucleares em proliferação no tecido intersticial renal e área periglomerular no grupo tratado com PDC em comparação com os grupos pré-tratados com lactoferrina, porém sem diferença significativa entre os mesmos.

A partir desses resultados, o estudo afirma que o estresse oxidativo e a inflamação desempenham papéis importantes na lesão renal aguda induzida pelo PDC e que o envolvimento da IL-18 que poderia ser um dos mais importantes mediadores do dano do tecido renal e lesão tubular induzida pelo mesmo.

Além disso, o estudo mostrou o envolvimento do IGF-1, que é conhecido por desempenhar um papel importante na hipertrofia do tecido renal patogênico, onde, porém o pré-tratamento de ratos com lactoferrina produziu efeitos protetores marcantes contra a nefrotoxicidade aguda induzida por PDC, evidenciada por resultados bioquímicos, exames histopatológicos e imuno-histoquímicos.

Em uma pesquisa realizada por Mahmoud, Badr e Shinnawy (2016), estudou-se sobre os efeitos da whey proteins na melhora da função linfocitária e proteção contra diabetes na prole de camundongos diabéticos.

Para isso, foram utilizados 30 camundongos BALB/c fêmeas com massa corporal em grama de 25 a 30, (sem idade informada pelos autores), ao qual foram mantidas em jejum por 20 horas antes da indução do diabetes por estreptozotocina (STZ). Os camundongos, fêmeas, tornaram-se diabéticas utilizando injeções intraperitoneais por cinco dias consecutivos de estreptozotocina (60 mg/kg de peso corporal), começando duas semanas antes do acasalamento. Em 10 camundongos fêmeas não diabéticas controle injetou-se tampão citrato 0,01 M, pH 4,5.

Todos os camundongos, fêmeas, incluindo diabéticas e não diabéticas, foram acasalados com camundongos machos saudáveis. Os camundongos, fêmeas foram então distribuídos em 3 grupos experimentais (10 camundongos por grupo):

- **Grupo 1:** controle não diabético administrado com água destilada (250 µL/camundongo/dia durante um mês por via oral com gavagem);
- **Grupo 2:** camundongos diabéticos que receberam água destilada (250 µL/camundongo/dia durante um mês por via oral com gavagem);
- **Grupo 3:** camundongos diabéticos que receberam whey proteins não desnaturado (100 mg/kg de peso corporal dissolvidos em 250 µL/camundongo/dia durante um mês por via oral com gavagem).

Para avaliar a hiperglicemia durante o período de gestação, as concentrações de glicose no sangue foram medidas em amostras de sangue obtidas semanalmente após jejum noturno, cortando a ponta da cauda de cada camundongo, sendo estas coletadas a partir do dia da injeção de estreptozotocina até duas semanas após o parto.

No final da experiência, após jejum durante a noite, os filhotes aos três meses de idade em cada grupo foram anestesiados com pentobarbital (60 mg/kg de peso corporal) e a cavidade abdominal de cada camundongo foi aberta e todo o sangue foi coletado pela aorta abdominal e o soro foi armazenado para posterior análise do perfil de citocinas.

Após isso, realizou-se a determinação dos triglicerídeos sérico (TG), aspartato amino transferase (AST), alanina amino transferase (ALT) e creatinina, bem como mensuração da concentração de insulina e em seguida, testou-se a resposta imune de células B e T, interleucinas (IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-7, and TNF-α) e espécies reativas de oxigênio (ROS) na prole masculina adulta (n=15 em cada grupo) usando citometria de fluxo, Western blotting e ELISAs.

Os resultados do estudo demonstraram que a prole de mães diabéticas exibiu várias complicações pós-parto, como uma expressiva superexpressão do fator de transcrição ativador-3 (ATF-3), elevação significativa das concentrações plasmáticas de citocinas pró-inflamatórias (IL-1β, IL-6 e TNF-α) e espécies reativas de oxigênio (ROS), reduções acentuadas nas concentrações plasmáticas de IL-2 e IL-7, inibição significativa da quimiotaxia mediada por CCL21 e CXCL12 de linfócitos B e T e diminuição da capacidade

proliferativa de linfócitos B e T estimulados por antígenos (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância).

Entretanto, a administração de whey proteins nas ratas diabéticas restaurou substancialmente a expressão de ATF-3 e as concentrações de ROS, citocinas pró-inflamatórias, IL-2 e IL-7 na prole (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância).

Além disso, a quimiotaxia de linfócitos B e T para CCL21 e CXCL12 e as capacidades proliferativas desses linfócitos foram restauradas na prole masculina de camundongos diabéticos de mães administradas com whey proteins (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância).

Após isso, pode-se inferir que há evidências de um papel protetor da whey proteins presente no leite de camelo em diminuir a tendência da prole de mães diabéticas em desenvolver diabetes e complicações relacionadas.

Por fim, os resultados também demonstraram um efeito redutor significativo e dependente do tempo das proteínas do soro nas citocinas pró-inflamatórias IL-1α, IL-1β, IL-10 (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância).

Além disso, uma elevação significativa de IL-8 de maneira dependente do tempo foi registrada em grupos suplementados com whey proteins (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância).

A partir disso, o estudo pode construir a hipótese de que whey proteins não desnaturado pode ter um papel relevante no progresso e processo de cicatrização de feridas em modelos diabéticos, fornecendo uma visão crítica sobre futuras estratégias de intervenção nutricional destinadas a melhorar a proteção anti-inflamatória e antioxidantes.

Na pesquisa de Avila e colaboradores (2018) verificaram-se os efeitos da dieta de alta proteína contendo whey proteins em ratos submetidos a treino de resistência na água. Para isso, utilizou-se 32 ratos machos wistar com idade de 60 dias e massa corporal em gramas de 90 ± 2 que foram separados em quatro grupos (n = 8/grupo):

1. **Grupo SN:** ratos sedentários com dieta normoproteica (14% de proteína);
2. **Grupo TN:** ratos sedentários com dieta hiperproteica (35% de proteína, enriquecida com whey proteins isolada);

3. **Grupo SH:** ratos treinados com dieta normoproteica (14% de proteína);
4. **Grupo TH:** ratos treinados com dieta hiperproteica (35% de proteína, enriquecida com whey proteins isolada).

Os ratos foram submetidos a 8 semanas de treino de resistência em saltos na água. A determinação da sobrecarga e ajuste foram realizados diariamente, através do peso corporal multiplicado pelo percentual de sobrecarga da semana anterior acrescido de 5%.

Após a eutanásia, foi realizada coleta de sangue e extração de tecido adiposo, muscular e órgãos para procedimentos histológicos e análise da expressão proteica muscular de GLUT-4 e p-p70 s6 k.

Como resultado da pesquisa, os tecidos adiposos omental ($p < 0,02$) e subcutâneo ($p < 0,03$) foram maiores no SN em comparação ao SH; o tecido adiposo epididimal ($p < 0,01$) foi maior no SN em comparação com outros grupos e os tecidos adiposos perirrenais e retroperitoneais foram menores em SH e TH em comparação com SN.

Em relação aos órgãos e músculos, o gastrocnêmio foi menor ($p = 0,04$) em SN comparado com outros grupos; sóleo maior ($p < 0,001$) no SH em relação aos demais grupos e o peso do coração ($p < 0,01$) foi maior no TH em comparação com TN e SN, mas não com SH; rim ($p < 0,001$) e fígado ($p < 0,001$) maior em TH e SH em comparação com SN e TN.

Já nos indicadores bioquímicos, as concentrações dos triglicerídeos (mg/dL) foram reduzidas nos grupos TH ($p < 0,03$) em comparação com SH, TN e SN e não houve alterações nas concentrações de adiponectina e leptina e na expressão proteica de GLUT-4 e p70s6k.

Por fim, do estudo infere-se que dieta rica em proteína contendo whey proteins isolada manteve a histomorfologia normal do músculo e do fígado e, quando associada à resistência, reduziu as concentrações séricas de triglicérides, melhorou a composição corporal, aumentou o peso do coração, rins, fígado, gastrocnêmio e músculos sóleo.

Por sua vez, a pesquisa realizada por Kerasioti e colaboradores (2018) para estudar os efeitos da suplementação dietética de proteína de soro de leite de ovelha/cabra sobre o status redox de ratos utilizou 12 ratos

wistar com 26 semanas de vida e com peso médio em gramas de 470.

Para realização do experimento, os ratos foram divididos em 2 grupos que receberam suas dietas por um tempo de 28 dias, da seguinte forma: 1 - grupo controle ($n = 6$), alimentados com dieta comercial padrão; 2 - grupo experimental ($n = 6$); alimentados com dieta comercial padrão mais proteína de soro de leite de ovelha/cabra (1g/kg de peso corporal/dia).

Ao final do experimento, as amostras de sangue foram colhidas por punção cardíaca e os ratos foram eutanasiados por decapitação sob anestesia profunda. Posteriormente, os tecidos do fígado, baço, pâncreas, cérebro, coração, músculo quadríceps, pulmão, intestino delgado e rim foram ressecados, congelados em nitrogênio líquido e armazenados a -80°C até a análise.

Por fim, a glutatona reduzida, a atividade da catalase, a capacidade antioxidante total, as substâncias reativas tiobarbitúricas, as proteínas carbonilas e a taxa de decomposição do H_2O_2 foram medidas no sangue e tecidos.

De acordo com os resultados, os ratos alimentados com proteína de soro de ovelha/cabra exibiram um estado antioxidante melhorado e diminuíram os efeitos tóxicos induzidos por radicais livres nos lipídeos e proteínas (o autor não informa o valor do p , apenas o de significância).

Especificamente, no sangue, as concentrações de glutatona sintetase e catalase foram significativamente aumentadas enquanto as substâncias reativas a tiobarbitúricas e as concentrações de proteína carbonil foram significativamente menores em comparação com o grupo controle (o autor não informa o valor do p , apenas o de significância).

Em relação aos efeitos nos tecidos, observou-se que as concentrações de glutatona sintetase foram significativamente (o autor não informa o valor do p , apenas o de significância) aumentadas no intestino delgado ($p = 0,032$), músculo quadríceps ($p = 0,044$), pâncreas ($p = 0,013$) e tecido pulmonar ($p = 0,004$) em comparação ao grupo controle.

A taxa de decomposição do peróxido de hidrogênio foi significativamente diminuída no fígado ($p = 0,012$), cérebro ($p = 0,042$) e músculo quadríceps ($p = 0,048$), mas foi significativamente aumentada ($p = 0,009$) no tecido esplênico comparado ao grupo controle.

As concentrações de substâncias reativas ao tiobarbitúrico foram significativamente diminuídas no fígado ($p=0.006$), cérebro ($p=0.000$), músculo quadríceps ($p=0.005$), pâncreas ($p=0.031$), pulmão ($p=0.031$) e baço ($p=0.017$) em comparação ao grupo controle.

Finalmente, as concentrações de proteína carbonil foram significativamente diminuídas no tecido do cérebro ($p=0.002$), intestino delgado ($p=0.032$), rim ($p=0.009$), pâncreas ($p=0.045$) e baço ($p=0.018$) em comparação com o grupo controle.

Logo, o presente resultado mostra os efeitos benéficos da proteína de soro de leite de ovelha/cabra sobre o status redox em um modelo in vivo, aonde aumentou os mecanismos de defesa antioxidante no sangue e nos tecidos e protegeu contra os efeitos prejudiciais do estresse oxidativo.

Por fim, a investigação do seu mecanismo molecular de ação para que a whey proteins seja incorporada como um ingrediente bioativo em produtos alimentares seria de particular relevância.

Em síntese, embora a proteína do soro do leite já possua aspectos nutricionais amplamente investigados ao longo das últimas décadas, tendo uma abordagem de pesquisas mais voltada para os seus efeitos anabólicos, hipertróficos e performance no exercício, nos últimos anos pesquisas como as expostas tem sido realizadas para elucidar a interação e efeitos nos parâmetros hepáticos, lipídicos, hormonais, ósseos, metabólicos, imunológicos e renais, a fim de se compreender as complexidades dos possíveis efeitos benéficos e/ou deletérios da whey proteins.

Efeitos crônicos da suplementação de whey proteins e outras proteínas/peptídeos/aminoácidos

Royle, McIntosh e Clifton (2008) estudaram a influência do isolado proteico de soro de leite (WPI) e do glicomacropéptido (GMP) no ganho de peso e composição corporal. Para tal, foram utilizados 50 ratos wistar com 12 semanas de vida (o peso corporal não foi informado pelos autores) e avaliados pela alimentação ad libitum por 7 semanas com cinco dietas semi-purificadas do American Institute of Nutrition diferindo no tipo de proteína: (1) caseína; (2) carne; (3) controle com isolado proteico de soro de leite (WPI) sem glicomacropéptido; (4) WPI com

glicomacropéptido a 100 g/kg e (5) WPI com glicomacropéptido a 200 g/kg.

Ao final do experimento, a composição corporal foi avaliada e as amostras de plasma foram testadas para triglicerídeos, insulina e glicose. Como resultado, a análise dos dados não demonstrou nenhum efeito de qualquer tipo de proteína ou concentração de GMP nos pesos corporais finais, bem como não houve diferença significativa entre os grupos na ingestão de alimentos.

Houve uma redução significativa no ganho de peso corporal (o autor não informa o valor do p , apenas o de significância) com ratos alimentados com GMP em comparação com ratos alimentados com carne de vaca e caseína.

Em relação a composição corporal houve diminuição significativa na massa de gordura testicular e abdominal quando os ratos WPI com GMP (200 g/kg) comparados com os ratos alimentados com caseína (o autor não informa o valor do p , apenas o de significância), bem como houve diminuição na deposição de gordura perirrenal nos ratos alimentados com ambos as concentrações de GMP em comparação com os ratos alimentados com caseína (o autor não informa o valor do p , apenas o de significância).

Em relação aos dados bioquímicos, as concentrações de insulina nos ratos alimentados com ambas as doses de GMP foram significativamente inferiores ($p<0,01$) do que nos ratos alimentados com WPI de controle e as concentrações de triglicerídeos no plasma dos ratos alimentados com WPI + GMP a 200 g/kg foram significativamente menores do que os ratos alimentados com caseína e proteína da carne (o autor não informa o valor do p , apenas o de significância).

Por fim, do estudo pode-se inferir que o isolado proteico de soro do leite sozinho tem a influência predominante representando 70% do efeito global sobre o ganho de peso corporal, bem como o glicomacropéptido tem uma influência adicional significativa (o autor não informa o valor do p , apenas o de significância) quando combinado com WPI no acúmulo de gordura, porém os mecanismos para este efeito não foram identificados.

Haraguchi e colaboradores (2010) para verificar a qualidade biológica e bioquímica da whey proteins, utilizaram 32 ratos fisher com aproximadamente 40 gramas de peso médio e 3 semanas de vida foram divididos em 4 grupos com 8 ratos.

O objetivo do estudo foi comparar a qualidade biológica de uma proteína de soro comercial com caseína e seu efeito sobre parâmetros bioquímicos de ratos.

Como desenho experimental, ao longo de 4 semanas o grupo caseína (grupo C) recebeu dieta padrão (AOAC), o grupo whey proteins (grupo W) recebeu dieta AOAC modificada com whey proteins em vez de caseína, e o grupo caseína/whey proteins (grupo CW) recebeu dieta AOAC modificada com 70% de caseína e 30% whey proteins.

Além disso, um grupo isento de proteínas (grupo PF) foi usado para determinar as perdas de nitrogênio endógeno. A razão proteica líquida, o coeficiente de eficiência proteica e a digestibilidade verdadeira foram determinados, e o sangue foi coletado para análise bioquímica.

Já o colesterol total, triglicerídeos e glicose foram medidos por métodos enzimáticos e o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL) foi medido no sobrenadante após a precipitação seletiva da lipoproteína de baixa densidade e da lipoproteína de densidade muito baixa.

A proteína total e albumina foram medidas por medição colorimétrica, o aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase foram mensurados por ensaio cinético e creatinina pela reação de picrato alcalino, todos usando kits comerciais. Por fim, a atividade da paraoxonase (PON) foi medida pela taxa de hidrólise do fenilacetato.

Como resultado da pesquisa, a ingestão de alimentos e a ingestão de proteínas não diferiram entre os grupos C, W e CW e o ganho de peso para os grupos W e CW foram maiores do que para o grupo C (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância).

Já nos resultados dos ensaios biológicos, o grupo W apresentou maiores valores para razão líquida de proteína, razão de eficiência proteica e digestibilidade, mas isso não foi observado para o grupo CW e nenhuma diferença significativa entre os grupos CW e C foi encontrada.

Apenas a dieta W gerou valores significativamente diferentes para as concentrações de proteína total, albumina, glicose e colesterol HDL e atividade paraoxonase (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância).

Por fim, o colesterol total nos grupos W e CW foram diferentes entre si ($p < 0,05$), embora semelhante ao grupo C, os

triglicerídeos e as concentrações de colesterol não-HDL não apresentaram diferença estatística entre todos os grupos.

Dessa forma, do estudo pode-se inferir que a whey proteins em comparação com a caseína apresentou maiores valores de parâmetros biológicos e a avaliação bioquímica revelou melhora da homeostase glicêmica, do perfil lipídico e da atividade da paraoxonase em ratos.

Adechian e colaboradores (2011) tiveram com o objetivo de comparar a capacidade da caseína com proteínas solúveis no leite (MSP) como limitante para a perda de massa magra induzida pela restrição de energia.

Induziram a obesidade em 30 ratos wistar machos (massa corporal em gramas de $315,3 \pm 1,8$ e sem idade informada pelo estudo) por uma alimentação de 5 semanas com uma dieta rica em gordura e alto teor de sacarose.

O efeito da restrição de energia foi então estudado com dietas ricas em proteínas (32%) contendo caseína, MSP ou uma mistura de 50/50 de ambas as proteínas por 3 semanas ($n=10$ por grupo).

A ingestão alimentar, peso corporal, balanço de nitrogênio, creatinina e excreção de 3-metil-histidina foram medidos durante a restrição energética e em seguida, os pesos dos tecidos, os parâmetros metabólicos do plasma (aminoácidos, glicose, insulina, colesterol e triglicerídeos) e as taxas de síntese proteica muscular in vivo e extensor longo dos dedos (EDL) foram medidos no período pós-absortivo no final do período experimental.

Como resultado do estudo, a ingestão de alimentos não foi diferente entre os grupos durante o período de alta ingestão de sacarose, antes da restrição energética e os pesos de depósito de tecido adiposo peri-renal e peri-genital, fígado, músculos posteriores dos membros posteriores (individualmente ou a soma de todos eles) e rim não foram diferentes entre os grupos no final do período de restrição energética.

As concentrações plasmáticas de aminoácidos medidas no estado pós-absorção no final do período de restrição não foram diferentes entre os grupos, exceto para leucina e fenilalanina (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância).

Já o balanço de nitrogênio foi significativamente reduzido durante a primeira semana de restrição energética em comparação com o período de alimentação

com alto teor de gordura, mas permaneceu positivo em todos os grupos (o autor não informa o valor do p , apenas o de significância).

Embora diferenças significativas relevantes para o metabolismo de proteínas tenham sido observadas entre os grupos (ingestão de proteínas, concentrações plasmáticas de aminoácidos, excreção fecal de nitrogênio, taxas de síntese de proteína muscular - o autor não informa o valor do p , apenas o de significância), semana por semana, não houveram diferenças significativas no balanço de nitrogênio, independentemente da proteína utilizada.

Dessa forma, em ratos com restrição de energia com excesso de peso, mostrou-se que, a longo prazo, a evolução da massa muscular durante a restrição de energia foi a mesma, independentemente da proteína utilizada.

Assim, para minimizar a perda de massa corporal magra durante a restrição de energia, é importante fornecer uma quantidade suficiente de proteínas, embora a natureza da ingestão de proteína não tenha relevância.

Em um estudo de Adechian e colaboradores (2012) verificou-se os efeitos do consumo de proteína rica em leucina em ratos com excesso de peso e restrição de energia sobre a proteína muscular. Para isso utilizou-se 27 ratos machos wistar aos quais receberam uma dieta hipercalórica por 5 semanas e depois com restrição de energia e alimentados com uma dieta rica em proteínas contendo caseína, proteínas solúveis do leite (MSP) ou uma mistura de caseína-MSP ($n=9$ por grupo) por 3 semanas e a composição corporal foi medida pela absorciometria com raio-x de dupla energia antes e após a restrição de energia.

Após 3 semanas, os músculos dos membros traseiros, os rins, o intestino, o fígado e o baço, os parâmetros metabólicos do plasma e as taxas de síntese proteica do fígado e do extensor longo dos dedos foram mensurados no estado pós-prandial.

Como resultado do estudo, a ingestão alimentar foi semelhante em todos os grupos e a restrição energética induziu uma diminuição significativa no peso corporal e massa gorda ($p<0,001$) e interrompeu o crescimento lento da massa corporal magra, sem diferenças entre os grupos.

Entre todos os tecidos, um efeito significativo foi detectado apenas para o intestino ($p=0,0012$), com um peso maior no

grupo da caseína, assim como as concentrações plasmáticas de glicose, insulina, colesterol e triglicerídeos não foram diferentes entre os grupos e apenas o teor de ureia no plasma foi significativamente menor no grupo caseína do que no grupo MSP ($p=0,0143$).

Entre os valores de aminoácidos plasmáticos pós-prandiais, apenas tirosina (maior na caseína que no grupo MSP, $p=0,0082$), leucina (menor nos grupos caseína e mistura do que no grupo MSP, $p=0,0005$), prolina (maior no grupo caseína e maior na mistura grupo do que no grupo MSP, $p=0,0001$), e a soma de glutamina e ácido glutâmico (maior na caseína do que no grupo MSP, $p=0,0490$) foram significativamente diferentes entre os grupos. Já as taxas de síntese de proteínas hepáticas e muscular pós-prandiais não foram diferentes entre os grupos.

Por fim, o estudo afirma que apesar do alto conteúdo de leucina da MSP e a brevidade do período pós-absortivo, não houve diferença na evolução da massa proteica corporal entre os grupos.

Assim, quando a ingestão de proteína é alta, a natureza e o momento da ingestão de proteína não influenciam as mudanças de massa corporal magra durante a restrição de energia.

Lollo e colaboradores (2012) realizaram um estudo com o objetivo de investigar o efeito de dose-resposta a suplementação crônica das proteínas do soro do leite (WP) e caseína enriquecido com leucina nas vias anabólicas MTOR e p70S6K no diafragma de ratos wistar sedentários e exercitados.

Para isso, 96 ratos wistar machos recém-desmamados com 21 dias de idade e massa corporal em gramas de $133,82 \pm 5,6$ foram divididos em oito grupos e alimentados com dieta de 30 dias contendo caseína ou whey proteins, com concentrações crescentes (0, 3, 4,5 e 6% da dieta) de leucina e um conjunto paralelo de oito grupos foi exercido para comparação.

Para análise, o ácido úrico sérico, creatinina, glicose, AST, ALT, CK, LDH e colesterol, foram determinados por métodos padrão, e MTOR e p70S6K, usando a análise de Western Blot.

Nesse sentido, a suplementação a longo prazo não mostrou efeito sobre a massa muscular do diafragma em relação à fonte proteica da dieta.

Contudo, enquanto a suplementação resultou em ganhos de massa corporal inferiores ligeiramente significativos (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância), a massa dos diafragmas foi mantida praticamente inalterada, mas mostrando um pequeno aumento quando a concentração de adição foi de 4,5% de leucina.

A suplementação a longo prazo de ratos normais com leucina produziu um aumento geral nas proteínas MTOR e p70S6K no diafragma, tanto fosforiladas, como não fosforiladas e a suplementação de leucina em concentração de 6% foi mais efetiva em promover um aumento significativo na concentração de MTOR em ambas as formas (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância).

As consequências da suplementação sobre as atividades das enzimas AST, ALT, CK e LDH, mais as concentrações séricas de glicose, ácido úrico, creatinina e colesterol foram determinados, a fim de avaliar as alterações da leucina suplementar a longo prazo, porém não foram observadas alterações significativas nos parâmetros de saúde do fígado (ALT e AST) e renal (creatinina e ácido úrico) analisadas em relação à suplementação crônica.

Além disso, os marcadores de danos musculares, CK e LDH, não foram aumentados por nenhuma das concentrações de suplementação de leucina testados e os perfis completos de aminoácidos do soro não detectaram alterações, com exceção da alanina e dos aminoácidos de cadeia ramificada.

Com relação à leucina, foram observados aumentos (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância) proporcionais em todas as concentrações de suplementação, exceto que os sedentários mantiveram concentrações de leucina 20% superiores aos ratos treinados.

A partir destes resultados, o estudo permite inferir que a combinação de proteínas do leite (whey proteins e caseína), leucina e exercício foi capaz de ativar a via MTOR do diafragma, obtendo-se ativação máxima quando a concentração de adição de leucina foi de 4,5% ou 6%, bem como também, as diferentes fontes de proteína, proteína de soro de leite ou caseína, podem ser uma alternativa viável para maximizar a ativação da via MTOR e fornecer aminoácidos para a síntese proteica no diafragma.

Em um estudo de Ebaid, Badr e Metwalli (2012) que pesquisaram sobre as propriedades imuno-estimulante da whey proteins desnaturada derivada de três espécies de camelos em camundongos. Para isso utilizou-se 75 camundongos (os autores do estudo não apresentaram a linhagem) machos com massa corporal em gramas de 25 a 30, divididos em cinco grupos (n=15/grupo):

- **Grupo 1:** grupo de controle;
- **Grupos 2, 3 e 4:** suplementados por via oral com a proteína de soro do leite não desnaturada de Majaheim (segundo grupo, WPA), Maghateer (terceiro grupo, WPB) e Soffer (quarto grupo, WPC), numa dose de 100 mg/kg de peso corporal por dia durante 6 dias;
- **Grupo 5:** O quinto grupo foi suplementado oralmente com albumina de soro bovino (BSA) na mesma dose (100 mg/kg de peso corporal diariamente durante 6 dias).

Os camundongos foram anestesiados com pentobarbital (60 mg/kg de peso corporal) e as amostras (sangue, fígado e pele) foram obtidas 2, 4 e 6 dias após a suplementação das proteínas do soro. Foi realizada a estimação da glutatona, mensuração das espécies reativas de oxigênio, concentrações de hidroperóxido, glicose sanguínea, perfil lipídico, determinação de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, creatinina e perfil de citocinas no plasma, além da realização de eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) para determinação das interleucinas (IL-1 α , IL- β , IL-10, IL-2, IL-6 e IL-8).

Como resultado do estudo, análise por SDS-PAGE dessas três proteínas do soro revelou um padrão eletroforético similar que indicava uma estrutura relativa dos componentes de proteína e carboidrato e nas proteínas do soro das três espécies de camelos, a lactoferrina, a albumina sérica e a α -lactalbumina são distribuídas em pesos moleculares de aproximadamente 80, 66 e 14 kDa, respectivamente. A similaridade da distribuição eletroforética indicou claramente a bioatividade semelhante à esperada.

Lém disso, uma inibição significativa dos parâmetros de estresse oxidativo foi observada em comportamentos semelhantes para as três proteínas do soro (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância).

Observou-se uma diminuição significativa de espécies reativas de oxigênio em leucócitos isolados, homogenatos de

fígado e pele nos três grupos de whey proteins em comparação com os grupos controle e BSA (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância).

A concentração de hidroperóxido foi medida nas amostras de sangue total e a análise estatística revelou que os 3 grupos suplementados com whey proteins (WPA, WPB, WPC) mostraram uma diminuição significativa de hidroperóxido em comparação ao grupo controle e a glutatona foi significativamente elevada em camundongos suplementados com whey proteins de maneira dependente do tempo em comparação com os camundongos dos grupos BSA e controle (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância).

Por sua vez, Chevalier e colaboradores (2013) verificaram como a restrição energética influencia o metabolismo proteico e para isso utilizaram 56 ratos machos wistar, com peso em gramas entre 300-320, divididos em 7 grupos de 8 ratos.

Durante 5 semanas, todos os ratos foram alimentados com uma dieta de indução da obesidade. Após esse período, os mesmos foram então submetidos a uma restrição de 45% de energia usando a dieta de indução de obesidade (grupo OI-R) ou uma dieta balanceada de alta proteína (HP) por 3 semanas, enquanto um grupo controle foi alimentado com a dieta de indução de obesidade ad libitum (grupo OI).

Ratos com restrição calórica e alta proteína (HP) foram divididos em 5 grupos, diferindo apenas em termos de sua fonte proteica: proteínas totais do leite (grupo MP-HP-R), caseína (grupo C-HP-R), soro de leite (grupo W-HP-R), uma mistura de 50% caseína e whey (grupo CW-HP-R) e soja (grupo S-HP-R).

Ao final, os ratos foram eutanasiados no estado pós-prandial e sua composição corporal foi determinada.

As taxas de síntese de proteínas foram determinadas no fígado, no músculo gastrocnêmio e no rim usando uma dose subcutânea de valina.

As concentrações de mRNA foram medidas para enzimas chaves envolvidas nas três vias de proteólise.

Como resultado da pesquisa, tal estudo demonstrou o peso corporal dos ratos OI-R foi 10% menor que o dos ratos OI ($p < 0,0001$) e não diferiu dos cinco grupos restritos ao com alta proteína (HP).

Verificou-se que a restrição energética e não a composição da dieta que influenciou a perda de peso e adiposidade, enquanto a massa de tecido magro (com exceção do rim ($p = 0,01$)) não foi influenciada pela composição da dieta.

As concentrações de aminoácidos neoglicogênicos tenderam a cair sob restrição energética ($p < 0,06$), mas esse foi revertido nas dietas com alta proteína (HP).

Já a uremia foi 64% maior em ratos com alta proteína (HP) do que nos com dieta de indução de obesidade (OI) ($p < 0,0001$), mas não foi influenciada pela restrição de energia, enquanto as taxas de síntese de proteínas pós-prandiais em diferentes órgãos foram semelhantes em todos os grupos.

Em contraponto, as concentrações de mRNA que codificam enzimas proteolíticas aumentaram sob restrição de energia no músculo e rim, entretanto isso foi neutralizado pelas dietas de alta proteína.

Ao final do estudo, inferiu-se que em ratos adultos obesos, a restrição de energia e não a composição da dieta afetou as reservas de gordura e teve pouco alteração no metabolismo de proteínas, apesar dos efeitos marcados na proteólise no músculo e rim.

Em outro estudo de Aparicio e colaboradores (2014) foram examinados os efeitos da ingestão de proteína de soro de leite, whey proteins (WP) e proteína de soja (PS) sobre os parâmetros renais, urinários e morfológicos em ratos. Para isso, 120 ratos wistar machos com peso médio em gramas de 165 ± 8 foram utilizados e divididos em 2 grupos: grupo WP, sendo dieta enriquecida com whey proteins (tendo 10,4% de proteína na dieta e 73,8% da mesma provinda da whey) e grupo SP, sendo dieta enriquecida com proteína da soja (tendo 9,8% de proteína na dieta e 77,5% da mesma provinda da soja).

Os grupos foram alimentados com suas respectivas dietas ao longo de 12 semanas. Na 11ª semana de experimento, uma amostra de urina de cada rato foi coletada para análise bioquímica.

Os volumes de urina foram registrados e as amostras foram transferidas para tubos de centrífugas graduadas para análise de pH, cálcio e citrato.

Ao final do período experimental, os ratos foram anestesiados com ketamina-xilazina e eutanasiados por canulação da aorta abdominal. O sangue foi coletado e centrifugado a 3.000 rpm por 15 minutos para separar o plasma que posteriormente foi

congelado em nitrogênio líquido e armazenado a -80 °C.

Os pesos das carcaças foram registrados e os rins esquerdos foram extraídos, pesados e imediatamente armazenados em formalina para posterior análise histológica.

Como resultado da pesquisa, o pH urinário foi mais ácido no grupo da dieta WP comparado ao grupo da dieta SP ($p < 0,001$) e o conteúdo urinário de cálcio foi maior na dieta WP em comparação ao grupo dieta SP ($p < 0,001$), enquanto a concentração de citrato urinário foi menor ($p < 0,001$), no entanto, não foram observadas diferenças entre os grupos para qualquer um dos parâmetros morfológicos renais analisados ou outros marcadores renais do plasma, tais como concentrações de albumina ou ureia.

Em relação a morfologia e peso dos rins, não foram observadas diferenças entre os grupos em nenhum dos parâmetros morfológicos renais analisados (todos, $p > 0,05$) e a massa úmida do rim, expressa em valor absoluto, foi menor no grupo WP em comparação ao grupo SP ($p = 0,015$), mas não houve diferença quando a massa úmida renal foi expressa em relação ao peso corporal final ou à carcaça peso.

Após a realização dos experimentos o estudo demonstra que apesar do grupo WP apresentar pior perfil ácido-base, não foram observadas alterações renais morfológicas significativas, bem como o uso de SP em vez de WP parece promover um plasma mais alcalino e melhor perfil urinário, com suas consequentes vantagens renais.

Um estudo realizado por Oh, Igawa e Naka (2015) verificou os efeitos da ingestão de leite em pó desnatado e do exercício de treinamento em esteira sobre parâmetros renais, ósseos e metabólicos em ratos obesos. Para isso, utilizou-se 47 ratas Sprague-Dawley (SD) com 14 semanas de idade (peso corporal não informado pelos autores), distribuídos em 4 grupos, sendo:

- **grupo 1:** sem exercício e dieta controle ($n=12$);
- **grupo 2:** com exercício e dieta controle ($n=12$);
- **grupo 3:** sem exercício e com 17% de dieta com leite em pó desnatado ($n=11$);
- **grupo 4:** com exercício e com 17% de dieta com leite em pó desnatado ($n=12$).

Para treinamento do grupo exercício, os ratos com 27 semanas de idade correram

em uma esteira com uma frequência de cinco vezes por semana durante 12 semanas.

Ao final do estudo, foram analisados parâmetros ósseos, renais e metabólicos e como resultados nos grupos sem exercício/dieta normal e com exercício/dieta normal a concentração de creatinina apresentou valores significativamente maiores ($p < 0,05$) em relação ao grupo com exercício/dieta com leite desnatado.

O grupo com exercício também com dieta normal apresentou peso corporal significativamente menor ao final do experimento ($p < 0,05$) em relação ao grupo com exercício/dieta com leite desnatado.

A superfície óssea/volume ósseo, volume ósseo/volume de tecido, espessura trabecular, número trabecular e fator de padrão ósseo trabecular foram significativamente menores (o autor não informa o valor do p , apenas o de significância) no grupo com exercício/dieta controle, sem exercício/dieta com leite desnatado e com exercício/dieta com leite desnatado quando comparado ao grupo sem exercício/dieta controle.

Em relação aos tecidos, não houve diferença significativa no peso do fígado e músculo sóleo. Em contraste, o peso do extensor longo dos dedos no momento da dissecação diferiu da ingestão dietética, pois o grupo sem exercício/dieta normal apresentou valores significativamente mais baixos (o autor não informa o valor do p , apenas o de significância) que os demais.

Frente a tais resultados, os achados do estudo sugerem que ratas alimentadas com dieta de leite desnatado teriam parâmetros estruturais e de resistência óssea mais elevados do que ratos alimentados com uma dieta normal.

Já Tranberg e colaboradores (2015) realizaram dois experimentos em seu estudo. No experimento um, com 72 camundongos machos C57BL/6NTac com a idade de 3 semanas (o estudo não fornece o peso inicial médio dos camundongos), esses foram alojados em grupos de 6, durante 2 semanas de adaptação, todos os camundongos foram alimentados com uma dieta padrão de roedores.

Na idade de 5 semanas, os camundongos foram equiparados pelo peso corporal e divididos em quatro grupos experimentais: 1 - caseína de alta fração; 2 - caseína/soro de leite de alta fração; 3 - soro de leite de alta fração; 4 - caseína de alta fração -

para serem alimentados com dieta hiperlipídica com caseína, dieta hiperlipídica com isolado de caseína e proteína de soro de leite, dieta hiperlipídica isolada de proteína de soro de leite e dieta controle com baixo teor de gordura e caseína.

Os grupos foram alimentados com as respectivas dietas de teste por 1, 3 ou 5 semanas seguidas e com subsequente eutanásia.

Os pesos corporais e a ingestão de alimentos foram registrados duas vezes por semana, e a composição corporal foi analisada semanalmente em camundongos não anestesiados por ressonância magnética (RM).

Antes do desafio da refeição, os camundongos foram submetidos a jejum durante a noite (10 horas) em gaiolas individuais. Após a linha de base (0 hora) coleta de sangue e urina, os camundongos tiveram acesso livre a uma quantidade conhecida de sua dieta teste usual por 1 hora, que foi então removido e pesado.

O sangue e a urina foram coletados na remoção de alimentos (1 hora) e novamente 2 horas depois (3 horas) e a urina foi coletada em microtubos não revestidos por micção espontânea durante o manuseio.

Já no experimento dois, com 32 camundongos com 4 semanas de idade (os autores do estudo não fornecem o peso inicial médio dos camundongos) foram colocados em gaiolas de adaptação por 3 dias e transferidos para um sistema de calorimetria para medições do gasto energético basal por um sistema de calorimetria indireta.

A taxa de consumo de oxigênio, a razão de troca respiratória, atividade total e ingestão de alimentos e água foram medidas simultaneamente para cada camundongo.

Às 5 semanas de idade, as mesmas dietas descritas para o estudo anterior foram implementadas no sistema de calorimetria e o efeito da dieta modificada no gasto energético foi medido durante 1 semana (n=8). O peso corporal foi registrado duas vezes por semana.

No final, camundongos foram submetidos à ressonância magnética e anestesiados. O sangue foi coletado por punção do plexo periorbital em tubos revestidos com EDTA e centrifugado para plasma que foi armazenado a -80 °C juntamente com os tecidos coletados para análises.

Como resultado do peso e composição corporal, no experimento um, o ganho de peso

corporal foi significativamente reduzido ($p < 0,01$) pelo whey proteins durante a primeira semana de intervenção dietética em comparação com os outros grupos de alta fração.

A massa gorda foi significativamente reduzida pelo soro comparado à caseína de alta fração da primeira semana da intervenção e ao longo do estudo (o autor não informa o valor do p , apenas o de significância).

Já no consumo alimentar, o consumo semanal e total acumulado não foi estatisticamente diferente entre os grupos e após a primeira semana, não houve diferenças na ingestão de alimentos, ganho de peso ou eficiência alimentar entre os grupos.

Sobre o comprimento corporal, o grupo alimentado com soro do leite de alta fração foi significativamente reduzido comparado à caseína de alta fração ($p < 0,01$).

O IGF-1 foi significativamente reduzido com a idade ($p < 0,001$), no entanto, não houve efeito significativo da fonte de proteína em nenhum dos momentos.

Em continuação, produção de ureia e a atividade do ciclo da ureia não foram afetados pela fonte proteica. Também não houve influência da fonte de proteína na relação de troca respiratória ou volume máximo de oxigênio (VO_2).

Por fim, o estudo permite inferir que a whey proteins diminuiu os parâmetros relacionados ao crescimento exclusivamente durante a primeira semana de intervenção dietética. O efeito inicial da whey proteins não pôde ser explicado pela ingestão de alimentos, gasto de energia, produção de ureia ou atividade do ciclo da ureia.

Santos e colaboradores (2016) realizaram um estudo para verificar os efeitos da suplementação alimentar com whey proteins e leucina em ratos normais. Para isso utilizaram 28 *rattus norvegicus/wistar* com idade de 90 dias e massa corporal total média em gramas de 237 ± 24 , divididos em cinco grupos com n amostral de 5 a 7 ratos por grupo, sendo dois destes grupos suplementados com leucina (LEU1 e LEU2 nas doses 0,675 e 1,35g/kg/dia), dois grupos suplementados com whey proteins (WP1 e WP2 nas doses 0,45 e 1,8 g/kg/dia) e 1 grupo com água durante o período de 4 semanas.

Ao final deste período, amostras de sangue foram coletadas e processadas para dosagens bioquímicas de creatinina, ureia, triglicerídeos, colesterol total e glicemia em jejum. Houve ganho significativo de peso nos

grupos WP2 ($p<0,001$) e LEU2 ($p<0,001$) e o consumo alimentar foi significativamente menor ($p<0,001$) em relação ao grupo controle para os dois tratamentos, WP1 e WP2.

Não houve aumento da concentração de ureia plasmática e creatinina, nem mesmo indicativos de disfunção renal. Além disso, foi observado a redução significativa de triglicérides, colesterol total ($p<0,001$) e glicemia em jejum ($p<0,005$) no grupo LEU1 quando comparados com o controle.

Devido a isso, quando levado em consideração os biomarcadores de função renal, a suplementação alimentar com whey proteins e leucina não resultaram em danos renais e o grupo LEU1 apresentou perfil lipídico (com exceção do LDL) significativamente melhor ($p<0,001$).

Em um estudo de Singh e colaboradores (2016) que verificaram o balanço energético, prevenção da morbidade e dano renal a partir de dietas ricas em whey proteins e caseína, utilizaram 49 ratos machos SHR (espontaneamente hipertensos) para realização de 2 experimentos.

No experimento um, 33 ratos machos SHR com 4 semanas de idade foram colocados em gaiolas metabólicas individuais por uma semana. Após esse período, foram pesados (110~115g) e divididos em 4 grupos de dietas:

1. Grupo controle (CON, 7% whey + 7% caseína - n=9);
2. Grupo whey (WHY, 40% whey - n=8);
3. Grupo caseína (CAS, 40% caseína - n=8);
4. Grupo ração padrão (CHW, n=8).

Todos os grupos receberam as dietas ao longo de 12 semanas. O consumo da ração de cada grupo foi registrado e o gasto de energia foram monitorados.

O peso corporal foi registrado duas vezes por semana e a composição corporal foi medida semanalmente no rato não anestesiado por um método de ressonância magnética quantitativa.

As medidas da pressão arterial foram registradas na 4ª e 6ª semana, utilizando-se esfigmomanômetro.

Ao final do experimento cada rato recebeu uma pontuação de 0 a 4 com base na avaliação do déficit neurológico, foram realizados os testes de tolerância à glicose intraperitoneal (IPGTT) e insulina (IPITT), além da histologia renal.

No experimento dois, 16 ratos machos SHR com 8 semanas de idade foram colocadas em gaiolas individuais com dieta padrão por 4 dias tiveram seus pesos mensurados e foram randomizados para dois grupos dietéticos ad libitum (n=8/grupo): dietas WHY e CAS. Durante os quatro períodos de treino que duraram 8 dias, em dias alternados, os ratos do grupo 1 receberam dieta CON e WHY, também em dias alternados e os ratos do grupo 2 receberam dieta CON ou CAS da mesma forma.

Após os períodos de treinamentos, foi realizado um teste de preferência por ração no qual cada grupo recebeu a dieta CON e uma das dietas experimentais (WHY ou CAS) simultaneamente por dois dias consecutivos.

Durante os testes de preferência de ração, a ingestão de alimentos foi registrada em 1, 2, 4, 6 e 24 horas.

Os resultados do experimento 1 demonstraram que tanto o dieta WHY quanto a CAS produziram hipofagia de curto prazo, bem como aumentaram significativamente o gasto energético ($p<0,01$) e diminuíram significativamente o quociente respiratório ($p<0,01$), o peso corporal ($p<0,01$) e a massa magra (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância), com efeitos da dieta WHY sendo mais prolongados.

Tanto as dietas WHY quanto CAS evitaram a morbidade associada ao AVC ($p<0,01$) e diminuíram significativamente os índices de inflamação renal (fator de necrose tumoral- α , interleucina-6 - o autor não informa o valor do p, apenas o de significância) e danos renais, em contra partida somente a dieta WHY diminuiu significativamente a massa gorda (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância) e pressão arterial (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância).

No experimento 2, após quatro testes iniciais de condicionamento, a preferência pela dieta CON, WHY ou CAS foi determinada. Ao longo dos quatro ensaios de condicionamento, nos dias com dietas WHY e CAS houve diminuição da ingestão de alimentos em comparação com os dias de dieta CON (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância).

Durante o teste de preferência, houve uma redução significativa (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância) na preferência pela dieta WHY sobre a CON no dia 1 (14%) e dia 2 (4,5%).

Da mesma forma, a preferência pela dieta CAS tendeu a diminuir tanto no dia 1 (14%) como no dia 2 (4,5%). Juntos, esses dados mostram que as dietas enriquecidas com WHY e CAS eram menos preferidas que a dieta CON.

Como pode-se verificar, as dietas enriquecidas com whey ou caseína melhoraram (7%) o balanço de energia, aumentaram ($p < 0,01$) a sobrevivência e preveniram o dano renal em ratos espontaneamente hipertensos.

Já em um estudo realizado por Khairallah e colaboradores (2017) o desempenho muscular basal foi avaliado em 50 ratos Sprague-Dawley adultos (sem idade específica informada pelos autores) e com massa corporal em gramas de 473 ± 3 . Após a pesagem eles foram distribuídos em uma das cinco dietas semi-purificadas ($n=10$ /grupo), diferindo apenas na fonte proteica e tendo 19% de proteína.

Foram estas: grupo 1 - proteína do leite (MPI); grupo 2 - proteína de soro de leite isolada ou whey proteins (WPI); grupo 3 - isolado de proteína de soja (SPI); grupo 4 - concentrado de proteína de soja (SPC); grupo 5 - proteína de soja tratada com enzima (SPE).

Os ratos foram alimentados por 8 semanas e ao final o teste de desempenho muscular foi repetido, bem como tecidos coletados para análise histológica e sangue para análise de biomarcadores (colesterol, creatinina, triglicerídeos e miostatina), além de terem o consumo de ração e peso monitorados.

Como resultado da pesquisa, não houve diferença significativa no consumo alimentar ou nos pesos corporais ao longo do tempo entre os grupos de dieta, nem houve diferenças nos pesos dos órgãos e músculos terminais ou nos lipídeos séricos, creatinina ou miostatina.

Sobre o desempenho muscular, comparado com ratos alimentados com MPI, ratos alimentados com WPI e SPC exibiram uma maior taxa máxima de contração usando a medida in vivo do desempenho muscular e quando a força máxima foi normalizada para o peso corporal, os ratos alimentados com SPC apresentaram maior força em comparação com o MPI, enquanto que quando normalizados para o peso gastrocnêmio, os ratos alimentados com WPI apresentaram maior força em comparação ao MPI (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância).

Ao final, o estudo pode afirmar que o consumo de proteína de soja, na dieta rica em gordura, resultou na função muscular comparável à proteína do soro e melhorou em comparação com a proteína do leite e que os benefícios observados com a proteína de soja ou whey foram independentes de alterações na massa muscular ou na área transversal da fibra.

Embora os estudos tenham realizado a comparação da whey proteins ou suas frações com outras proteínas ou peptídeos nos mais diversos parâmetros metabólicos, poucos trataram especificamente da função renal ou de parâmetros isolados. Dentro disso, tivemos seis estudos que analisaram valores de creatinina (Adechian e colaboradores, 2011; Haraguchi e colaboradores, 2010; Khairallah e colaboradores, 2017; Lollo e colaboradores, 2012; Oh, Igawa e Naka, 2015; Santos e colaboradores, 2016), três estudos que abordaram a ureia (Aparicio e colaboradores, 2014; Santos e colaboradores, 2016; Tranberg e colaboradores, 2015) e apenas um a proteína total/proteinúria (Haraguchi e colaboradores, 2010), onde os biomarcadores não tenham apresentado valores fora da normalidade. Ainda assim, estes estudos mostram-se relevantes por explorarem os efeitos da whey proteins dentro de outros parâmetros e frente a outras abordagens.

EFEITOS AGUDOS E CRÔNICOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE WHEY PROTEINS

Efeitos agudos e crônicos da suplementação de whey proteins

No estudo de Toedebusch e colaboradores (2012) comparou-se as respostas séricas de insulina e leucina após a suplementação à base de proteína de soro do leite hidrolisado versus uma proteína de soro do leite isolada em ratos durante o estado pós-prandial e realizou-se uma análise toxicológica completa em ratos que receberam doses diferentes de suplementação de proteína de soro hidrolisada durante um período de 30 dias.

Para isso, utilizou-se 60 ratos wistar machos com peso médio em gramas de 250 e com dois objetivos, sendo o objetivo 1, com 40 ratos, as concentrações séricas de insulina e leucina foram quantificadas até 120 minutos após uma dose equivalente humana de uma proteína de soro de leite ou o suplemento à base de proteína de soro hidrolisado e em

uma segunda coorte para o objetivo 2 com 20 ratos, examinou-se os marcadores histopatológicos de soro/sangue e fígado/rim após 30 dias de alimentação baixa (1 dose equivalente humana ou 1,1 g/dose), média (3 doses) e alta (6 doses) do suplemento de proteína de soro hidrolisado.

Como resultado do estudo, no objetivo 1, as concentrações mais altas de leucina existiam aos 15 minutos após a ingestão de proteína de soro de leite hidrolisada versus isolado de proteína de soro de leite ($p=0,04$), seguido por concentrações mais altas de insulina aos 60 minutos ($p=0,002$).

Já no objetivo 2, os marcadores de histopatologia/toxicologia do fígado e rim não foram diferentes 30 dias após a alimentação com suplementação baseada em proteína de soro hidrolisada baixa, média e alta dose ou apenas água.

Também não houve diferenças entre as condições de gordura corporal ou massa magra ou marcadores químicos clínicos circulantes após 30 dias de intervenção na alimentação.

Por sua vez, Kimoto e colaboradores (2013) realizaram uma pesquisa para estudar o efeito protetor da lactoferrina na nefrotoxicidade induzida pela cisplatina em ratos. Para isso, realizou-se três experimentos de pesquisa. No primeiro experimento, com 24 ratos wistar com 7 semanas de idade (sem peso médio informado pelos autores) foram divididos aleatoriamente em 4 grupos de 6 ratos cada:

- **Grupo 1:** ratos foram administrados oralmente com soro fisiológico (3 ml/kg) diariamente do dia 0 até o dia 5 e tiveram injeção intraperitoneal de solução salina (14 ml/kg) no dia 1;
- **Grupo 2:** ratos foram administrados oralmente com beta-lactoferrina (300 mg/kg) diariamente do dia 0 até o dia 5 e tiveram injeção intraperitoneal de solução salina (14 ml/kg) no dia 1;
- **Grupo 3:** ratos foram administrados oralmente com soro fisiológico (3 ml/kg) diariamente do dia 0 até o dia 5 e tiveram injeção intraperitoneal de cisplatina (7 mg/kg) no dia 1;
- **Grupo 4:** ratos foram administrados oralmente com beta-lactoferrina (300 mg/kg) diariamente do dia 0 até o dia 5 e tiveram injeção intraperitoneal de cisplatina (7 mg/kg) no dia 1.

No dia 5, os ratos foram anestesiados com pentobarbital sódico e amostras de sangue foram coletadas das veias cavas caudais para análises bioquímicas. Após serem eutanasiados, ambos os rins foram

removidos e cada rim foi cortado longitudinalmente, tendo uma peça de cada lado do rim fixada em formalina tamponada neutra a 10% e os tecidos renais foram processados para exame histológico.

No segundo experimento da pesquisa, estudou-se o efeito da beta-lactoferrina na acumulação de cisplatina nos rins. Para isso utilizou-se 40 ratos wistar com 7 semanas de idade (sem peso médio informado pelos autores) foram divididos aleatoriamente em 4 grupos de 10 ratos cada (controle, lactoferrina sozinha, cisplatina isolada e cisplatina + lactoferrina). A coleta de sangue e rins foi realizada no dia 2, pois o início do dano oxidativo no rim ocorre por volta de 48 horas após a injeção de cisplatina. Um rim foi removido de cada rato e pesado e então armazenado a -20°C até a análise do conteúdo acumulado de platina. O tecido renal foi decomposto para imitar a pirólise pela adição de ácido nítrico e peróxido de hidrogênio e a platina foi medida usando um sistema de espectrometria de emissão ótica com plasma indutivamente acoplado.

No terceiro experimento da pesquisa, verificou-se o efeito diurético da beta-lactoferrina em ratos. Para isso, utilizou-se 7 ratos com 7 semanas de idade (sem peso médio informado pelos autores). Uma incisão na linha média abdominal foi feita em cada rato e a bexiga e ambos os ureteres foram expostos. Tubos de polietileno foram colocados em ambos os ureteres. A beta-lactoferrina foi administrada nos ratos através da veia jugular externa em três doses (3, 10 e 30 mg/kg) aos 40, 100 e 160 minutos após o início da amostragem de urina. Durante os procedimentos, amostras de urina foram coletadas em tubos de plástico a cada 10 minutos, e o volume de urina foi medido.

Após a realização dos testes, o estudo encontrou os seguintes resultados:

- **Experimento 1:** A administração de beta-lactoferrina sozinha não alterou a ureia plasmática ou a creatinina. A cisplatina causou um aumento significativo na ureia e creatinina. Estas anormalidades renais induzidas pela cisplatina foram significativamente melhoradas ($p<0,01$) pelo pré-tratamento com beta-lactoferrina oral (o grupo cisplatina + beta-lactoferrina). O exame histopatológico do rim revelou que a cisplatina prejudicava fortemente o túbulo proximal, porém as lesões no grupo cisplatina + beta-lactoferrina foram menores e mais leves que as do grupo cisplatina isolada. A administração com beta-lactoferrina reduziu o dano epitelial induzido pela cisplatina.

- **Experimento 2:** O conteúdo de platina no rim foi diminuído significativamente ($p < 0,05$) pelo tratamento com beta-lactoferrina. A administração de beta-lactoferrina (300 mg/kg) isoladamente não afetou a creatinina, enquanto a cisplatina causou um aumento ligeiro em ambos (grupo de cisplatina isolada - $p < 0,01$). Estas alterações induzidas pela cisplatina foram significativamente ($p < 0,01$) melhoradas pelo pré-tratamento com beta-lactoferrina oral (grupo cisplatina + beta-lactoferrina).

- **Experimento 3:** A administração intravenosa de beta-lactoferrina causou um aumento significativo ($p < 0,01$) no volume de urina de uma maneira dependente da dose e em comparação com o volume médio de urina durante os primeiros 30 minutos, os valores após 10 e 30 mg/kg de beta-lactoferrina resultaram em incrementos de 157 e 250%, respectivamente.

Dessa forma, o estudo indica que o pré-tratamento com beta-lactoferrina produz um efeito protetor contra a nefrotoxicidade induzida pela cisplatina, bem como é sugerido que a mesma aumente diurese e reduza o acúmulo de cisplatina renal.

A partir desses estudos, constatamos as pesquisas com caráter agudo e crônico sobre a whey proteins ou seus componentes, e se por um lado tivemos a pesquisa de Toedebusch e colaboradores (2012) investigando os efeitos positivos da suplementação de whey proteins, de forma aguda, sobre marcadores anabólicos como a insulina e a leucina, e crônica, sobre marcadores histopatológicos do soro, renais e hepáticos, por outro lado, vimos Kimoto e colaboradores (2013) tendo o objeto de estudo a lactoferrina sendo utilizado para análise de efeito protetor sobre a função renal.

Entretanto, seja pela pesquisa de efeitos deletérios ou protetores, tais estudos sinalizam uma relação neutra ou positiva da utilização da whey proteins e função renal, seja em caráter agudo ou crônico.

Efeitos agudos e crônicos da suplementação de whey proteins e captopril

Em uma pesquisa realizada por Wang e colaboradores (2012) estudou-se o efeito da whey proteins sobre a atividade inibitória da enzima conversora da angiotensina I (ECA) e o efeito anti-hipertensivo do hidrolisado proteico de soro de leite (WPH) após administração oral única (curto prazo) ou contínua por 20 dias foram investigados.

Para isso, 50 ratos machos espontaneamente hipertensos (SHR) com 10 semanas de idade e massa corporal média em gramas de 228 ± 5 foram divididos em cinco grupos cada uma consistindo em 10 ratos:

- um grupo controle negativo administrado oralmente apenas com salina a 0,9%;
- um grupo controle positivo administrado oralmente com captopril (50 mg/kg/dia);
- três grupos de ratos administrados por via oral com diferentes dosagens de whey proteins a 80, 240 ou 1200 mg/kg/dia.

O peso corporal foi medido a cada 5 dias e a pressão arterial sistólica (PAS), a pressão arterial diastólica (PAD), a pressão arterial média (PAM) e o valor da frequência cardíaca (FC) foram medidos pelo método do manguito de cauda.

Como resultados apresentado pelo estudo, o peso corporal dos ratos SHR suplementados com whey proteins e tratados com captopril foi significativamente maior que o do grupo controle negativo (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância), enquanto não houve diferença significativa entre os grupos tratados com whey proteins e captopril.

A interação entre o tratamento e o tempo não mostra efeito significativo para os grupos de suplemento de WPH ou grupo tratado com captopril, mas houve significância estatística no tempo para cada grupo específico ($p < 0,01$).

Já a frequência cardíaca dos grupos tratados com whey proteins (240 mg/kg/dia e 1200 mg/kg/dia) e do grupo captopril foi menor que a do grupo controle negativo (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância), enquanto não houve diferença significativa entre o grupo de 80 mg whey proteins/kg e o grupo controle negativo.

A frequência cardíaca do grupo 1200 mg/kg/dia de whey proteins foi significativamente menor do que o grupo captopril (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância) e em comparação com o grupo de controle negativo, houve uma diminuição significativa da pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão arterial média após a administração oral de whey proteins e captopril.

Por sua vez, a pressão arterial média e a pressão arterial diastólica não apresentam diferença significativa entre 240 mg/kg/dia,

1.200 mg/kg/dia de whey proteins e o grupo captopril.

Houve diferença significativa na pressão arterial sistólica entre os diferentes grupos de tratamento e a pressão arterial sistólica no grupo captopril foi a mais baixa (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância).

O efeito máximo de redução da pressão arterial sistólica foi observado quando a dose diária de whey proteins hidrolisada foi de 240 mg/kg/dia de whey proteins. Em comparação com o grupo controle negativo, os grupos tratados com whey proteins e com captopril resultaram em uma diminuição significativa da pressão arterial (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância).

Já o peso corporal dos grupos de ratos SHR suplementados com whey proteins e tratados com captopril foram significativamente maiores do que o grupo controle negativo (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância), enquanto não houve diferença significativa entre os grupos tratados com whey proteins e captopril.

A interação entre o tratamento e o tempo não mostra efeito significativo para os grupos de suplemento de whey proteins ou grupo tratado com captopril, mas houve significância estatística no tempo para cada grupo específico ($p < 0,01$).

A frequência cardíaca dos grupos tratados com whey proteins (240 e 1200 mg/kg/dia de whey proteins) e do grupo captopril foi menor que a do grupo controle negativo (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância).

frequência cardíaca no grupo de 1200 mg/kg/dia de whey proteins foi significativamente menor do que o grupo captopril (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância).

A Pressão Arterial Sistólica e Pressão Arterial Diastólica dos ratos SHRs após ingestão oral de whey proteins e captopril foram significativamente menores do que os do grupo controle negativo e Pressão Arterial Diastólica foi significativamente menor nos grupos captopril do que nos grupos whey proteins, sugerindo que o captopril tinha uma atividade anti-hipertensiva mais efetiva do que a whey proteins (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância).

A administração de whey proteins também reduziu significativamente a atividade da ECA no pulmão em comparação com a do

controle negativo e do grupo de controle positivo, enquanto nenhuma diferença significativa foi observada entre as três dosagens diferentes dos grupos de administração de whey proteins.

Por fim, a atividade da ECA foi reduzida pelo tratamento com captopril em comparação com o grupo controle negativo. Nos grupos 240 e 1200 mg/kg/dia de whey proteins foi significativamente menor do que o grupo controle negativo e o grupo tratado com captopril foi a menor (o autor não informa o valor do p, apenas o de significância).

Após esses experimentos, os resultados sugerem que a whey proteins através de uma atividade inibidora da ECA pode suprimir o desenvolvimento de hipertensão em SHR.

Embora a pesquisa não trate diretamente da correlação whey proteins x função renal, já é bem sabido e explorado pela literatura que um dos principais fatores de risco para a mesma é a hipertensão arterial, o estudo explora bem, tanto em caráter agudo e crônico, quanto em termos micro (mensurando a ECA) e macrofisiológico (aferindo PAS, PAD), pesando favoravelmente a hipótese de efeito protetor da whey proteins na função renal, bem como abrindo espaço para possível utilização fora do seu locus anabólico e hipertrófico, após confirmada essa extrapolação de resultados em humanos.

Efeitos agudos e crônicos da suplementação de whey proteins e metilado de soja

Por sua vez, uma pesquisa foi realizada por Sitohy e colaboradores (2013) sobre a toxicidade potencial da proteína de soja metilada e beta-lactoglobulina metilada em ratos wistar machos. Para isso, o estudo foi dividido em duas fases.

Na primeira fase, utilizaram 70 ratos wistar com massa corporal total em gramas de 160 ± 10 (sem idade informada pelos autores) divididos em 7 grupos com 10 ratos cada. Todos os tratamentos foram administrados por gavagem dissolvidos em 2 mL de água destilada:

- Grupo 1 - recebeu 2 mL de água destilada livre de qualquer tratamento externo;
- Grupos 2, 3 e 4 - receberam uma dose única de proteína de soja metilada em 2500, 5000 e 10.000 mg/kg de peso corporal, respectivamente;

- Grupos 5, 6 e 7 - receberam uma dose única de beta-lactoglobulina metilada em 2500, 5000 e 10.000 mg/kg de peso corporal, respectivamente.

Todos os ratos foram mantidos em observação por 24 horas para registrar quaisquer sintomas de toxicidade ou mortalidade e mantidos por mais 14 dias para observar mudanças comportamentais e de peso corporal. Um experimento semelhante foi exatamente conduzido, exceto que as proteínas de teste eram as proteínas nativas, ou seja, proteína da soja e beta-lactoglobulina.

Já na segunda fase da pesquisa, com 50 ratos wistar com massa corporal total em gramas de 160 ± 10 (sem idade informada pelos autores) divididos em 5 grupos com 10 ratos cada:

- **Grupo A:** recebeu as mesmas quantidades de água destilada por gavagem sem qualquer tratamento externo e serviu como controle;

- **Grupo B e C:** receberam proteína de soja metilada nas doses de 500 e 2500 mg/kg de peso corporal/dia, respectivamente;

- **Grupo D e E:** receberam beta-lactoglobulina metilada nas doses de 500 e 2500 mg/kg de peso corporal/dia, respectivamente;

Cada grupo foi administrado por gavagem 5x/semana durante 28 dias. Em seguida verificou-se a diferença de peso corporal, o exame histopatológico dos rins, fígado, coração, cérebro, baço e realizou-se também análise sérica para biomarcadores da função hepática, como a alanina amino transferase (ALT), aspartato amino transferase (AST), fosfatase alcalina (ALP), acetil colinesterase (AChE), colesterol, triglicérides, eletrólitos, proteínas totais, albumina e globulina; funções renais (ureia e creatinina); e hematológica, incluindo leucócitos (glóbulos brancos), glóbulos vermelhos (hemácias), contagem de plaquetas (PLT), concentração de hemoglobina (HGB), hematócrito (HCT), volume corpuscular médio (VCM) e hemoglobina corpuscular média (HCM).

Como resultado do estudo, as alterações no peso corporal, peso dos órgãos, parâmetros hematológicos, imagens histopatológicas de órgãos selecionados, albumina sérica, globulina e relação albumina/globulina, colesterol, triglicérides e eletrólitos foram todas dentro das quantidades normais nos ratos alimentados com estas duas proteínas metiladas e não significativamente diferente dos controles. Já as concentrações de alanina aminotransferase sérica (ALT),

aspartato amino transferase (AST), fosfatase alcalina (ALP), creatinina e ureia foram reduzidos de forma significativa ($p < 0,01$) pela administração dessas duas proteínas modificadas, indicando ausência de qualquer efeito adverso nas funções hepática ou renal.

Após os resultados, o estudo decidiu por apoiar a segurança geral das proteínas metiladas ao compará-las com frações de whey proteins, mas ao mesmo tempo coloca como limitação o fato de fornecer hematologia incompleta, química clínica ou exames histopatológicos e utilizar apenas ratos machos.

CONCLUSÃO

A partir dos estudos apresentados, conclui-se que poucos abordam diretamente as duas principais variáveis propostas pela revisão sistemática, a whey proteins e a função renal, sendo a maioria abordando a whey proteins como variável central e a função renal de forma secundária.

Entretanto, quando olhamos de forma isolada para os biomarcadores de função (creatinina, ureia e proteinúria), constatamos que em relação a creatinina nenhum estudo apresentou alteração significativa da mesma em relação ao uso da whey proteins.

Por sua vez, o biomarcador ureia também não apresentou nenhuma alteração significativa, com exceção ao estudo de Aparicio e colaboradores (2011a), ao qual embora tenha havido um aumento significativo da mesma, observou-se o efeito protetor do exercício física sobre este. Já em relação a proteinúria, observa-se que este ainda é um biomarcador pouco explorado, não aparecendo em nenhum dos estudos desta revisão.

Por fim, pode-se concluir que os resultados isolados dos biomarcadores apontam para o não prejuízo da função renal em relação a utilização/suplementação da whey proteins.

Em suma, os estudos que realizaram análises histológicas renais como Avila e colaboradores (2018), Hegazy e colaboradores (2016) e Toedebusch e colaboradores (2012) também não apresentaram alterações na morfohistologia do rim em relação ao uso da proteína do soro do leite.

REFERÊNCIAS

- 1-Adechian, S.; Rémond, D.; Gaudichon, 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.
- 2-Adechian, S.; Rémond, D.; Gaudichon, C.; Pouyet, C.; Dardevet, D.; Mosoni, L. Spreading intake of a leucine-rich fast protein in energy-restricted overweight rats does not improve protein mass. *Nutrition*. Vol. 28. Núm. 5. p.566-571. 2012.
- 3-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. 2011a.
- 4-Aparicio, V.A.; Nebot, E.; Porres, J. M.; Ortega, F.B.; Heredia, J. M.; López-Jurado, M.; Ramirez, P.A. Effects of high-whey-protein intake and resistance training on renal, bone and metabolic parameters in rats. *British Journal of Nutrition*. Vol. 105. Núm. 6. p.836-845. 2011b.
- 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. 2014.
- 6-Avila, E.T.P.; Lima, T.R.; Tibana, R.A.; Almeida, P.C.; Fraga, G.A.; Sena, M.S.; Corona, L.F.P.; Navalta, J.W.; Rezaei, J.; Ghayomzadeh, M.; Damazo, A.S.; Prestes, J.; Voltarelli, F.A. Effects of high-protein diet containing isolated whey protein in rats submitted to resistance training of aquatic jumps. *Nutrition*. Vol. 53. p.85-94. 2018.
- 7-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.245-254. 1988.
- 8-Chen, W.C.; Huang, W.C.; Chiu, C.C.; Chang, Y.K.; Huang, C.C. ' improves exercise performance and biochemical profiles in trained mice. *Medicine and science in sports and exercise*. Vol. 46. Núm. 8. p.1517-1524. 2014.
- 9-Chevalier, L.; Bos, C.; Azzout-Marniche, D.; Fromentin, G.; Mosoni, L.; Hafnaoui, N.; Piedcoq, J.; Tomé, D.; Gaudichon, C. Energy restriction only slightly influences protein metabolism in obese rats, whatever the level of protein and its source in the diet. *International Journal of Obesity*. Vol. 37. Núm. 2. p.263-271. 2013.
- 10-Costa, E.L.; Almeida, A.R.; Netto, F.M.; Gontijo, 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.
- 11-Cribb, P.J. US whey proteins in sports nutrition. *Applications Monograph Sports Nutrition*. US Dairy Export Council. Vol. 4. Núm 3. p.1-12. 2005.
- 12-Ebaid, H.; Badr, G.; Metwalli, A. Immunoenhancing property of dietary un-denatured whey protein derived from three camel breeds in mice. *Biologia*. Vol. 67. Núm. 2. p.425-433. 2012.
- 13-Fischborn, S.C. A influência do tempo de ingestão da suplementação de whey protein em relação à atividade física. *RBNE-Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*. Vol. 3. Núm. 14. 2012. Disponível em: <<http://www.rbne.com.br/index.php/rbne/article/view/109>>
- 14-Frank, H.; Graf, J.; Amann-Gassner, U.; Bratke, R.; Daniel, H.; Heemann, U.; Hauner, H. Effect of short-term high-protein compared with normal-protein 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.
- 15-Franzen, J.M.; Vaz, J.G.; Zancanaro, V.; Bitencourt, R. Baixa dose de Whey Protein reduz glicose, triglicérides e controla o peso corporal em ratos wistar. *RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*. Vol. 10. Núm. 57. p.133-144. 2016. Disponível em:

<<http://www.rbne.com.br/index.php/rbone/article/view/425>>

16-Goraya, N.; Wesson, D.E. Dietary management of chronic kidney disease: protein restriction and beyond. *Current opinion in nephrology and hypertension*. Vol. 21. Núm. 6. p.635-640. 2012.

17-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.479-488. 2006.

18-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. Vol. 22. Núm. 4. p.517-525. 2009.

19-Haraguchi, F.K.; Pedrosa, M.L.; Paula, H.; Santos, R.C.; Silva, M.E. Evaluation of biological and biochemical quality of whey protein. *Journal of medicinal food*. Vol. 13. Núm. 6. p.1505-1509. 2010.

20-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.

21-Jia, Y.; Hwang, S.Y.; House, J.D.; Ogborn, M.R.; Weiler, H.A.O.K.; Aukema, H. M. Long-Term High Intake of Whole Proteins Results in Renal Damage in Pigs—3. *The Journal of nutrition*. Vol. 140. Núm. 9. p.1646-1652. 2010.

22-Johnson, A.M. Aminoácidos e proteínas. Rio de Janeiro: Elsevier. p.295-325. 2008.

23-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 Omni Heart trial. *American Journal of Kidney Diseases*. Vol. 61. Núm. 4. p. 547-554. 2013.

24-Kerasiotti, E.; Stagos, D.; Tsatsakis, A.M.; Spandidos, D.A.; Taitzoglou, I.; Kouretas, D. Effects of sheep/goat whey protein dietary supplementation on the redox status of rats. *Molecular medicine reports*. Vol. 17. Núm. 4. p.5774-5781. 2018.

25-Khairallah, R.J.; O'Shea, K.M.; Ward, C.W.; Butteiger, D.N.; Mukherjea, R.; Krul, E. S. Chronic dietary supplementation with soy protein improves muscle function in rats. *PLoS one*. Vol. 12. Núm. 12. p.e0189246. 2017.

26-Kimoto, Y.; Nishinohara, M.; Sugiyama, A.; Haruna, A.; Takeuchi, T. Protective effect of lactoferrin on Cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Journal of Veterinary Medical Science*. Vol. 75. Núm. 2. p.159-164. 2013.

27-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.

28-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. 2003.

29-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.

30-Layman, D.K.; Shiue, H.; Sather, C.; 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. 2003.

31-Levey, A.S.; Coresh, J.; Bolton, K.; Culleton, B.; Harvey, K.S.; Izkizler, T.A.; Levin, A. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*. Vol. 39. Núm. 2. 2002.

32-Lollo, P.C.B.; Silva, L.B.C.; Batista, T.M.; Morato, P.N.; Moura, C.S.; Cruz, A.G.; Faria, J.A.F.; Carneiro, E.M.; Amaya-Farfan, J. Effects of whey protein and casein plus leucine on diaphragm the MTOR pathway of sedentary, trained rats. *Food research international*. Vol. 49. Núm. 1. p.416-424. 2012.

33-Macedo, M.R.C. Expressão gênica de MTOR, MURF-1 e MAFBX em ratos wistar suplementados com whey proteins por doze semanas. Dissertação de Mestrado. Programa

Pós-Graduação em Saúde do Adulto. Universidade Federal do Maranhão. 2018.

34-Mahmoud, M.H.; Badr, G.; El Shinnawy, N.A. Camel whey protein improves lymphocyte function and protects against diabetes in the offspring of diabetic mouse dams. *International journal of immunopathology and pharmacology*. Vol. 29. Núm. 4. p.632-646. 2016.

35-Marques, R.F. efeito da suplementação de diferentes doses de whey proteins associadas ao treinamento resistido por doze semanas sobre a expressão gênica de MTOR, MURF-1 e MAFBX em ratos wistar machos Dissertação de Mestrado. Programa Pós-Graduação em Educação Física. Universidade Federal do Maranhão. 2018.

36-Martin, W.F.; Armstrong, L.E.; Rodriguez, N.R. Dietary protein intake and renal function. *Nutrition & metabolism*. Vol. 2. Núm. 1. p.25. 2005.

37-Medeiros, F.S.R.; Sapienza, M.T.; Prado, E.S.; Agena, F.; Shimizu, M.H.; Lemos, F. B.; Buchpiguel, C.A.; Ianhez, L.E.; David-Neto, E. Validation of plasma clearance of ⁵¹Cr-EDTA in adult renal transplant recipients: comparison with inulin renal clearance. *Transplant International*. Vol. 22. Núm. 3. p.323-331. 2009.

38-Nagai, T.; Aoyagi, M.; Ochiai, E.; Sakai, K.; Maruyama-Maebashi, K.; Fukui, K.; Iwadate, K. Longitudinal evaluation of immunohistochemical findings of milk aspiration: An experimental study using a murine model. *Forensic science international*. Vol. 209. Núm. 1-3. p.183-185. 2011.

39-Navarro, D.N.; Navarro, A.C. Quantificação e qualificação de estudos científicos sobre o ensino de química-eletróquímica. 12º Congresso Nacional de Iniciação Científica. 2012.

40-Oh, T.; Igawa, S.; Naka, T. Effects of skim milk powder intake and treadmill training exercise on renal, bone and metabolic parameters in aged obese rats. *Journal of exercise nutrition & biochemistry*. Vol. 19. Núm. 3. p.247-254. 2015.

41-Palatini, P. Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes

and pre-hypertension. *Nephrology Dialysis Transplantation*. Vol. 27. Núm. 5. p.1708-1714. 2012.

42-Rosner, M.H.; Bolton, W.K. Renal function testing. *American Journal of Kidney Diseases*. Vol. 47. Núm. 1. p.174-183. 2006.

43-Ross, J.W.; Miller, W.G.; Myers, G.L.; Praestgaard, J. The accuracy of laboratory measurements in clinical chemistry: a study of 11 routine chemistry analytes in the College of American Pathologists Chemistry Survey with fresh frozen serum, definitive methods, and reference methods. *Archives of pathology & laboratory medicine*. Vol. 122. Núm. 7. p.587-608. 1998.

44-Royle, P.J.; McIntosh, G.H.; Clifton, P.M. Whey protein isolate and glycomacropptide decrease weight gain and alter body composition in male Wistar rats. *British journal of nutrition*. Vol. 100. Núm. 1. p.88-93. 2008.

45-Rule, A.D.; Larson, T.S.; Bergstralh, E.J.; Slezak, J.M.; Jacobsen, S.J.; Cosio, F.G. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Annals of internal medicine*. Vol. 141. Núm. 12. p.929-937. 2004.

46-Santesso, N.; Akl, E.A.; Bianchi, M.; Mente, A.; Mustafa, R.; Heels-Ansdell, D.; Schünemann, 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.

47-Santos, A.C.A.; Martins, M.C.C.; Pereira, L.A.C.; Barros, N.S. Efeitos da Suplementação Alimentar com Whey Protein e Leucina em Ratos Normais. *Journal of Health Sciences*. Vol. 18. Núm. 2. p.121-128. 2016.

48-Simon, A.H.; Lima, P.R.; Almerinda, M.; Alves, V.F.; Bottini, P.V.; Faria, J.B. Renal hemodynamic responses to a chicken or beef meal in normal individuals. *Nephrology Dialysis Transplantation*. Vol. 13. Núm. 9. p.2261-2264. 1998.

49-Singh, A.; Pezeshki, A.; Zapata, R.C.; Yee, N.J.; Knight, C.G.; Tuor, U.I.; Chelikani, P.K. Diets enriched in whey or casein improve energy balance and prevent morbidity and renal damage in salt-loaded and high-fat-fed spontaneously hypertensive stroke-prone rats.

The Journal of nutritional biochemistry. Vol. 37. p.47-59. 2016.

50-Sitohy, M.; Osman, A.; Gharib, A.; Chobert, J. M.; Haertlé, T. Preliminary assessment of potential toxicity of methylated soybean protein and methylated β -lactoglobulin in male Wistar rats. Food and chemical toxicology. Vol. 59. p.618-625. 2013.

51-Skov, A.R.; Toubro, S.; Bülow, J.; Krabbe, K.; Parving, H.H.; Astrup, A. Changes in renal function during weight loss induced by high vs low-protein low-fat diets in overweight subjects. International journal of obesity and related metabolic disorders. Vol. 23. Núm. 11. p.1170-1177. 1999.

52-Sodré, F, L.; Costa, J. C. B.; Lima, J. C. C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. Vol. 43 Núm. 5. p.329-337. 2007.

53-Stevens, L.A.; Levey, A.S. Measurement of kidney function. Medical Clinics. Vol. 89. Núm. 3. p.457-473. 2005.

54-Thomas, J.R.; Nelson, J.K.; Silverman, S.J. Métodos de pesquisa em atividade física. 5ª edição. Porto Alegre. Artmed. 2007.

55-Toedebusch, R.G.; Childs, T.E.; Hamilton, S.R.; Crowley, J.R.; Booth, F.W.; Roberts, M.D. Postprandial leucine and insulin responses and toxicological effects of a novel whey protein hydrolysate-based supplement in rats. Journal of the International Society of Sports Nutrition. Vol. 9. Núm. 1. p.24-33. 2012.

56-Tranberg, B.; Madsen, A.N.; Hansen, A.K.; Hellgren, L.I. Whey-reduced weight gain is associated with a temporary growth reduction in young mice fed a high-fat diet. The Journal of nutritional biochemistry. Vol. 26. Núm. 1. p.9-15. 2015.

57-Viberti, 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.

58-Vidigal P.G. Investigaç o laboratorial do paciente com disfunç o renal. Belo Horizonte: Coopmed. p.439-468. 2009.

59-Wang, X.; Wang, L.; Cheng, X.; Zhou, J.; Tang, X.; Mao, X.Y. Hypertension-attenuating effect of whey protein hydrolysate on spontaneously hypertensive rats. Food chemistry. Vol. 134. Núm. 1. p.122-126. 2012.

Conflito de interesse

Os autores declaram n o haver conflito de interesse.

Financiamento

Ao primeiro autor foi concedido bolsa mestrado pela FAPEMA, processo BM-02312/17.

Recebido para publica o em 12/06/2019
Aceito em 19/08/2019