

BRUNA AGUERA REINA

A influência da baixa disponibilidade energética, com variações no teor de proteína, na resposta inflamatória e no desempenho esportivo em uma sessão aguda de exercício

São Paulo

2025

BRUNA AGUERA REINA

A influência da baixa disponibilidade energética, com variações no teor de proteína, na resposta inflamatória e no desempenho esportivo em uma sessão aguda de exercício

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético.

Orientadora: Dra. Eimear Bernadette Dolan.

(Versão corrigida. Resolução CoPGr nº 6018, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Reina, Bruna Aguera

A influência da baixa disponibilidade energética, com variações no teor de proteína, na resposta inflamatória e no desempenho esportivo em uma sessão aguda de exercício / Bruna Aguera Reina; Eimear Bernadette Dolan, orientador. -- São Paulo, 2025.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2025.

Versão corrigida

1.Deficiência energética relativa no esporte 2.Sistema imunológico 3.Inflamação 4.Metabolismo energético 5.Proteína 6.Restrição energética I.Dolan, Eimear Bernadette, orient. II.Título

USP/FM/DBD-210/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Autor: Bruna Aguera Reina

Título: A influência da baixa disponibilidade energética, com variações no teor de proteína, na resposta inflamatória e no desempenho esportivo em uma sessão aguda de exercício

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 23/06/2025

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus por ter me dado forças para entrar e insistir em trabalhar neste projeto, mesmo com as dificuldades enfrentadas no percurso (que foram muitas)! Depois, agradeço à minha mãe, que acordava todos os dias antes do sol nascer e me fazia café da manhã como forma de apoio para começar mais um dia de ida ao laboratório, além de todas as outras coisas que faz e fez por mim. Em seguida, agradeço ao meu pai e ao Bruno, que sempre incentivaram minha trajetória de estudos e me mantiveram confiante de que daria certo, era só questão de tempo. Certamente junto com eles, agradeço à minha orientadora Eimear, que foi minha guia para começar a estudar um tema que eu não conhecia e fez eu me apaixonar por ele. Agradeço também aos amigos que estiveram comigo lado a lado ou à distância: Larissa, Gustavo, Nicole e meus amados pets: Shiva, Maia e Lucy. Aos meus colegas do grupo de pesquisa, saibam que admiro demais o trabalho de todos, mas devo um agradecimento especial para: Gabriel, João, Rafaela e Vithor. Obrigada também a todos os voluntários que participaram do projeto, sem vocês nada disso seria possível. Por fim, meu muito obrigada a Instituição FAPESP, por disponibilizar uma bolsa para eu concluir o estudo (número do processo 2023/06946-5).

RESUMO

Reina BA. **A influência da baixa disponibilidade energética, com variações no teor de proteína, na resposta inflamatória e no desempenho esportivo em uma sessão aguda de exercício.** [Dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

Uma adequada disponibilidade de energia é essencial para um bom funcionamento dos processos fisiológicos do corpo, incluindo o sistema imunológico, porém, atualmente, existem evidências limitadas sobre os efeitos de uma breve exposição à baixa disponibilidade energética na resposta inflamatória de pessoas ativas saudáveis, ou como o nível de proteína pode afetar essas respostas. **OBJETIVOS:** Este estudo tem como objetivo primário investigar se um período agudo de baixa disponibilidade de energia com variações no teor de proteína afeta a resposta das citocinas inflamatórias em adultos saudáveis, principalmente no que diz respeito à IL-6. Os objetivos secundários consistem em investigar o desempenho esportivo, o metabolismo energético, o uso de substratos e as percepções subjetivas sob as mesmas condições dietéticas. **MÉTODOS:** Dezenove indivíduos saudáveis e ativos (10 homens e 9 mulheres), de 18 a 40 anos, participaram de oito sessões no laboratório, sendo: a) a primeira sessão para coletar dados preliminares; b) a segunda sessão para fazer a familiarização do teste experimental; c) seis sessões de testes experimentais, sendo que cada uma delas envolveu testes conduzidos pré e pós as três dietas experimentais. As sessões experimentais incluíram: 1-um teste controle, com manutenção do balanço energético ou MBE (45kcal/kg MLG/dia); 2- um teste de baixa disponibilidade de energia com todos macronutrientes reduzidos de forma proporcional ou BDE (15 kcal/kg MLG/dia); e 3- um teste de baixa disponibilidade de energia ou BDE-P, com ingestão proteica equiparada ao MBE (15 kcal/kg MLG/dia e 1,5g de proteína/kg/dia), realizados em ordem aleatória. Foram coletadas as respostas de citocinas inflamatórias (IL-6, IL-10, IL-1 β , TNF- α , IL1-Ra, IL-8) a um teste de exercício, desempenho esportivo (através do Wingate) e metabolismo energético (através da TMR e uso dos substratos energéticos em repouso e durante um teste de ciclismo de 45 minutos). Além disso, entrevistas breves e semi-estruturadas foram conduzidas para avaliar a resposta subjetiva dos participantes sobre as diferentes dietas. **RESULTADOS:** Houve um aumento significativo no uso de gorduras ($p=0,0025$) acompanhado de uma redução significativa no uso de carboidratos ($p=0,0025$) em repouso nas dietas com restrição energética, em comparação com MBE. A potência média e o trabalho total foram significativamente menores em BDE-P, se comparado com as demais condições ($p=0,04$). As dietas de BDE aumentaram a resposta da IL-6 com o passar do tempo ($p=0.02$) podendo ser observada em momentos como pré exercício, após 1h e após 2h de recuperação em BDE e pós wingate, após 1h e após 2h de recuperação em BDE-P. Embora na análise ANOVA II tenha mostrado significância da interação dieta:tempo para IL-8 ($p=0.03$) e IL-10 ($p=0.02$), isso não foi observado nas comparações par-a-par. Os participantes geralmente tiveram uma experiência negativa em ambos os ensaios com restrição calórica, relatando sentimentos de fome, fadiga, fraqueza e frustração, com esses sentimentos aparecendo mais pronunciados para os homens e dentro do ensaio BDE. **CONCLUSÃO:** Quatro dias de BDE potencializam o aumento agudo esperado de IL-6 e podem influenciar a resposta inflamatória, mas não se sabe se de forma mais pró ou anti-inflamatória. As dietas com restrição calórica pareceram causar uma alteração no metabolismo do substrato, favorecendo o aumento da oxidação de gordura em

repouso, mas não durante o exercício. O desempenho foi reduzido apenas no ensaio BDE-P, potencialmente devido à menor disponibilidade de carboidratos nesse ensaio. A restrição calórica parece afetar negativamente as percepções subjetivas no contexto de saúde, bem-estar e desempenho.

Palavras-chave: Deficiência energética relativa no esporte. Sistema imunológico. Inflamação. Metabolismo energético. Proteína. Restrição energética.

ABSTRACT

Reina BA. **The influence of low energy availability, with variations in protein content, on the inflammatory response in an acute exercise session** [master's dissertation]. São Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo; 2025.

Adequate energy availability is essential for the proper functioning of the body's physiological processes, including the immune system, but there is currently limited evidence on the effects of brief exposure to low energy availability on the inflammatory response of healthy, active individuals, or how protein status may affect these responses. **OBJECTIVES:** The primary objective of this study is to investigate whether an acute period of low energy availability with variations in protein content affects the inflammatory cytokine response in healthy adults, particularly with regard to IL-6. Secondary objectives are to investigate sports performance, energy metabolism, substrate use and subjective perceptions under the same dietary conditions. **METHODS:** Nineteen healthy, active individuals (10 men and 9 women), aged 18 to 40 years, participated in eight laboratory sessions, as follows: a) the first session to collect preliminary data; b) the second session to familiarize with the experimental tests; c) six experimental testing sessions, each of which involved tests conducted before and after the three experimental diets. The experimental sessions included: 1- a control test, with maintenance of energy balance or EB (45 kcal/kg FFM/day); 2- a low energy availability test with all macronutrients proportionally reduced or LEA (15 kcal/kg FFM/day); and 3- a low energy availability test -P, with protein intake equal to EB (LEA-P) (15 kcal/kg FFM/day and 1.5 g of protein/kg/day), performed in random order. The responses of inflammatory cytokines (IL-6, IL-10, IL-1 β , TNF- α , IL1-Ra, IL-8) and sports performance (through Wingate) and energy metabolism (through RMR and substrate use at rest and during a 45-minute cycling test) were collected. Additionally, brief, semi-structured interviews were conducted to assess participants' subjective responses to the different diets. **RESULTS:** There was a significant increase in fat use ($p=0.0025$) accompanied by a significant reduction in carbohydrate use ($p=0.0025$) at rest in the energy-restricted diets, compared to MBE. The average power and total work were significantly lower in BDE- P, when compared to the other conditions ($p=0.04$). BDE diets increased the IL-6 response over time ($p=0.02$) and could be observed at pre-exercise, after 1h and after 2h of recovery in BDE and post-wingate, after 1h and after 2h of recovery in BDE-P. Although the ANOVA II analysis showed significance of the condition: time interaction for IL-8 ($p=0.03$) and IL-10 ($p=0.02$), this was not observed in the pairwise comparisons. Participants generally had a negative experience on both calorie- restricted trials, reporting feelings of hunger, fatigue, weakness and frustration, with these feelings appearing most pronounced for the males and within the LEA trial. **CONCLUSION:** Four days of BDE potentiates the expected acute increase in IL-6 and may influence the inflammatory response, but it is not known whether in a more pro- or anti-inflammatory manner. The calorie restricted diets appeared to cause a shift in substrate metabolism favoring increased fat oxidation at rest, but not during exercise. Performance was reduced only in the LEA-P trial, potentially due to the lower carbohydrate availability in that trial. Caloric restriction appears to negatively affect subjective perceptions in the context of health, well-being and performance.

Keywords: Relative energy deficiency in sport. Immune system. Inflammation. Energy metabolism. Protein. Energy restriction.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Sistema de realocação de energia.	8
Figura 2 - Tríade da mulher atleta.	10
Figura 3 - Modelo de REDs na saúde	11
Figura 4 - Modelo de REDs no desempenho	12
Figura 5 - Componentes da Via Inflamatória	16
Figura 6 - Dinâmica sequencial da concentração de citocinas no exercício agudo.	18
Figura 7 - Desenho do Estudo.	39
Figura 8 Exemplo de cardápio de cada uma das dietas experimentais de uma participante.	42
Figura 9 - Esquema ilustrativo das etapas de montagem à análise final dos dados obtidos no ensaio xMAP da Luminex®.	46
Figura 10 - Fluxo de recrutamento dos voluntários.	49
Figura 11 - Resposta das citocinas inflamatórias nos diferentes momentos dos testes experimentais para cada uma das intervenções nutricionais.	52
Figura 12 - Resposta das citocinas inflamatórias antes e depois das intervenções nutricionais.	52
Figura 13 - Taxa de percepção de esforço durante o teste de exercício.	59
Figura 14 - Efeito da condição dietética no desempenho.	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resposta típica das citocinas inflamatórias no exercício agudo	19
Tabela 2 - Características dos participantes.	50
Tabela 3 - Mudança da composição corporal de acordo com a intervenção nutricional	54
Tabela 4 - Resultados de TMR mensurada (mRMR) e substratos energéticos no repouso.	55
Tabela 5 - Média de gasto energético, utilização de carboidratos e gorduras durante o exercício de acordo com a intervenção nutricional	57

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2.1. Disponibilidade de energia: Conceito	4
2.1.1. Disponibilidade de energia: Histórico	5
2.2. Consequências da baixa disponibilidade de energia.....	7
2.2.1. Impactos na saúde.....	9
2.2.2. Impactos no desempenho esportivo.....	11
2.3. Sistema imunológico e inflamação: conceitos e componentes	15
2.3.1. Inflamação e exercício: resposta das citocinas inflamatórias.....	17
2.4. O sistema imunológico e a ingestão energética: efeitos do baixo consumo calórico	22
2.4.1. A resposta inflamatória e a baixa disponibilidade de energia	27
2.4.2. Interleucina 6 e alocação de energia	29
2.5. Composição da dieta e resposta imunológica: o papel da proteína na inflamação.....	31
2.6. Pontos principais e justificativa do estudo	35
3. OBJETIVOS.....	36
3.1. Objetivos específicos	36
3.2. Objetivo Secundário.....	36
4. HIPÓTESE	37
5. MÉTODOS	38
5.1. Desenho do estudo.....	38
5.2. Participantes	40
5.3. Controle e Padronização.....	41
5.4. Composição das dietas experimentais	42
5.5. Teste incremental máximo (TIM).....	44
5.6. Teste sumário de carga constante.....	44
5.7. Wingate.....	44

5.8. Coleta e análise de sangue.....	45
5.9. Taxa metabólica de repouso (TMR).....	46
5.10. Resposta subjetiva às condições alimentares e análise qualitativa	46
5.11. Análise estatística	47
6. RESULTADOS	49
6.1. Participantes	49
6.2. Citocinas inflamatórias	51
6.3. Composição corporal	53
6.4. Metabolismo energético	54
6.4.1 Metabolismo energético em repouso.....	54
6.4.2. Metabolismo energético durante o exercício	56
6.5. Desempenho	59
6.5.1. Percepção Subjetiva de Esforço (teste submáximo de carga constante)	59
6.5.2. Wingate.....	60
6.7 Respostas qualitativas	61
7. DISCUSSÃO.....	63
7.1. Resposta das citocinas inflamatórias ao exercício agudo em condição de baixa disponibilidade de energia.....	63
7.2. Resposta do metabolismo energético em repouso e no exercício em condição de baixa disponibilidade de energia.....	66
7.3. Respostas de desempenho, percepção subjetiva de esforço e percepções subjetivas em condição de baixa disponibilidade de energia	68
7.4. Pontos fortes e limitações do estudo.....	69
8. CONCLUSÃO	72

1. INTRODUÇÃO

A energia e os nutrientes ingeridos através dos alimentos mantêm o funcionamento do organismo como um todo. No entanto, é comum em diversas modalidades esportivas, os atletas reduzirem a oferta de alimentos, seja com o intuito estético, de desempenho ou devido à falta de conhecimento sobre a quantidade de alimentos necessários para dar suporte ao treinamento praticado (MOUNTJOY, 2015). A baixa oferta de alimentos é capaz de levar a uma condição chamada baixa disponibilidade energética (BDE), que é quando a energia capaz de manter as funções fisiológicas do corpo passa a se tornar insuficiente (LOUCKS, KIENS e WRIGHT, 2011). Com o avanço da ciência, surgiram questionamentos a respeito dos impactos da BDE nos mais variados sistemas do organismo, tanto de mulheres quanto de homens atletas, sendo criado um conceito mais amplo nessa temática: a síndrome de REDs ou *Relative Energy Deficiency in Sports* (MOUNTJOY *et al.*, 2023). Evidências indicam, por exemplo, que a BDE pode estar associada com alterações imunológicas (MCKAY *et al.*, 2022) e que estas, por sua vez, podem levar ao aumento da suscetibilidade à infecções como a infecção do trato respiratório superior e distúrbios gastrointestinais (DREW, 2018). Esse tipo de infecção pode prejudicar não só a saúde, mas também o desempenho do atleta tanto nos treinos, quanto nas provas. Apesar disso, existem dúvidas e brechas no conhecimento sobre como a BDE pode afetar o sistema imunológico, com alguns autores questionando se a BDE realmente afeta esses processos (JEUKENDRUP *et al.*, 2024).

A resposta inflamatória é resultado da ação do sistema imunológico e as citocinas são as mediadoras desse processo, podendo ter atividade pró, anti-inflamatória, ou ainda, de moduladoras da inflamação (SILVA e MACEDO, 2011), ou seja, estimulando a inflamação, inibindo ou agindo em ambas as respostas, a depender do contexto. De forma geral, a resposta pró-inflamatória ocorre, por exemplo, agudamente durante e após o exercício físico (EF), e a resposta anti-inflamatória cronicamente como forma de adaptação a ele, embora essas respostas sejam variáveis e influenciadas por vários fatores relacionados ao indivíduo ou exercício em si. Paralelamente a isso, a restrição alimentar severa como em casos de anorexia nervosa (AN) parece também produzir um ambiente pró-inflamatório (DE CARVALHO *et al.*, 2021), mas assim como o EF, a mudança na expressão das

citocinas pode variar com as condições (intensidade, duração do exercício ou restrição alimentar), nível de treinamento e estado de saúde (CERQUEIRA *et al.*, 2020; JEPPESEN *et al.*, 2024).

Dentre as principais citocinas envolvidas na resposta aguda ao exercício pode-se citar: a TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-1Ra, IL-10, IL-8. No entanto, uma atenção especial deve ser dada à IL-6, devido a sua relação não só com a inflamação, mas com a disponibilidade energética. Esta citocina é capaz de detectar o estado energético do músculo ativo e ajustar a liberação de energia, direcionando-a para o músculo exigido durante o exercício (KISTNER, PEDERSEN e LIEBERMAN, 2022). Garantir um consumo calórico suficiente para atender às demandas energéticas do exercício é crucial (HENNIGAR *et al.*, 2017), e é por isso que uma condição de BDE pode ser capaz de induzir mudanças na resposta normal de citocinas inflamatórias, especialmente a IL-6, capaz de influenciar a realocação de energia de curto prazo.

Em situações de BDE, é comum encontrar uma dieta deficiente em diversos nutrientes, visto que ocorre uma redução não só calórica, mas nutricional como um todo. Isso pode dificultar a diferenciação entre os efeitos da BDE versus uma inadequação de nutrientes importantes. Por exemplo, a proteína é um macronutriente importante para a manutenção do sistema imune e seu déficit pode trazer prejuízos como alteração nos marcadores inflamatórios, redução das respostas imunológicas normais, aumento na probabilidade de contrair infecções, entre outros (MORENO-PÉREZ *et al.*, 2023; LI *et al.*, 2007). Já o consumo adequado de carboidratos melhora a imunidade da mucosa, equilibra a resposta inflamatória e mantém a imunidade (CÂNDIDO *et al.*, 2017; NIEMAN, 2003; MCKAY *et al.*, 2022). Considerando que os estudos prévios que indicam efeitos prejudiciais da BDE nos sistemas imunológico e inflamatório foram primariamente baseados em estudos observacionais, é difícil diferenciar se a BDE realmente foi a causa subjacente, ou se outros fatores, como inadequação de nutrientes importantes também contribuíram aos achados. Estudos experimentais e controlados são necessários para aprofundar conhecimento nessa área.

Já pensando no contexto do esporte, ainda são poucas as evidências que investigam a influência da BDE no desempenho e os resultados disponíveis são conflitantes (ARETA, 2023). Esse fator é, muitas vezes, priorizado pelos atletas mais do que a própria saúde, portanto deve ser melhor investigado e discutido não só na comunidade científica, mas também entre os profissionais envolvidos no esporte.

Levando em consideração tudo que foi descrito até aqui, o objetivo geral deste estudo é investigar o efeito da BDE, com variações no teor de proteína, sobre a resposta inflamatória e no desempenho esportivo em uma sessão aguda de exercício.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Disponibilidade de energia: Conceito

A disponibilidade de energia (DE) é a energia restante e disponível para o funcionamento ideal dos sistemas corporais após contabilizar a energia gasta com exercícios (MOUNTJOY *et al.*, 2023). A DE é expressa em relação à massa livre de gordura (MLG), podendo ser demonstrada pela equação:

Disponibilidade energética = Energia ingerida (kcal) – Gasto energético total do exercício (kcal) / MLG (kg) (MOUNTJOY *et al.*, 2023).

A baixa disponibilidade de energia (BDE) por sua vez, é definida como qualquer incompatibilidade entre a ingestão de energia alimentar e energia gasta em exercícios que deixa as necessidades totais de energia do corpo não atendidas (MOUNTJOY *et al.*, 2023), ou seja, a energia capaz de manter as funções fisiológicas do corpo passa a se tornar insuficiente (LOUCKS, KIENS e WRIGHT, 2011).

O termo DE pode muitas vezes ser confundido com o termo balanço energético (BE), pois possuem conceitos similares. O BE é o equilíbrio entre a energia consumida e gasta ao longo do dia e pode ser positivo ou negativo. O BE positivo ocorre quando a ingestão de calorias é maior que o dispêndio energético diário, levando a um superávit calórico e aumento do peso corporal (RICCO *et al.*, 2019). Já o BE negativo ocorre quando há uma redução na ingestão de calorias e/ou aumento no gasto calórico (RICCO *et al.*, 2019), resultando em um déficit calórico e perda de peso. A diferença básica entre um termo e outro é que em uma condição de insuficiência energética prolongada, nosso corpo tende a reduzir o metabolismo basal com o intuito de restaurar o BE, o que resulta em redução de funções fisiológicas não essenciais e direcionamento da energia para processos com necessidade imediata (MELIN *et al.*, 2015). Isso significa que mesmo restabelecendo o BE, o corpo pode não dar conta de manter os sistemas funcionando em níveis adequados, o que pode trazer consequências negativas para vários aspectos de saúde e desempenho físico (LOUCKS; KIENS; WRIGHT, 2011; MELIN *et al.*, 2015).

O *American College of Sports of Medicine* (ACSM) enfatiza que a BDE pode ocorrer em atletas devido basicamente a 3 fatores: 1) transtornos alimentares; 2) esforços para reduzir o tamanho do corpo e gordura (seja para se qualificar nas

competições e/ou na tentativa de ter um desempenho melhor nas provas competitivas); 3) falha na compensação da energia gasta no exercício (LOUCKS, 2011) ou seja, havendo consumo energético desproporcional ao que foi gasto no exercício, principalmente em exercícios de alto volume e/ou intensidade. Alguns grupos de atletas têm risco elevado de sofrer consequências negativas da BDE, particularmente os que participam de esportes que enfatizam magreza, ou que possuem uma grande demanda energética de treino. Por exemplo, a prática de EF prolongado, como é comum em esportes de *endurance* como o ciclismo, a corrida e o remo, pode aumentar substancialmente a demanda calórica do organismo e, caso não haja a reposição alimentar adequada, os indivíduos que praticam essas modalidades podem estar mais propensos a apresentar baixa disponibilidade energética (LOUCKS, KIENS e WRIGHT, 2011) (MOUNTJOY *et al.*, 2023). Além disso, a BDE é uma condição comum em outros esportes, como aqueles em que os atletas são divididos em categorias de peso, como os esportes de combate; e aqueles que exigem beleza e sutileza nos movimentos, como os esportes estéticos (MOUNTJOY *et al.*, 2014), muitas levando os atletas a buscar um corpo mais magro, tais como a ginástica olímpica e artística.

2.1.1. Disponibilidade de energia: Histórico

Por mais de 30 anos, a disfunção menstrual e os prejuízos no metabolismo ósseo vêm sendo investigados pela ciência, e a BDE parece ser a maior causa destas consequências negativas no organismo. No entanto, foi somente em 1997, que foi publicado o primeiro posicionamento oficial sobre a *Tríade da Mulher Atleta*, pelo ACSM. Esse posicionamento dizia que a tríade é uma síndrome grave que consiste em distúrbios alimentares, amenorreia e osteoporose, possuindo componentes inter-relacionados em etiologia, patogênese e consequências. Além disso, esse distúrbio poderia ocorrer não apenas em atletas de elite, mas também em meninas e mulheres fisicamente ativas que praticam bastante atividade física (OTIS, *et al.*, 1997).

Em 2003, o Comitê Olímpico Internacional realizou a *Consensus Conference* na área de Nutrição do esporte, onde a deficiência de energia foi um assunto bastante discutido e suas possíveis consequências clínicas na vida dos atletas (LOUCKS, KIENS e WRIGHT, 2011). Esse evento levou grandes entidades como a IOC Medical Commission e o ACSM a se questionarem e publicarem seus posicionamentos futuros

sobre a Tríade da Mulher Atleta, na qual a deficiência de energia mostrou-se responsável pelas desordens encontradas em atletas do sexo feminino (SANGENIS *et al.*, 2005 e NATTIV *et al.*, 2007).

A deficiência de energia foi, naquele momento, relacionada com desordens alimentares e com uma restrição alimentar, sendo o ACSM a única entidade a questionar essa relação. Naquele momento, o ACSM trouxe um outro ponto de vista: o gasto energético exacerbado em exercícios prolongados, sem a reposição energética essencial para a manutenção do metabolismo dos atletas é o que ditaria a deficiência de energia (LOUCKS, KIENS e WRIGHT, 2011). Esse ponto ressaltado foi de extrema importância, pois passou a incluir mais pessoas sob risco de apresentar deficiência de energia, que não necessariamente apresentam um distúrbio alimentar, o que impulsionou um grupo maior de pessoas a buscar prevenir e tratar esta condição. Alguns anos depois, houve uma complementação da ata discutida neste evento, indicando que o termo disponibilidade de energia reflete melhor as necessidades dos atletas do que o termo equilíbrio energético (LOUCKS, KIENS e WRIGHT, 2011), de forma que a deficiência de energia, até então discutida como responsável por consequências na saúde e desempenho de atletas, na verdade se tratava e deveria ser substituída pelo termo “baixa disponibilidade de energia”.

Como dito anteriormente, a BDE até então era investigada como responsável pela Tríade da mulher atleta. A Tríade da mulher atleta, como o próprio nome diz, é uma condição que ocorre especificamente em mulheres, partindo de um conceito antigo que engloba: distúrbios alimentares, amenorreia e osteoporose. Em 2014 o IOC trouxe pela primeira vez um novo conceito - a *Relative Energy Deficiency in Sport* (REDs) - passando a tratar as implicações da BDE de forma mais ampla. Em 2023, houve uma atualização do consenso sobre essa temática e desde então, houve avanços de pesquisa consideráveis, embora seja um campo ainda pouco pesquisado. A partir de então, a REDs passou a ser definida por MOUNTJOY *et al.* (2023), como:

Uma síndrome de comprometimento do funcionamento fisiológico e/ou psicológico vivenciada por atletas do sexo feminino e masculino, causada pela exposição a uma baixa disponibilidade energética problemática (prolongada e/ou grave). Os resultados prejudiciais incluem, entre outros, reduções no metabolismo energético, na função reprodutiva, na saúde musculoesquelética, na imunidade, na síntese de glicogênio e na saúde cardiovascular e hematológica, que podem, individualmente e em sinergia, levar ao comprometimento do bem-estar, ao aumento do risco de lesões e à redução do desempenho esportivo. (MOUNTJOY *et al.*, 2023).

Estudos atuais trazem um conceito de REDs mais amplo, com a ideia de que a BDE não é a única causa desta síndrome e dos sintomas associados com ela, descentralizando o foco do modelo nas calorias (JEUKENDRUP *et al.*, 2024). Os autores propõem que seja feito o uso de uma checklist, chamada *Athlete Health and Readiness Checklist*, que considera oito categorias de possíveis causas para os sintomas, sendo eles: treino/exercício físico, saúde mental, ambiente, sono, transtornos alimentares, carência de nutrientes, condições clínicas não diagnosticadas, além de lesões/outras doenças (JEUKENDRUP *et al.*, 2024).

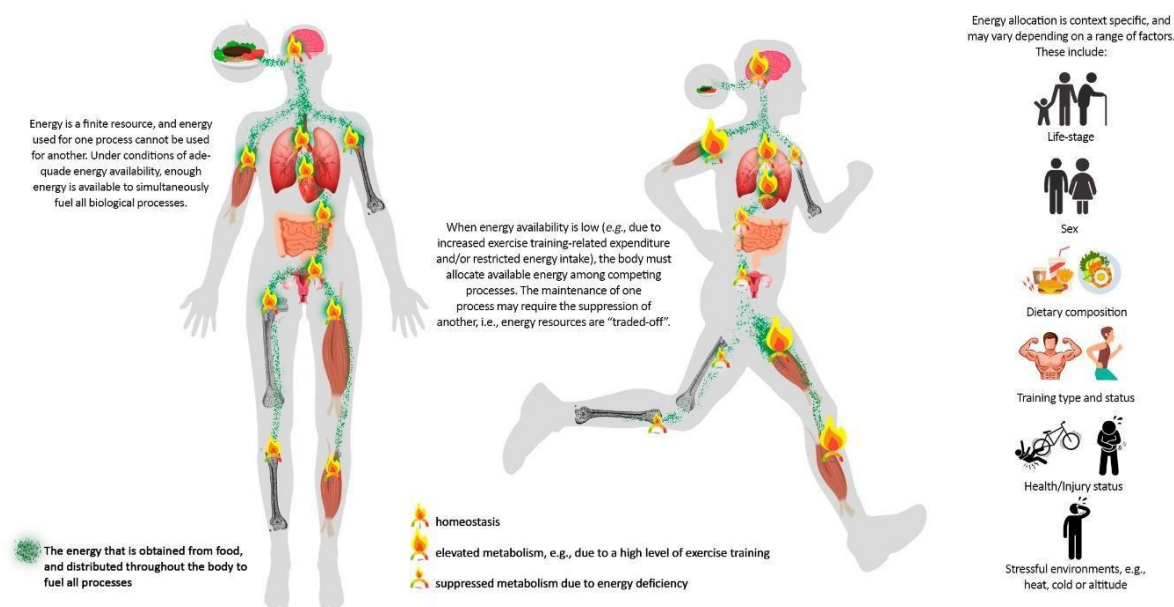
2.2. Consequências da baixa disponibilidade de energia

As consequências a BDE podem estar relacionadas com efeitos benignos e transitórios, caracterizando a BDE adaptável, que envolvem mudanças sutis e reversíveis nos biomarcadores corporais devido a uma redução temporária na disponibilidade de energia, até a BDE problemática, caracterizada por distúrbios significativos e persistentes em vários sistemas corporais, com sinais e sintomas de uma adaptação inadequada. A BDE adaptável está relacionada a reduções controladas de energia, como ajustes na composição corporal ou períodos de treinamento mais intensos, e pode trazer benefícios temporários ou consequências neutras para a saúde e o desempenho, como o aumento do consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}) relativo, melhora da relação potência-massa, melhora da composição corporal e aumento da eficiência metabólica, por exemplo. Em contraste, a BDE problemática pode ter efeitos duradouros, variando em intensidade e frequência (MOUNTJOY *et al.*, 2023). Ainda não está totalmente claro até que ponto a BDE pode ter efeitos benéficos antes de se tornar prejudicial (ARETA, 2023), e quais fatores podem influenciar essas respostas (BURKE *et al.*, 2023), havendo a necessidade de mais investigações neste sentido.

Em situações de BDE, ocorre o que é conhecido como realocação ou redistribuição de energia. A energia é um recurso finito, precisa ser distribuído entre todos os processos fisiológicos, incluindo, por exemplo, reprodução, crescimento, metabolismo basal, defesa imunológica e atividade física. Períodos de escassez energética podem necessitar de uma redistribuição energética, com processos de necessidade mais imediata sendo priorizados, embora isso possa causar a supressão

de outros, como visualizado na Figura 1 (SHIRLEY *et al.*, 2022).

Figura 1 - Sistema de realocação de energia. Comparação entre uma condição de suficiente disponibilidade de energia com uma condição com escassez de disponibilidade energética, havendo a necessidade de realocar energia para os locais mais requeridos.



Fonte: SHIRLEY *et al.*, 2022.

Nas próximas seções, algumas consequências potenciais da BDE, tanto na saúde, quanto no desempenho, serão descritas, mas é importante considerar que a resposta do corpo humano a BDE é muito complexa, e pode variar muito de indivíduo para indivíduo. Atualmente, não existe um diagnóstico definitivo da REDs. No entanto, a *Relative energy deficiency in sport Clinical Assessment Tool* (REDs CAT) foi uma ferramenta criada para auxiliar profissionais a identificar atletas e indivíduos ativos suspeitos de apresentarem BDE problemática e é baseado no *IOC Consensus Statement on REDs* de 2014 (MOUNTJOY *et al.*, 2014). O modelo classifica o indivíduo em categorias de risco para BDE e sugere-se que essa ferramenta seja incorporada no exame anual periódico dos atletas ou ainda, quando sujeitos apresentarem quadros de transtornos alimentares, perda de peso ou redução no crescimento e desenvolvimento, entre outros (MOUNTJOY *et al.*, 2015). Essa ferramenta foi atualizada para uma versão mais atual e confiável (a REDs CAT2), que inclui um processo em três etapas que envolve triagem inicial, avaliação de sinais/sintomas e um diagnóstico clínico final. A REDs CAT2 passou por um processo de validação mais rigoroso, incluindo testes com atletas e avaliações de especialistas

(STELLINGWERFF *et al.*, 2023). Sabendo disso, a BDE é uma condição que deve ser prevenida e/ou tratada com a ajuda de uma equipe multiprofissional, que engloba médicos, nutricionistas, treinadores, psicólogos e outros especialistas que se mostrem importantes nesse processo.

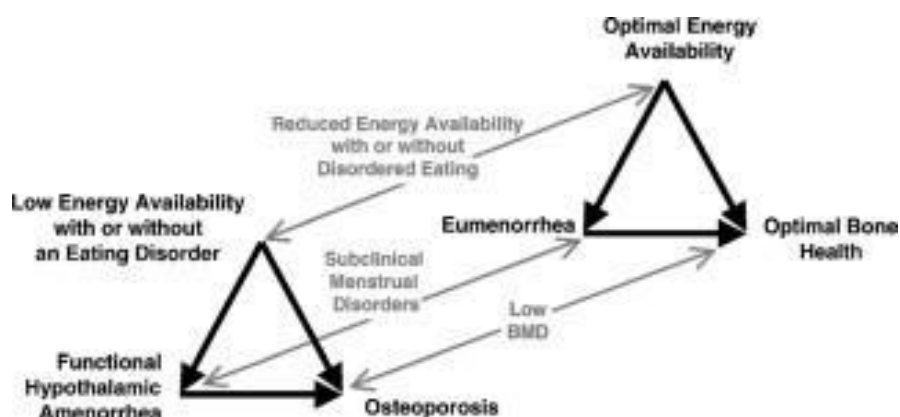
Embora o conceito de REDs promova bastante discussão e inovação científica e prática, o conceito também vem sendo criticado devido: 1) a sua falta de clareza na definição, nos critérios diagnósticos e em como ela se manifesta em diferentes contextos e populações; 2) à confusão dos seus sinais e sintomas com outros problemas como a Síndrome de Overtraining, transtornos alimentares ou mentais; 3) a ausência de evidências fortes para apoiar que todos os sistemas possivelmente relacionados com a BDE realmente são afetados, o que sugere que nem todos são igualmente afetados pela BDE (MOUNTJOY *et al.*, 2023; DE SOUZA *et al.*, 2014; JEUKENDRUP *et al.*, 2024), entre outros.

2.2.1. Impactos na saúde

Como descrito no tópico 2.1.2 desta revisão, a REDs é uma condição em que a BDE problemática leva a prejuízos na saúde e no desempenho físico. Destas consequências potenciais, os componentes da tríade, nomeadamente função reprodutiva e saúde óssea, são os mais amplamente investigados.

A BDE afeta a secreção de hormônios como o hormônio luteinizante (LH) e estrogênio, que são essenciais para a ovulação, regulação do ciclo menstrual, e manutenção da densidade mineral óssea. Alterar o ciclo de liberação do LH, pode levar a consequências de longo prazo como a infertilidade e problemas de saúde reprodutiva. Já a queda na liberação de estrogênio estimula o processo de reabsorção óssea e reduz o processo de formação óssea, podendo aumentar o risco de fraturas e osteoporose (NATTIV *et al.*, 2007). Basicamente a atleta se move em um espectro contínuo que varia do atleta saudável com DE ideal, menstruação regular e ossos saudáveis ao extremo oposto do espectro caracterizado por amenorreia, baixa DE e osteoporose (NATTIV *et al.*, 2007). Os sinais e sintomas da Tríade da Mulher Atleta podem ser observados na Figura 2.

Figura 2 - Tríade da mulher atleta.



A condição das atletas se move ao longo do espectro em uma taxa variada, em uma direção ou outra, de acordo com a sua dieta e exercícios físicos habituais. A DE afeta a densidade mineral óssea tanto diretamente, via hormônios metabólicos quanto indiretamente, via efeitos na função menstrual e portanto, no estrogênio (setas grossas) (NATIV *et al.*, 2007). A direção das setas indica relações de causalidade. Enquanto existem flechas para ambas as direções para baixa densidade mineral óssea (BDM), amenorreia e BDE, já que as pessoas podem ir de uma ponta a outra do espectro, também existem flechas saindo de BDE que apontam para a osteoporose e amenorreia, já que a BDE pode causar esses fatores. Do contrário, amenorreia não pode causar BDE, mas pode causar osteoporose. Da mesma forma, uma DE adequada apoia a manutenção da eumenorreia e saúde ótima do osso.

Fonte: NATIV *et al.*, 2007

Embora a BDE seja um tema que vem sendo estudado há 3 décadas a partir da temática da Tríade da Mulher Atleta, o contexto geral que abrange REDs ainda possui muitas brechas na literatura, e vários dos sistemas indicados como afetados pela BDE problemática são pouco investigados, incluindo o sistema cardiovascular, gastrointestinal, imunológico, o metabolismo energético, entre outros. Pensando no sistema imunológico, por exemplo, ainda pouco se sabe sobre como a BDE pode influenciar no seu funcionamento, motivo pelo qual esse tema deve ser mais investigado, que será descrito em mais detalhe nas próximas seções desta revisão. Os sinais e sintomas de REDs na saúde podem ser observados na Figura 3.

Figura 3 - Modelo de REDs na saúde.



Os sinais e sintomas de REDs seguem um fluxo contínuo, partindo de uma condição leve e adaptável (setas brancas), até chegar em uma condição problemática/prejudicial (setas vermelhas). A saúde mental é apresentada com uma duplicidade, sendo uma possível causa e consequência de REDs.

Fonte: MOUNTJOY *et al.*, 2023.

2.2.2. Impactos no desempenho esportivo

Hoje já se sabe, que a REDs descreve os impactos da BDE não só na saúde, mas também no desempenho a longo prazo e esta pode estar presente tanto em atletas femininos quanto em atletas masculinos (MELIN *et al.*, 2024). Analisar o impacto da BDE no desempenho físico é um desafio devido a diversos fatores, como a intensidade e a duração da exposição, o aspecto específico do desempenho físico em questão, como a modalidade que está sendo exigida, as características do atleta (como sexo, idade e nível de treinamento) ou ainda, a composição da dieta (SHIRLEY *et al.*, 2022).

Existem dois pontos de vista sobre a influência da BDE no desempenho. Seguindo a teoria da evolução e em como as espécies buscavam alimentos através da atividade física, o desempenho esportivo parece ser um processo crucial no que

diz respeito a direcionamento de energia em situações de BDE (ARETA, 2023), de forma que este não seria afetado em situações de baixa oferta de energia. No entanto, atualmente já se sabe que a partir do momento que a BDE afeta outros processos do organismo, ela pode afetar o desempenho esportivo da mesma forma ou como consequência de outros sistemas (MELIN *et al.*, 2024), já que tende a priorizar funções consideradas mais essenciais (GALLANT *et al.*, 2024). Os sinais e sintomas de REDs no desempenho podem ser observados na Figura 4.

Figura 4 - Modelo de REDs no desempenho.



Os sinais e sintomas de REDs seguem um fluxo contínuo, partindo de uma condição leve e adaptável (setas brancas), até chegar em uma condição problemática/prejudicial (setas vermelhas).

Fonte: MOUNTJOY *et al.*, 2023.

Desta forma, pode-se dizer que o desempenho esportivo pode ser prejudicado pela BDE de forma direta ou indireta (MELIN *et al.*, 2024). De forma direta, como descrito em uma revisão narrativa de Melin *et al.* (2024), existe a possibilidade da BDE levar a uma diminuição na resistência aeróbia, na coordenação motora, na força, na potência muscular, no tempo de reação, entre outros. Já de maneira indireta entram diversas variáveis como: 1) a presença de lesões musculoesqueléticas que afetam o treinamento/competição, 2) os prejuízos na saúde, principalmente os desequilíbrios hormonais, que afetam o processo de recuperação/adaptação ao treinamento, 3) a redução na motivação para treinar/competir devido ao aumento do risco de distúrbios de humor e alimentares, 4) o aumento do risco de contrair doenças e infecções, 5) os prejuízos no metabolismo energético, devido sobretudo à depleção dos estoques de glicogênio (MELIN *et al.*, 2024).

Um exemplo de impacto direto da BDE no desempenho é observado no estudo de Oxfeldt *et al.*, (2023), que avaliou 30 mulheres euamenorreicas treinadas. A intervenção consistia em 10 dias de BDE (com 25 kcal·MLG) ou ODE (ótima disponibilidade de energia, com 50 kcal·MLG) juntamente com treinamento físico supervisionado. Após a intervenção de BDE, os participantes tiveram um período de

2 dias de recuperação, composto por dieta ODE. Foram realizadas biópsias musculares, coleta de sangue, testes de desempenho físico, medidas de composição corporal e medidas de taxa metabólica em repouso. Comparando um grupo com o outro, como resposta de desempenho, pode-se observar: manutenção da força isométrica; redução da velocidade de desenvolvimento de força no grupo BDE, enquanto o grupo ODE manteve; aumento da força isocinética no grupo ODE, enquanto o grupo BDE manteve; manutenção da altura do salto vertical em ambos grupos; aumento no desempenho do teste de contrarrelógio em ODE, enquanto o grupo BDE manteve pós intervenção, apresentando aumento somente após a recuperação; redução da capacidade de sprint de BDE (mais especificamente da potência média e da potência pico média), retornando aos valores normais somente após o período de recuperação e aumento da capacidade de sprint em ODE.

Já em relação aos impactos indiretos, um exemplo de estudo interessante é o de Langbein *et al.*, (2021), que incluiu 12 atletas de resistência de ambos sexos para avaliar qualitativamente suas percepções individuais em relação à REDs. Os atletas participaram de entrevistas semiestruturadas que incluíam: informações demográficas, recordação cronológica do início da REDs, exploração de experiências

relacionadas com a REDs e estado psicológico/fisiológico atual (em comparação com o momento que apresentaram REDs). Os relatos apresentaram, principalmente: 1) diminuição na percepção dos níveis de energia e capacidade de resistência, 2) maior prevalência de doenças e lesões, sobretudo fratura por estresse ósseo, 3) prejuízos gastrointestinais (relatados como mal-estar estomacal ou distúrbios digestivos), reprodutivos (relatados como irregularidade menstrual ou amenorreia), e hormonais (relatados como por exemplo, pela mudança nos hormônios estradiol e tireoideanos), 4) ciclo de comportamentos negativos no quesito alimentar e do exercício, como por exemplo a sensação de “dependência” do exercício, 5) consequências psicológicas negativas como irritabilidade, depressão, ansiedade, pressão por desempenhar, entre outros. Esses sinais e sintomas foram associados com o momento em que os participantes relataram apresentar REDs e podem impactar de maneira indireta no desempenho esportivo. No entanto, vale ressaltar que este estudo avaliou a REDs unicamente através dos achados dos participantes, ou seja, das percepções individuais do momento em que acreditavam estar em uma situação de REDs, sendo uma das principais perguntas *“Can you remember when you first experienced RED-S?”*, ou seja, se o indivíduo conseguia se lembrar quando foi sua primeira experiência com REDs. Desta forma, não é possível saber se os sinais e sintomas relatados de fato estão associados à REDs.

Embora se saiba que a BDE tem potencial de afetar negativamente o desempenho, existem evidências que discutem como alguns atletas podem manter um desempenho considerado de “elite” por anos, apesar de apresentar indícios de REDs, como, por exemplo, amenorreia prolongada, além de, ser sugerido que a manutenção de capacidade física pode representar um domínio de alta priorização para a alocação de energia quando disponibilidade energética está baixa (ARETA, 2023). Além disso, evidências atuais sugerem que uma quantidade moderada de restrição energética pode desencadear mecanismos adaptativos que otimizam o funcionamento metabólico e fisiológico. Porém, uma restrição prolongada ou severa tende a levar a consequências negativas para a saúde e, potencialmente, para o desempenho (ARETA, 2023).

Atualmente, existe uma falta de consenso sobre até qual ponto a BDE pode ser positiva, neutra ou negativa nesse quesito. Esse tema apresenta evidências limitadas e conflitantes e precisa ser melhor investigado no que diz respeito a: 1) o impacto da REDs no desempenho a longo prazo, 2) os efeitos psicológicos,

fisiológicos e comportamentais em diferentes populações, 3) como definir e diagnosticar a BDE e REDs, 4) como intervir e prevenir a BDE e REDs.

2.3. Sistema imunológico e inflamação: conceitos e componentes

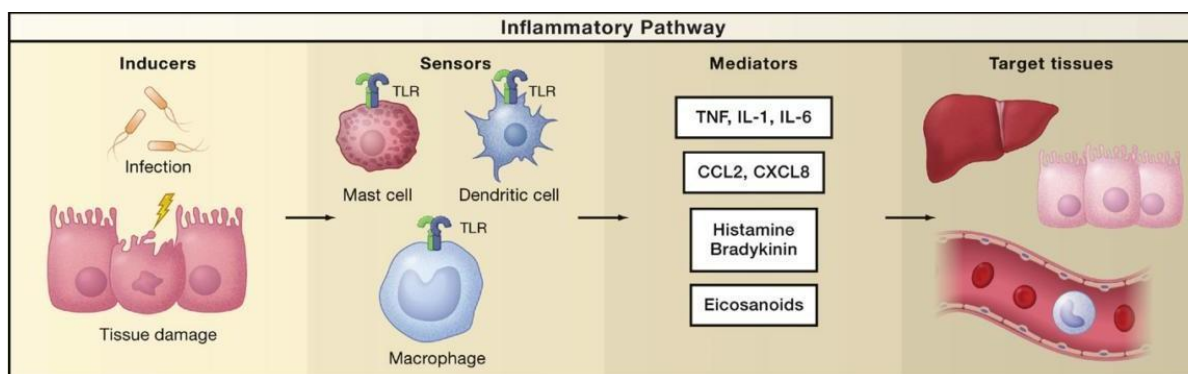
O sistema imunológico é um sistema complexo que engloba células, moléculas e órgãos, que atuam com o objetivo de defender os indivíduos de substâncias patogênicas, alergênicas e tóxicas. Este sistema atua a partir de barreiras físicas, sinalização molecular e respostas inflamatórias, provocando destruição ou inativação de microrganismos que penetram no organismo ou evitando a transformação maligna de células.

O sistema imunológico possui a via inata e a adaptativa, sendo que o sistema imune inato é a primeira linha de defesa do organismo e atua a partir de respostas rápidas e estereotipadas a um número limitado de estímulos. A imunidade inata não depende de um contato prévio com imunógenos ou agentes agressores, não se alterando de maneira quantitativa ou qualitativa após esse contato (CRUVINEL *et al.*, 2010). Desta forma, ela é ativada assim que um microrganismo invasor entra em contato com o organismo, sendo capaz de reconhecer e fagocitar os patógenos nas primeiras horas após o contato. Por outro lado, a imunidade adquirida tem como características principais a especificidade e diversidade de reconhecimento, garantindo uma resposta especializada ao antígeno e uma memória imunológica, (CRUVINEL *et al.*, 2010). A vacinação contra a gripe, por exemplo, é um exemplo de imunidade adquirida, visto que o organismo entra em contato com o vírus através da vacina e depois, passa a proteger o organismo contra a doença, já que se torna capaz de reconhecer o estímulo previamente dado.

A resposta inflamatória é resultado da ação do sistema imunológico inato frente a detecção pelas células da ocorrência de uma infecção ou lesão tecidual. Esta resposta pode ser classificada como aguda ou crônica, sendo a primeira relacionada às células lesionadas, sistema imunológico e vascular e a crônica à processos inflamatórios e alterações celulares decorrentes dos mesmos (METSIOS *et al.*, 2020). Quatro componentes fazem parte do processo inflamatório: indutores, sensores, mediadores e alvos sendo as combinações distintas deles as responsáveis pela ocorrência da inflamação, que é vital para a defesa contra patógenos (MEDZHITOV,

2010). O processo se dá tanto de forma local quanto sistêmica, com ações de diversas células e componentes secretados. A resposta de fase aguda é composta por ações integradas entre leucócitos, citocinas, proteínas de fase aguda, hormônios e moléculas sinalizadoras que controlam a resposta ao exercício e direcionamento de adaptações desencadeadas pelo treinamento (SILVA e MACEDO, 2011). Abaixo, é possível ver uma imagem que ilustra os componentes do processo inflamatório (Figura 5).

Figura 5 - Componentes da Via Inflamatória.



Os indutores são os componentes que iniciam a resposta inflamatória, como por exemplo os patógenos. Eles são detectados por sensores como macrófagos e células dendríticas. Depois disso, os sensores estimulam a produção dos mediadores inflamatórios, incluindo citocinas, quimiocinas, entre outros. Por fim, os mediadores atuam em vários tecidos-alvo para provocar mudanças em seus estados funcionais, ajudando a combater a infecção ou reparar o tecido danificado.

Fonte (MEDZHITOV, 2010).

As citocinas são mediadores inflamatórios e um fator importante avaliado neste estudo, por isso devem ser compreendidas com mais detalhes. Tratam-se de glicoproteínas que coordenam e regulam as respostas e os eventos inflamatórios, sendo estas produzidas e liberadas principalmente pelas células do tecido imune, pela musculatura ativa ou por células adiposas e endoteliais. As citocinas podem ter atividade pró-inflamatória (como IL-1 β , TNF- α , IL-8), anti-inflamatória (como IL-10 e IL-1ra), ou ainda, de modulador da inflamação (como IL-6), podendo ter efeitos pró ou anti-inflamatórios, dependendo do contexto (SILVA e MACEDO, 2011). Além disso, as citocinas ainda são responsáveis por outras funções, não necessariamente ligadas ao sistema imune. Elas também atuam como moléculas sinalizadoras de forma específica para o tecido e ambiente em que se encontram e podem estar ligadas a outros processos como: a hematopoiese, o reparo tecidual, a modulação do desenvolvimento embrionário, a comunicação entre os sistemas do corpo, a homeostasia, a proliferação e diferenciação celular, a plasticidade, a sinaptogênese,

a regulação de outras citocinas, entre outros (DA SILVA *et al.*, 2019). Todas essas funções e variedades de citocinas podem dificultar a interpretação dos resultados com esses desfechos, por isso é importante conhecer bem cada uma delas e seus padrões fisiológicos.

2.3.1. Inflamação e exercício: resposta das citocinas inflamatórias

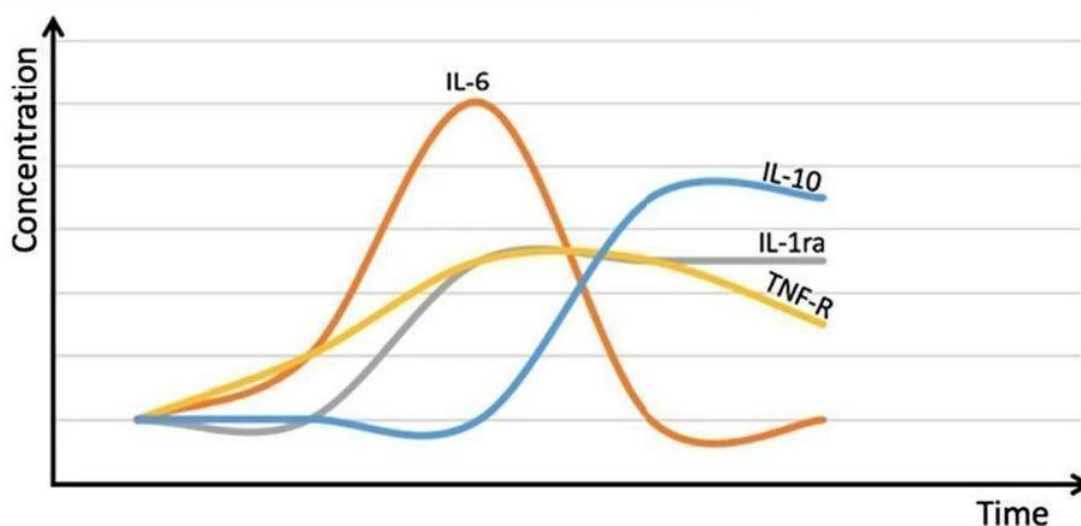
Para melhoria de desempenho físico, o princípio da sobrecarga é essencial e, ao provocar uma sobrecarga, microlesões ocorrem no tecido muscular esquelético, tecido conjuntivo e tecido ósseo. Os microtraumas induzidos pelo exercício possibilitam, por meio da ação de citocinas, a sinalização para outros tecidos como cérebro, fígado, rins, endotélio, células imunes e sistema endócrino, em especial, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e hipotálamo-hipófise-gônadas, para promover a ação integrada necessária para reparo da lesão (SILVA e MACEDO, 2011).

O EF gera respostas agudas e crônicas no organismo. A prática de exercício regular é descrita como protetora contra doenças e inflamação mas, ao realizá-lo ocorre a liberação transitória significativa de citocinas pró inflamatórias e radicais livres que ocorrem em conjunto com os danos musculares e lesões teciduais, principalmente se for um exercício extenuante (SUZUKI, 2021). Esse processo é seguido da sinalização de citocinas anti-inflamatórias para a reparação tecidual, com o intuito de retornar o organismo aos níveis basais ou de repouso. Desta forma, a prática de EF regular, atua como uma terapia anti inflamatória de longa duração, devido à liberação de respostas à inflamação aguda gerada no esforço (CERQUEIRA *et al.*, 2020). Isso ocorre de acordo com o princípio da adaptação do treinamento esportivo, que diz que todo estímulo provoca adaptação e que, se o estímulo for realizado de forma crescente e gradativa, o organismo fica mais eficiente (LIMA, DOS REIS JÚNIOR e BANDEIRA, 2020). Já a falta de estímulo gera estagnação e o excesso dele, gera uma má adaptação (LIMA, DOS REIS JÚNIOR e BANDEIRA., 2020). Sabendo disso, e que aumentos agudos e transitórios de citocinas inflamatórias estimulam processos de recuperação e adaptação, enquanto aumentos exagerados e/ou prolongados podem prejudicar o organismo, existe uma dificuldade em diferenciar respostas normais e adaptativas de respostas exageradas e prejudiciais, havendo a necessidade de mais estudos para diferenciar as respostas “típicas” das respostas exageradas e potencialmente prejudiciais.

A mudança na expressão das citocinas inflamatórias após exercício agudo

parece estar relacionada com a intensidade, duração e tipo de exercício praticado, nível de atividade física e momento (antes, durante ou após) a atividade (CERQUEIRA *et al.*, 2020). A dinâmica geral de liberação de citocinas no exercício agudo segue uma ordem que inicia com uma sequência de citocinas pró- inflamatórias seguida pela liberação de citocinas anti-inflamatórias (DOCHERTY *et al.*, 2022). De maneira geral a ordem é: aumento inicial na concentração plasmática de IL-6, seguido por um aumento na concentração de outras citocinas como IL-1RA, IL-10 e receptores de TNF solúveis ou TNF-R (DOCHERTY *et al.*, 2022), como visto na figura 6.

Figura 6 - Dinâmica sequencial da concentração de citocinas no exercício agudo.



Fonte: DOCHERTY *et al.*, 2022.

As citocinas abaixo são as mais estudadas no que diz respeito ao efeito agudo do exercício e parecem apresentar uma resposta significativa nessas condições, por isso foram consideradas como importantes para o desenvolvimento deste trabalho. Desta forma, sabendo que o EF por si só já tende a expressar uma resposta inflamatória, a ideia deste estudo é comparar se e o quanto essa resposta pode ser influenciada pela disponibilidade de energia e composição alimentar.

Tabela 1 - Resposta típica das citocinas inflamatórias no exercício agudo

Citocina	Explicação básica	Resposta esperada no exercício agudo	Tempo de resposta	Comentários
TNF-α	Ação pró-inflamatória.	Tendência de aumento em exercícios prolongados	Imediatamente antes e após exercício	Uma das primeiras a ser ativada, junto com a IL-6.
IL-6	Ação pró-inflamatória e anti-inflamatória	Aumento com atividades moderadas e intensas.	Resposta inicial de 0-15 min após exercício.	A magnitude ou tempo de resposta podem variar conforme o nível de treinamento.
IL-1β	Ação pró-inflamatória	Aumenta com o exercício, podendo permanecer elevada por mais de um dia	0-15 minutos após exercício.	A resposta pode variar com o nível de treinamento
IL-10	Ação anti-inflamatória	Aumenta com exercícios intensos, sendo mais pronunciada em exercícios prolongados.	Resposta inicial de 0-15 minutos após exercício.	Seu aumento é consequência do aumento da IL-6
IL-1Ra	Ação anti-inflamatória.	Aumenta com o exercício agudo	Aumento inicial imediato e 1h após	Sua elevação parece ser maior conforme a intensidade do exercício
IL-8	Ação pró-inflamatória	Aumenta com exercícios moderados, intensos e principalmente de longa duração.	Resposta inicial de 0-15 minutos após exercício	Pode continuar a subir até 28h após ultra endurance.

Fonte: Docherty *et al.*, (2022) e Cerqueira *et al.*, (2020).

Ainda que algumas revisões como de Docherty *et al.*, (2022) inclua os receptores de TNF como mais relevantes no exercício agudo do que a própria TNF- α , isso não se mostra consistente em outros estudos como o de Cerqueira *et al.*, (2020). Essa revisão mostra que a TNF- α pode aumentar suas concentrações

dependendo da duração, intensidade ou tipo do exercício, além do nível de treinamento do praticante. De maneira geral, a TNF- α parece estar relacionada com exercícios longos e intensos (DOCHERTY *et al.*, 2022), como exercícios superiores a 1 hora de duração, tanto em atletas treinados (NIEMAN *et al.*, 2012; ULVEN *et al.*, 2015) quanto em fisicamente ativos (BRENNER *et al.*, 1999). Em sedentários, são necessários estudos específicos para avaliar essa resposta. Porém o estudo de Marklund *et al.*, (2013) mostrou que eventos de ultra endurance com 24 horas de duração, a TNF- α pode se manter constante. Esses achados são contrastantes, precisando a TNF- α ser melhor investigada.

A IL-6, que é o foco principal deste estudo (como descrita em mais detalhe na parte 2.4.2), geralmente aumenta rapidamente, com elevações visíveis em até 15 minutos após o exercício, e pode aumentar tanto em atividades moderadas quanto intensas (CERQUEIRA, 2020). Em maratonas, a IL-6 tende a atingir seu pico entre 30 minutos e 2 horas após o exercício (CERQUEIRA, 2020). No ciclismo, a IL-6 aumenta imediatamente após o exercício e continua a subir por até 30 minutos em indivíduos não treinados, independentemente da intensidade (WANDLEY *et al.*, 2015). Em indivíduos moderadamente ativos, a IL-6 permanece constante durante o exercício intenso e aumenta após o exercício moderado (BRENNER *et al.*, 1999). Para atletas amadores, o aumento da IL-6 ocorre cerca de 1 hora após exercícios intensos (CONNOLLY *et al.*, 2004). Ciclistas bem treinados mostram um aumento imediato da IL-6 após exercícios intensos (NIEMAN *et al.*, 2012; ULVEN *et al.*, 2014). Já outros estudos como o de Steensberg *et al.*, (2000), mostram que a IL-6 aumenta em resposta à atividade, mas tende a reduzir de forma rápida após a finalização do exercício. Essa é uma citocina que apresenta muitas informações na literatura, tendendo a aumentar rapidamente após o exercício, mas ainda não há um consenso sobre quais intensidades e níveis de treinamento necessários para verificar aumentos em sua concentração e nem quanto tempo ela permanecerá elevada até retornar aos níveis basais.

A IL-10 parece ter um aumento em exercícios intensos (Escala de Borg >13,

>64% do VO_2 máx), (GONZALO-CALVO *et al.*, 2015; ULVEN *et al.*, 2015) e se manter em exercícios moderados (Escala de Borg entre 12 e 13, (40 a 60% do VO_2 máx), (BRENNER *et al.*, 1999; WANDLEY *et al.*, 2015). Já em atividades prolongadas, como maratonas (OSTROWSKI *et al.*, 1999), meia maratonas

(GONZALO-CALVO *et al.*, 2015), ou ciclismo de longa duração (NIEMAN *et al.*, 2012; ULVEN *et al.*, 2014), seus níveis aumentam imediatamente após ou até 15 minutos após o exercício. Além disso, a IL-10 pode continuar a subir entre 30 minutos e 2 horas após o exercício, atingindo o pico nesse intervalo (CERQUEIRA, 2020) e seu aumento é atribuído ao aumento inicial da IL-6, sugerindo que a IL-6 desempenha um papel vital na promoção da produção de IL-10 (DOCHERTY *et al.*, 2022). Ou seja, a IL-10 tende a aumentar em exercícios intensos ou prolongados e sua resposta é consequência da resposta de IL-6.

O antagonista do receptor da interleucina-1 (IL-1RA) apresenta um aumento imediato após o exercício, com picos de concentração geralmente observados 1 a 2 horas após (CERQUEIRA *et al.*, 2020). Sua elevação parece ser maior conforme a intensidade do exercício, apresentando respostas maiores nos testes realizados a 75% do VO₂máx do que nos testes realizados a 55 ou 65% (SCOTT *et al.*, 2011). Esse comportamento está alinhado com outros estudos que mostram elevações imediatas após o exercício e picos 1 hora depois (SCOTT *et al.*, 2013; OSTROWSKI *et al.*, 1999). O aumento dessa citocina também parece estar associado a níveis mais altos de IL-6, e, junto com a IL-10, contribui para a resposta anti-inflamatória do exercício.

Em atletas de endurance, a IL-1 β também aumenta imediatamente após o exercício (MARKLUND *et al.*, 2013; OSTROWSKI *et al.*, 1999) e pode permanecer elevada por mais de um dia após exercícios de ultra endurance (MARKLUND *et al.*, 2013). Essa informação contradiz estudos anteriores como de Mucci *et al.*, (1999) que diz que a resposta da IL-1 β possivelmente não mostraria aumento em exercícios muito intensos, ao menos em indivíduos não atletas, podendo variar com o nível de treinamento. Seu comportamento é comum em exercícios prolongados e intensos e ocorre em conjunto com outras citocinas como a IL-6 e o TNF- α , que também estão envolvidas na resposta ao estresse físico (DOCHERTY *et al.*, 2022). Geralmente, a IL-1 β aumenta em até 15 minutos após o exercício, com uma resposta mais pronunciada localmente do que sistemicamente (CERQUEIRA, 2020), embora isso não seja um consenso nos artigos. Ainda que de maneira geral a IL-1 β apresente aumento imediatamente após o exercício, sua resposta pode variar com o nível de treinamento e ser maior em níveis locais.

Embora alguns estudos afirmem que a produção de IL-8 seja mais local do que sistêmica após o exercício (DOCHERTY *et al.*, 2022), outros estudos mostram que é possível verificar seu aumento sistêmico (MOLDOVEANU *et al.*, 2001;

LIGHTFOOT e COOPER, 2016). A IL-8 aumenta em até 15 minutos após o exercício, em intensidades moderadas e altas (CERQUEIRA, 2020), podendo reduzir nas horas seguintes (NIEMAN *et al.*, 2012) ou continuar a aumentar até 28 horas após exercícios de ultra endurance (MARKLUND *et al.*, 2013). Em maratonas, a IL-8 pode atingir seu pico entre 30 minutos e 2 horas pós-exercício (CERQUEIRA, 2020). O padrão de resposta pode variar, mas estudos indicam que a IL-8 geralmente aumenta após o exercício, independentemente da intensidade e do nível de treinamento (MUCCI *et al.*, 1999) e que sua resposta pode ser observada também sistemicamente.

2.4. O sistema imunológico e a ingestão energética: efeitos do baixo consumo calórico

Diversos são os fatores que podem influenciar nas respostas do sistema imunológico: a idade, a genética, o metabolismo, o ambiente, além de questões anatômicas, fisiológicas, microbiológicas e nutricionais, que são o foco deste estudo. Tanto a má nutrição energética, quanto a deficiência de nutrientes específicos podem trazer efeitos prejudiciais ao organismo, influenciando na resposta humoral e celular, suprimindo o desenvolvimento e manutenção da imunidade e levando a maior risco de contrair infecções (CÓRDOVA e ALVAREZ-MON, 1999).

O funcionamento do sistema imunológico parece estar relacionado com outros tecidos e sistemas do nosso corpo, como por exemplo, o tecido adiposo (SARIN *et al.*, 2019). Em pessoas com sobrepeso ou obesidade, o excesso de tecido adiposo geralmente vem a partir de uma situação de ingesta energética acima do recomendado para o indivíduo e redução da prática de atividade físicas. Essa condição parece estar associada com uma disfunção no sistema imunológico (BALTOPOULOUS, 2009).

Enquanto isso, a redução da ingesta energética combinada com a prática de exercícios físicos está associada com a melhora na saúde geral, parecendo ter efeitos positivos na função imune de pessoas com sobrepeso ou obesidade (BALTOPOULOUS, 2009). No entanto, essa não é uma relação linear, já que uma redução de energia com aumento de atividade pode ser positivo para o sistema imunológico em algumas populações, porém existem evidências que esse mesmo sistema pode ser prejudicado em pessoas com altos níveis de atividade física, junto com a BDE, como será descrito a seguir. Isso significa que essa resposta deve variar com a DE inicial do indivíduo, já que muitas vezes uma pessoa com sobrepeso ou

obesidade ingere um valor excedente de calorias, logo uma redução na ingesta energética não a levará a uma condição de inadequação energética, ao contrário de um atleta por exemplo, que se restringir mais o consumo calórico e aumentar o exercício físico, muito provavelmente entrará ou intensificará uma situação de BDE. Por fim, vale considerar que alterações nas respostas imunológicas podem levar a aumento da suscetibilidade à doenças, em particular, sintomas de infecção do trato respiratório superior, dores corporais e distúrbios gastrointestinais (DREW, 2018), por isso devem ser evitadas sempre que possível.

Um exemplo que temos é o estudo de Sarin e colaboradores (2019), no qual

42 atletas do sexo feminino foram voluntárias para avaliar como a privação de energia (“semi-inanição”), levando a uma perda substancial de massa gorda, afeta o sistema imunológico em indivíduos que possuíam previamente o peso normal (IMC 23.4 ± 1.7 kg/m²). O estudo foi experimental e controlado. Das 42 participantes, 17 voluntárias ficaram no grupo controle e 25 no grupo dieta. No grupo dieta, com o intuito de induzir a perda de massa gorda, a ingestão de energia foi reduzida em 18% a partir de uma dieta restrita e a quantidade em horas de exercício praticado por semana aumentou em +15%. Essa primeira etapa teve uma duração longa (>15 semanas) e assim que acabou esse período, iniciou-se a etapa de reganho de peso, na qual a massa gorda foi recuperada voluntariamente. O grupo controle manteve seu estilo de vida habitual, e os níveis de exercício e ingestão de energia constantes, reportados a partir de diário alimentar e auto relato. As amostras de sangue foram coletadas antes (PRE), no final do período de perda de peso (MID), e no final do período de recuperação de peso (PÓS), contando com análises de transcriptoma de leucócitos, glicina de imunoglobulina G (IgG), distribuição de células brancas e perfil de 38 citocinas / quimiocinas diferentes. De forma contrária ao grupo controle, o grupo dieta apresentou alterações em todos parâmetros imunológicos: células brancas, imunoglobulina G, leucócitos e perfil de citocinas. A TNF- α e a proteína 10 induzida por interferon-gama (IP10) foram citocinas que tiveram uma redução evidente nesse estudo, resultando em uma inflamação sistêmica atenuada. Ocorreu também, uma supressão da proliferação e função de células imunes e hematopoiese desregulada. A maioria desses parâmetros retornaram aos seus valores normais após o reganho de peso. Com isso, pode-se verificar que a combinação de exercícios intensos com BDE em mulheres previamente com peso normal pode apresentar imunidade alterada

dada a perda em função e número de células imunes. O estudo de Shimizu e colaboradores (2012) tentou investigar os efeitos da amenorreia na função imune da mucosa e a suscetibilidade à infecção do trato respiratório superior. Para isso, foram recrutadas 21 corredoras de elite do sexo feminino e foi realizado um estudo transversal e observacional. Todas as mulheres recrutadas já tinham passado pela menarca e não faziam uso de nenhuma medicação que pudesse influenciar na resposta imune. As atletas foram divididas entre euamenorreicas ($n=8$, com 10 a 14 ciclos menstruais por ano) ou amenorreicas ($n=13$, com menos de 4 ciclos menstruais por ano), e foram analisadas as concentrações de: imunoglobulina A salivar, estradiol e progesterona sérica, assim como a presença de sintomas de infecção do trato respiratório superior. Como era de se esperar, o peso corporal encontrado foi significativamente menor ($p < 0.05$; $r = 0.42$) e a distância percorrida foi significativamente maior ($p < 0.05$; $r = 0.48$) nas mulheres amenorreicas. Embora não tenha apresentado diferença na concentração sérica de progesterona, a concentração de estradiol ($p < 0.05$; $r = 0.59$) e a taxa de secreção de imunoglobulina A salivar ($p < 0.05$; $r = 0.44$) foram significativamente menores em mulheres amenorreicas, assim como, a maior frequência de dor de cabeça, coriza, tosse e febre, o que leva a considerar que a menor secreção de imunoglobulina A (IgA), associada com baixo estrogênio presente em situações de amenorreia, pode prejudicar a função imunológica da mucosa em atletas e aumentar a suscetibilidade à infecção. Ou seja, as mudanças hormonais que afetam o ciclo menstrual, também podem estar associadas à desregulação do sistema imune, assim como a sintomas transientes de resfriado e dor de cabeça. Neste estudo não foi avaliada a DE das atletas, porém, pensando nas discussões prévias e sintomas que envolvem a Tríade da Mulher Atleta, é bem provável que as atletas amenorreicas estivessem em uma condição de BDE. Desta forma, a BDE poderia ter sido a responsável por desregular o sistema imunológico. Ainda que este estudo tenha uma importante aplicação prática no esporte e na saúde feminina, o ideal é que sejam feitos novos estudos com amostras maiores e divididas igualmente (mesmo número de mulheres amenorreicas e euamenorreicas), e todas devem estar na mesma fase do ciclo menstrual, o que não ocorreu neste caso, onde 5 atletas euamenorreicas estavam na fase folicular, enquanto apenas 3 estavam na fase de ovulação.

Outro exemplo foi o estudo de Hagmar e colaboradores (2008) que recrutou 223 atletas olímpicos suecos participantes dos Jogos Olímpicos de inverno em Salt

Lake, Utah 2002 ou dos Jogos Olímpicos de verão em Atenas, Grécia em 2004. Destes, 125 homens e 98 mulheres se voluntariaram para responder um questionário que era composto por informações como: esporte praticado, gênero, altura e peso atuais, máximo e mínimo peso alcançado durante os últimos 12 meses, peso corporal desejado, estratégias alimentares utilizadas, quantidade e intensidade de exercício praticado durante os últimos meses, condições médicas que levaram à interrupção do treinamento nos últimos 3 meses, entre outros. O objetivo foi caracterizar padrões de controle de peso usados por atletas olímpicos de diferentes esportes. Foi utilizado o desenho transversal e os atletas foram divididos levando em consideração as necessidades energéticas de cada modalidade, sendo separados em “esportes magros” e “esportes não magros”. Entre os “esportes magros” pode-se citar canoagem, ginástica, boxe, corrida de média e longa distância, judô, entre outros, enquanto os “esportes não magros” pode-se citar hóquei no gelo, esportes de raquete, natação, vôlei de praia, arco e flecha, etc.

Os atletas que participaram dos “esportes magros” apresentaram menor Índice de Massa Corporal, maiores variações de peso, maior tempo gasto treinando, maior percepção de sobrecarga de treinamento e maior prevalência de distúrbios alimentares que os atletas de modalidades de “esportes não magros”. Além disso, as infecções do trato respiratório superior (uma condição particularmente comum entre os atletas por causa da imunossupressão crônica que ocorre durante o treinamento de exercícios intensivos e grandes competições) foram as enfermidades mais comuns durante os 3 meses antecedentes dos Jogos Olímpicos e foram mais encontradas em modalidades de “esportes magros” que modalidades de “esportes não magros”, embora essa diferença tenha sido significativa apenas no sexo masculino. A maioria dos resultados encontrados neste estudo, exceto a variação de peso corporal nos últimos 12 meses, foram significativamente diferentes entre modalidades de “esportes magros” e “esportes não magros” no sexo masculino especificamente, o que pode ser explicado pelo tamanho menor da população feminina no estudo, ou pela maior busca por uma alimentação saudável por parte das mulheres. Além disso, este estudo teve algumas limitações como por exemplo: 1) os dados foram autorreferidos, 2) a classificação dos atletas em “esportes magros” e “esportes não magros” não é clara para todas as modalidades esportivas e foi previamente utilizado para estudar distúrbios alimentares e menstruais, 3) o peso corporal sozinho não dá informação suficiente sobre a saúde ou o balanço energético.

De forma similar, no estudo de Drew (2017), 221 atletas olímpicos de 11 esportes diferentes foram convidados a preencher oito questionários 9 meses antes dos Jogos Olímpicos Rio 2016, sendo: o Questionário de Depressão, Ansiedade e Estresse (DASS-21), Escala de estresse percebido (PSS), Escala de resiliência deposicional (DRS), Questionário de estresse de recuperação (REST-Q-52), Questionário de Baixa Disponibilidade de Energia em Mulheres (BDEF-Q), Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh, entre outros. O estudo foi transversal, com o objetivo de determinar a prevalência de sintomas de doença, má qualidade do sono, problemas de saúde mental, BDE e estados de recuperação de estresse antes dos Jogos Olímpicos de Verão. Atletas do sexo feminino apresentaram maior probabilidade de doença (OR = 9,4, IC 95% 1,3 a 410, $p = 0,01$, AFP = 0,84). A BDE (pontuação BDEF-Q ≥ 8 : OR = 7,4, IC 95% 0,78 a 352, $p = 0,04$, AFP = 0,76), sintomas de depressão (DASS 21: pontuação de depressão > 4 , OR = 8,4, IC 95% 1,1 a 59, $p < 0,01$; AFP = 0,39) e maior estresse percebido (PSS: 10-item, $p = 0,04$) foram significativamente associados à doença. A BDE e o sexo feminino apresentaram uma forte associação, indicando que removendo essas variáveis, reduziria em 76% e 84% os casos de doença nessa população, respectivamente. Para apresentar resultados mais precisos, o ideal é que estudos futuros busquem estudar um grupo mais homogêneo, visto que as atletas poderiam apresentar diferentes demandas imunometabólicas já que praticavam 11 esportes diferentes (atletismo, $n=6$; ciclismo, $n=7$; esporte equestre, $n=8$; ginástica, $n=9$; hóquei, $n=8$; remo, $n=7$; rugby, $n=16$; canoagem, $n=4$; natação, $n=5$; triatlo, $n=1$; polo aquático, $n=10$), além de equalizar melhor a amostra, que foi composta por 65 controles e apenas 16 casos-doenças, sendo 55 mulheres e apenas 11 homens.

Já o estudo de McKay e colaboradores (2022) visou investigar os efeitos da ingestão de uma dieta pobre em carboidratos e rica em gordura (LCHF) e de uma dieta com BDE na resposta do ferro e do sistema imunológico ao exercício em atletas de elite. Os sujeitos foram submetidos a seis dias de dieta, sendo elas a dieta controle (alta DE, sendo 65% de carboidrato, 20% lipídios e 15% proteínas), *low carb high fat* (LCHF) e BDE. Foi realizado um teste de caminhada rápida de 25km, mesclando uma parte do exercício com ritmo controlado em esteira (a 75% do VO_{2max}) e a outra parte do exercício em ritmo livre. A cada 6 quilômetros, os atletas iam para a esteira fazer o exercício controlado. Os indivíduos que seguiram a dieta LCHF, apresentaram um aumento da hepcidina, um regulador do metabolismo de ferro, levando à uma redução

na absorção de ferro após o exercício. Apesar disso, não foi observada uma redução nos níveis de glóbulos vermelhos, apenas um aumento sutil nos níveis de hemoglobina e no hematócrito. A glicose sanguínea reduziu consideravelmente após essa dieta. Em relação à resposta do sistema imune, houve uma redução aguda e pequena na contagem dos glóbulos brancos e na resposta ao estresse do exercício e um aumento na resposta de IL-6. Essa informação está de acordo com estudos anteriores do mesmo grupo, que detectou uma redução na disposição geral e na saúde auto relatada na primeira semana desta dieta (MCKAY *et al.*, 2019). Já na dieta de BDE, não houve diferença significativa em relação à dieta controle em nenhum dos marcadores biológicos. Esse estudo mostrou que a restrição na ingestão de carboidratos foi mais importante do que a restrição energética para esses resultados.

2.4.1. A resposta inflamatória e a baixa disponibilidade de energia

No tópico anterior foi feita uma relação da BDE com o sistema imunológico, no entanto, nosso estudo é focado nas respostas inflamatórias, por isso, elas devem ser mais aprofundadas neste tópico. A revisão integrativa de De Carvalho e colaboradores (2021), discute que uma restrição alimentar severa como nos casos de anorexia nervosa (AN), também parecem gerar um imunomodulação inflamatória, levando a um comprometimento sistêmico. Na maioria dos estudos, a AN está relacionada com aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias como a TNF- α , IL-6, IL-1, as mais estudadas nessa temática (DE CARVALHO *et al.*, 2021).

Em relação à resposta do sistema imune, houve uma redução aguda e pequena na contagem dos glóbulos brancos e na resposta ao estresse do exercício e um aumento na resposta de IL-6. Essa informação está de acordo com estudos anteriores do mesmo grupo, que detectou uma redução na disposição geral e na saúde auto relatada na primeira semana desta dieta (MCKAY *et al.*, 2019). Já na dieta de BDE, não houve diferença significativa em relação à dieta controle em nenhum dos marcadores biológicos. Esse estudo mostrou que a restrição na ingestão de carboidratos foi mais importante do que a restrição energética para esses resultados.

Seguindo esta ideia, o estresse gerado pela restrição alimentar parece produzir um ambiente pró-inflamatório. O estudo de Jeppesen *et al.*, (2024), mostrou

que doze atletas de resistência femininas (idade: $26,8 \pm 3,4$ anos, $VO_2\text{máx}$: $55,2 \pm 5,1\text{mL} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$), foram sujeitas aleatoriamente a 14 dias de dieta sendo: 1) ótima disponibilidade de energia (ODE, $52 \pm 2 \text{ kcal} \times \text{kg de MLG}^{-1} \times \text{dia}^{-1}$), ou 2) dieta BDE ($22 \pm 2 \text{ kcal} \times \text{kg de MLG}^{-1} \times \text{dia}^{-1}$), seguido por 3 dias de reabastecimento (ODE). O volume de treinamento foi mantido e foram coletados resultados de: respiração mitocondrial através de células mononucleares do sangue periférico (PBMCs), emissão de H_2O_2 , proteínas específicas relacionadas à inflamação, desempenho através de testes de exercício de 20 minutos a uma cadência fixa determinada individualmente e teste de exaustão a $\sim 110\% VO_2\text{máx}$. Como resultado, foi observado um aumento nos níveis de cortisol, um comprometimento sustentado do desempenho físico intenso e de endurance, mesmo após os 3 dias de reabastecimento, e um efeito pronunciado no sistema imunológico, dada a maior capacidade de produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), redução da mobilização de leucócitos induzida pelo exercício e alteração em várias proteínas relacionadas à inflamação. No entanto, pós exercício agudo, houve uma manutenção da resposta inflamatória, ou seja, embora tenha sido observada uma resposta pró-inflamatória ao exercício agudo dada elevação nos níveis de IL-6 e TNF- α , a BDE não aumentou essa resposta, mesmo havendo uma maior produção de EROs nas PBMCs. No contexto desse estudo, parece que a BDE pode influenciar a forma como o corpo responde à inflamação dada a alteração no proteoma inflamatório, seja através da regulação do cortisol, à mobilização de leucócitos e aumento na produção de EROs. Ou seja, ao invés da resposta inflamatória clássica, houve uma resposta alternativa mais sutil, podendo ser até mesmo uma resposta adaptativa à BDE, o que pode ter sido influenciado por exemplo, pelo o nível de treinamento das atletas, permitindo que elas mantenham um desempenho elevado mesmo sob condições de BDE.

De acordo com os estudos citados, pode-se observar que a BDE possui potencial capacidade de influenciar no sistema imunológico, a partir da redução de parâmetros imunes importantes (como leucócitos e IgA) e do aumento do ambiente inflamatório, dando abertura a maior probabilidade de doenças, principalmente infecções do trato respiratório superior, mas também o aumento da probabilidade de lesões, sobretudo em atletas de elite. No entanto, existe uma linha tênue entre um aumento discreto que pode trazer respostas positivas de adaptação ou um aumento exagerado prejudicial, de forma que não se sabe se essas respostas elevadas a longo prazo são problemáticas ou não. Apesar disso, atualmente, grande parte dos estudos

na área de BDE são realizados com desenhos transversais observacionais, sendo necessárias pesquisas experimentais que investiguem de forma mais aprofundada, como é o caso deste estudo. De maneira geral, pouco se sabe sobre a resposta das citocinas inflamatórias frente à uma condição de BDE, o que é uma lacuna importante nesta área de investigação. Mais estudos são necessários neste tópico, particularmente considerando que o sistema imune está incluído na definição de REDs, mas atualmente, há insuficientes estudos originais para ter embasar esse tema.

2.4.2. Interleucina 6 e alocação de energia

Apesar de todas as citocinas acima citadas terem papéis importantes na regulação de resposta imune ao exercício, a IL-6 é uma das mais investigadas, e tem relevância particular neste projeto devido a sua relação não só com a inflamação, mas com a disponibilidade energética. A IL-6 é considerada uma citocina pleiotrópica devido às suas múltiplas funções, afetando diversas células e processos no corpo, o que inclui a resposta inflamatória, hematopoiese, manutenção da massa óssea e muscular, além de influenciar o sistema nervoso central e o metabolismo. Sua superprodução frequentemente está envolvida em inflamações crônicas e patologias (DE FREITAS *et al.*, 2024), como aterosclerose e diabetes tipo 2. Pode também, estar envolvida em processos como a regeneração óssea e muscular, especialmente durante atividades físicas e em processos de hipertrofia muscular e remodelamento ósseo (KISTNER, PEDERSEN e LIEBERMAN, 2022). Durante o exercício, a IL-6 aumenta antes de outras citocinas, desempenhando um papel crucial na resposta inflamatória (PEDERSEN *et al.*, 2004).

Embora a IL-6 seja discutida como uma citocina essencialmente pró-inflamatória, hoje em dia já se sabe que ela pode também estar envolvida em eventos anti-inflamatórios. Quando é realizada a contração muscular, a IL-6 é liberada como miocina e estimula a produção de proteínas de fase aguda e de outras citocinas, ambas com caráter anti-inflamatório (PETERSEN e PEDERSEN, 2005). Além disso, nessas condições a função da IL-6 é quebrar o glicogênio e inibir a ação da TNF- α (PETERSEN e PEDERSEN, 2005), fatores relacionados com a resposta anti-inflamatória do exercício.

A IL-6 tem sido descrita como uma molécula responsável pela alocação de

energia de curto prazo. Isso se deve à sua capacidade de detectar o estado energético do músculo ativo e ajustar a liberação de energia, direcionando-a para o músculo exigido durante o exercício (KISTNER, PEDERSEN e LIEBERMAN, 2022). Quando os níveis de glicogênio muscular estão baixos, a IL-6 é liberada pelos músculos em contração e pode agir como um hormônio para mobilizar substratos energéticos (KISTNER, PEDERSEN e LIEBERMAN, 2022). A IL-6 exerce seu efeito no fígado, estimulando a gliconeogênese com o intuito de manter os níveis de glicose durante a atividade física em situações de baixo glicogênio. Também incentiva a lipólise, gerando uma fonte alternativa de energia, especialmente quando o glicogênio nos músculos já foi consumido (HENNIGAR *et al.*, 2017).

Elevações sustentadas de IL-6 podem levar a efeitos fisiológicos negativos, como a aceleração da proteólise muscular (quebra de proteínas musculares), a diminuição da absorção de nutrientes e até processos inflamatórios crônicos, o que pode impactar negativamente a saúde geral e o desempenho atlético. Com o treinamento regular, a resposta da IL-6 ao exercício diminui, indicando que o corpo se adapta ao estresse físico. Essa adaptação melhora a eficiência na utilização das reservas de energia, levando a um melhor desempenho atlético (HENNIGAR *et al.*, 2017). Garantir um consumo calórico suficiente para atender às demandas energéticas do exercício é crucial (HENNIGAR *et al.*, 2017), e é por isso que uma condição de BDE pode ser capaz de induzir a mudanças na resposta normal de citocinas inflamatórias, incluindo a IL-6. Considerando a característica desta citocina especificamente, é muito provável que uma dieta BDE aumente a resposta da IL-6 durante e/ou após o exercício, visto que: 1) a BDE de maneira geral, parece aumentar o ambiente pró-inflamatório e 2) a IL-6 é capaz de detectar o estado energético e mobilizar energia para onde é necessário em condições de restrição energética.

2.5. Composição da dieta e resposta imunológica: o papel da proteína na inflamação

Sabendo da importância da adequação da ingestão energética, vale considerar a dificuldade de separar os possíveis efeitos independentes da BDE e as consequências da baixa disponibilidade dos macros e micronutrientes específicos. Isso porque, quando se reduz a quantidade de energia ingerida, também se reduz a quantidade de nutrientes ingeridos. Por exemplo, a ingestão inadequada de proteína

pode trazer uma série de prejuízos ao organismo como será descrito a seguir.

A adequação proteica é considerada de suma importância para função ótima de sistema imune, visto que a sua restrição severa pode levar ao aumento de infecções e até mesmo à morte, consolidando doenças conhecidas como Marasmo e Kwashiorkor, respectivamente (WALSH, 2019).

Os efeitos da deficiência de proteína na dieta começaram a ser investigada a partir de meados de 1960, como uma condição prevalente em países com pouco desenvolvimento, com condições ruins de alimentação, saúde e saneamento básico, podendo estar relacionada com infecções virais e bacterianas como é o caso da *Mycobacterium tuberculosis*, bactéria responsável pelos casos de tuberculose. Os primeiros estudos experimentais foram com o uso de animais e parecem demonstrar que dietas com deficiência de proteína podem afetar a função imunológica em algumas circunstâncias, em outras, vai depender do grau e duração da restrição e dos parâmetros imunológicos que estão sendo observados. No entanto, há uma dificuldade no consenso a respeito desse tema, já que existe uma grande variação nos protocolos experimentais utilizados. Um dos estudos a investigar essa relação foi de Bhuhan e Ramalingaswami (1973) que teve como objetivo monitorar a resposta do sistema imunológico à vacina BCG, importante na imunização contra a tuberculose em porquinhos da Índia. Os animais que consumiram a dieta com restrição severa de proteínas tiveram uma inibição imune sistêmica e local refletindo em uma resposta não eficiente do sistema imunológico no que diz respeito à proteção contra a tuberculose.

Alguns anos após, o estudo de Deitch (1990), investigou se a má nutrição proteica é capaz de influenciar no estado de sepse intestinal, em uma condição de inflamação induzida em ratos. Para isso, um dos grupos recebeu uma dieta normal (NN) composta por 17% de proteína e 11% de gordura por peso, enquanto que o outro grupo recebeu uma dieta pobre em proteínas (PM), composta por apenas 0,03% de proteínas, 20% de gordura e 67% de carboidratos. A inflamação foi induzida através de injeções intraperitoneais de zymosan e foi observado que quanto mais tempo os camundongos PM ficaram em desnutrição protéica antes do uso do zimosan, maior os prejuízos à flora e à função de barreira da mucosa intestinal. Após 14 dias, 20% dos ratos PM morreram, e após 21 dias, 80% dos ratos PM, o que significa que uma dieta pobre em proteínas pode predispor a danos na mucosa intestinal, assim como um desenvolvimento de sepse que pode ser letal em períodos de inflamação

sistêmica.

Já no estudo de Mengheri e colaboradores (1992) foram utilizados ratos machos para avaliar se a restrição do consumo de proteínas pode alterar a função dos linfócitos. Um grupo de ratos foi mantido por até 30 dias com uma dieta livre de proteínas (PD), outro recebeu a mesma dieta do grupo experimental, porém suplementou com 20% de caseína (AC) e um terceiro grupo recebeu uma dieta normal (IC). Como resultado pode-se observar que os ratos que fizeram restrição de proteína apresentaram uma redução de 33% no peso corporal, menor capacidade de proliferação dos linfócitos, assim como menor produção de interferon γ (que foi quase completamente bloqueada após 30 dias de restrição proteica), uma redução em 33% da liberação de interleucina-2 (IL-2) e em 80 a 90% de atividade antiviral, prejudicando a resposta imune. Vale considerar que o estudo de Deitch (1990) e de Mengheri e colaboradores (1992) foram feitos com roedores e para ter uma maior aplicabilidade e a partir de então se mostrou a importância de novos estudos que investigassem essa condição no ser humano.

Hoje já se tem um conhecimento mais aprofundado sobre os prejuízos do déficit proteico em seres humanos. As respostas de anticorpos, por exemplo, dependem da interação de várias células, sendo que cada célula pode interagir diferente de outra, desta forma, a deficiência de proteína pode influenciar na resposta imunológica humoral, mas isso vai depender do tipo de antígeno administrado, sua dosagem, a quantidade de vezes que o organismo é estressado, entre outros (GERSHWIN, 2012). Atualmente já se sabe que a baixa ingestão proteica pode alterar diversas vias do sistema imunológico e gerar uma série de consequências no organismo, como: atrofia de órgãos linfóides e redução no número de linfócitos em circulação; redução na capacidade de proliferação de linfócitos T e de citocinas como IL-2 e interferon- γ sugerindo um declínio nas respostas do linfócito T auxiliar (T-helper) tipo 1; redução na razão de CD4⁺:CD8⁺ em circulação; redução da atividade de células natural killer; redução na resposta a antígenos, redução na capacidade de “barrar” bactérias (CALDER, 2013), além de, prejuízos de marcadores inflamatórios como a razão neutrófilo-linfócito (NLR), a razão plaquetária-linfócito e o índice de inflamação sistêmica (SII) (MORENO- PÉREZ *et al.*, 2023), queda no número de macrófagos, redução na produção de anticorpos, citotoxinas e até mesmo citocinas (LI *et al.*, 2007). Isso porque, os aminoácidos são essenciais para a síntese de uma série de proteínas, que incluem as citocinas (LI *et al.*, 2007) e sua ingestão adequada

permite uma resposta imune mais eficaz e equilibrada, o que é especialmente importante em estados de desnutrição ou infecção.

Vale considerar que a deficiência na ingestão de proteínas é capaz de reduzir a concentração da maioria dos aminoácidos do plasma sanguíneo (WU *et al.*, 1999 apud LI *et al.*, 2007) o que causa efeitos similares no organismo à deficiência do consumo de proteínas como um todo. Para que o organismo consiga utilizar toda a proteína ou aminoácidos ingeridos na síntese proteica, todos os aminoácidos precisam estar disponíveis no corpo ao mesmo tempo (GERSHWIN, 2012). Os aminoácidos possuem diferentes funções imunológicas, como é o caso dos aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA's), que parecem ser importantes na regulação da síntese proteica, na produção de anticorpos a partir da sinalização celular via mTOR e na ativação de citocinas (LI *et al.*, 2007).

Pensando na inflamação, especificamente, o estudo de Moreno Pérez e colaboradores (2023), visou comparar os efeitos de uma suplementação combinada de proteína-carboidrato (PRO-CHO) com 19g de proteínas e 27g de carboidratos, com uma suplementação de carboidrato isolado (CHO) com 27g de carboidratos. A intervenção consistiu em um período de treino de 10 semanas, onde os participantes realizaram cinco ou seis sessões de treinamento por semana e ingeriram a suplementação após o treino ou antes do café da manhã nos dias sem treino. Os participantes foram instruídos a manter sua dieta normal ao longo de todo o período da intervenção. Foram avaliadas: a relação neutrófilos/linfócitos, a relação plaquetas/linfócitos e o índice de inflamação imunológica sistêmica. O estudo mostrou que a ingestão de uma suplementação combinada PRO-CHO resultou em uma melhor manutenção dos marcadores de inflamação imunológica em comparação com a suplementação apenas de CHO. Esses resultados sugerem que a ingestão de proteína ou ainda, a combinação de proteínas de alta qualidade com carboidratos pode ser uma estratégia nutricional eficaz para apoiar a função imunológica em atletas de endurance. Para ter maior evidência de qual das opções influenciou nos resultados, o ideal seria que houvesse um terceiro grupo de intervenção que investigasse os efeitos da proteína de forma isolada. Além disso, embora sejam úteis, os marcadores de inflamação utilizados não fornecem informações detalhadas sobre quais citocinas estão sendo produzidas ou como elas estão modulando a resposta inflamatória. Eles refletem uma resposta mais global e podem não capturar nuances específicas da inflamação. Já a mensuração de citocinas inflamatórias oferece uma visão mais

específica e detalhada da resposta inflamatória.

Ainda que a combinação da ingestão de proteínas e carboidratos seja uma estratégia interessante, é difícil manter um consumo adequado dos nutrientes simultaneamente em situações de BDE. Um dos objetivos do estudo atual é investigar como a manipulação nos níveis de ingestão de proteína pode afetar a resposta inflamatória e o desempenho esportivo na BDE. Logo, o aumento da ingestão de proteínas reflete na redução do consumo de carboidratos. No entanto, já se sabe que o consumo adequado de carboidrato está relacionado por exemplo, com melhoria da imunidade oral via aumento das taxas de IgA salivar (CÂNDIDO *et al.*, 2017) e auxílio no equilíbrio no estado inflamatório (NIEMAN, 2003). Já a restrição deste macronutriente pode trazer efeitos negativos, o que pode ser observado no estudo de McKay e colaboradores (2022), que mostrou que a adesão a curto prazo a uma dieta LCHF parece provocar respostas desfavoráveis de ferro, imunidade, inflamação e estresse ao exercício. Não existe um consenso sobre qual destes macronutrientes é mais importante que o outro no que diz respeito ao controle da resposta inflamatória e manutenção ou melhora do desempenho esportivo, de forma que, o estudo atual possa fornecer informações nesse sentido.

2.6. Pontos principais e justificativa do estudo

Embora já existam dados que indicam que uma restrição calórica pode influenciar no sistema imunológico e na resposta inflamatória, também existem várias lacunas na literatura que devem ser investigadas para avançar o conhecimento nesse aspecto. Por exemplo, a maioria dos estudos descritos aqui usaram uma combinação de exercício e restrição calórica para investigar os efeitos da BDE no organismo. Mas o exercício pode ter um efeito independente no sistema imunológico e na inflamação, então sua inclusão, se feita de forma não controlada, pode confundir os resultados. A mesma crítica pode ser aplicada para os estudos observacionais que investigaram esse tópico (REDs), porque existem vários fatores potenciais que podem afetar o sistema imunológico em atletas, então é difícil isolar os efeitos observados para BDE. Além disso, vale considerar que a BDE tem potencial para influenciar no sistema imune e na inflamação da mesma forma que a redução de nutrientes específicos, tal como a proteína. Sabendo que as citocinas são mediadores chave que regulam a inflamação e a resposta imunológica, suas concentrações podem ser uma boa

estratégia para avaliar a gravidade da inflamação. Por fim, a maior parte dos estudos experimentais utilizaram modelos animais com restrições muito severas de ingestão calórica e de nutrientes, o que não é tão comum ou simples de conduzir com seres humanos, particularmente com atletas ou esportistas. Por essas razões é necessário conduzir estudos controlados, para investigar com mais profundidade os efeitos da BDE na resposta inflamatória.

3. OBJETIVOS

O objetivo primário deste trabalho consiste em avaliar os efeitos da baixa disponibilidade energética, com variações no teor de proteína, sobre a resposta das citocinas inflamatórias em uma sessão aguda de exercício.

3.1. Objetivos específicos

- Avaliar a resposta das citocinas inflamatórias (IL-6, IL-10, IL-1 β , TNF- α , IL1- Ra, IL-8) antes e após uma sessão de exercício prolongado no cicloergômetro (45 minutos as 65% da potência pico estabelecida durante um teste incremental).
- Comparar essas respostas inflamatórias antes e após seguir uma das 3 condições experimentais, sendo 1- um teste controle, com manutenção do balanço energético ou MBE (45kcal/kg MLG/dia); 2- um teste de baixa disponibilidade de energia com todos macronutrientes reduzidos de forma proporcional ou BDE (15 kcal/kg MLG/dia); e 3- um teste de baixa disponibilidade de energia ou BDE-P, com ingestão proteica equiparada ao BE (15 kcal/kg MLG/dia e 1,5g de proteína/kg/dia)

3.2. Objetivo Secundário:

- Avaliar o efeito das mesmas dietas experimentais em um teste de desempenho anaeróbio (Wingate), no metabolismo, no uso de substratos em repouso e durante exercício.
- Avaliar as percepções subjetivas a todas as dietas experimentais, por meio de entrevistas breves e semi-estruturadas, conduzidas no fim de cada um dos 3 períodos experimentais.

4. HIPÓTESE

A hipótese principal do trabalho é que a BDE aumenta a resposta pró-inflamatória no EF, principalmente os níveis de IL-6. Além disso, a BDE será capaz de influenciar de maneira negativa no desempenho esportivo e reduzir o metabolismo energético, seja no repouso ou no exercício. No entanto, não há uma hipótese definida sobre como o teor da proteína vai afetar essas respostas, dado que a dieta com mais proteína também terá menos carboidrato, o que também pode ter uma influência na resposta inflamatória. Pensando no que foi discutido anteriormente, tanto a proteína quanto o carboidrato se mostraram importantes para a regulação do sistema imunológico, então é possível que a proteína amenize os efeitos da BDE graças ao aumento do aporte proteico ou potencialize ainda mais, devido à redução no aporte de carboidratos.

5. MÉTODOS

5.1. Desenho do estudo

Este estudo foi experimental, controlado, randomizado e cruzado. Como descrito na Figura 4, todos os participantes participaram de oito sessões, sendo: 1) a primeira sessão para coletar informações preliminares; 2) a segunda sessão de familiarização; 3) seis sessões de testes experimentais, sendo três pré dietas experimentais e três pós dietas experimentais. Esse estudo está englobado em um projeto maior, que tinha como objetivo principal avaliar como as dietas experimentais influenciam a resposta de biomarcadores de metabolismo ósseo frente à uma sessão aguda de exercício.

Os dados preliminares coletados na primeira sessão incluíram a taxa metabólica de repouso (TMR), a altura, o peso, os dados de dobras cutâneas (que foram usados para estimar a composição corporal de acordo com as diretrizes da *International Society for the Advancement of Kinanthropometry*), as respostas do PAR-Q (questionário de prontidão para atividade física) para verificar a aptidão física (SCHWARTZ *et al.*, 2021) e o teste de capacidade aeróbia e potência pico para determinar a intensidade do exercício nas sessões subsequentes. Além disso, nessa mesma sessão foram dadas as orientações de como deveria ser feito o diário alimentar a partir de uma orientação com nutricionista. Na segunda sessão, foi feita a familiarização do teste submáximo de carga constante com intensidade constante de 65% da potência pico atingida durante o teste máximo e o teste de Wingate, para permitir que os participantes se familiarizassem com todos os procedimentos, equipamentos e requisitos do teste.

Já as sessões experimentais incluíram: 1) um teste de controle, com manutenção do balanço energético (MBE); 2) um teste em BDE; e 3) um teste em baixa disponibilidade de energia, com ingestão proteica igualada à condição MBE(BDE-P), realizadas em ordem aleatória e sendo uma visita pré e outra pós cada uma das dietas. A BDE foi alcançada apenas através da restrição alimentar, não a partir do aumento do gasto energético do exercício.

Cada etapa experimental teve a duração de 5 dias e, nas visitas experimentais, antes da realização do exercício, foram realizadas após jejum noturno:

1- a medida da taxa metabólica de repouso (TMR) e 2- uma coleta de sangue. Logo em seguida, foi oferecido um café da manhã, que seguia o planejamento da dieta MBE nas sessões pré dietas experimentais e nas sessões pós dietas experimentais, variava de acordo com a dieta experimental da etapa. Ao terminarem o teste submáximo de carga constante, tiveram 5 minutos de descanso antes de iniciar o Wingate. Nos próximos 4 dias, deveriam seguir a dieta fornecida e no dia 5, retornar ao laboratório para repetir exatamente os protocolos que foram feitos no primeiro dia de teste experimental. Os dados dos testes e as amostras de sangue foram coletados antes do teste submáximo de carga constante, imediatamente após o Wingate, 1h e 2h após o término dos testes. Desta forma, as amostras de sangue foram utilizadas para avaliar os níveis das citocinas inflamatórias IL-10, IL-6, TNF- α , IL-1RA, IL-1 β e IL-8. O desenho do estudo pode ser observado na Figura 7.

Figura 7 - Desenho do Estudo.

Coleta de dados preliminares

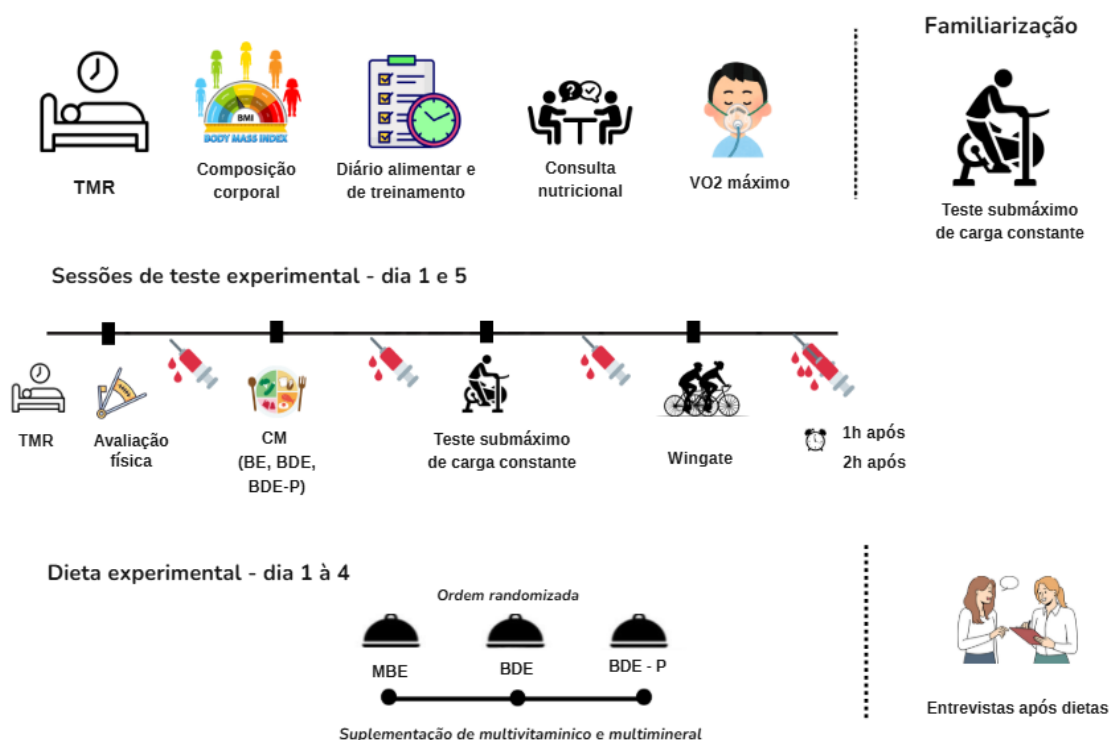


Figura ilustrativa do desenho do estudo. TMR= taxa metabólica de repouso. CM= café da manhã. VO máximo= consumo máximo de oxigênio.

Fonte: Imagem criada pela autora, 2024.

Para equilibrar as medidas repetidas, foi adotado um esquema de Quadrado

Latino (*Latin-Squares Design*) (Corriero EF, 2021; ALLEN, 2017), com três ordens distintas de coleta. A ordem de coleta para cada participante foi definida com base em uma sequência aleatória gerada pelo site www.sealedenvelope.com, organizando os participantes em blocos de 3 ou 6. Essa sequência foi mantida por um membro da equipe de pesquisa que não participou da coleta de dados nem teve contato com os participantes do estudo. O estudo não foi cego, pois era fácil perceber as diferenças nas dietas oferecidas devido às variações no volume das refeições.

5.2. Participantes

Dez homens e nove mulheres saudáveis e fisicamente ativos completaram o protocolo inteiro. Os critérios de inclusão foram: 1- participar de exercícios moderados por ≥ 3 horas/semana, mas não ser altamente treinado ou competitivo em qualquer esporte em particular ≥ 10 horas/semana. Já os critérios de exclusão deste estudo foram: 1- estar seguindo alguma dieta restrita em energia ou nutrientes; 2- apresentar oscilações de peso nos últimos 6 meses; 3- apresentar qualquer lesão ou condição clínica que pudesse alterar a capacidade de participar do estudo. Para as mulheres, o uso ou não de contraceptivo oral não foi um impeditivo para participar do estudo. Foi importante que os participantes não fossem sedentários para que a falta de condicionamento físico não atrapalhasse os testes experimentais. Além disso, como os participantes foram orientados a manter as atividades físicas habituais, não foi interessante recrutar participantes que treinassem mais de 10 horas semanais em um esporte específico, para que o treinamento habitual não prejudicasse o desempenho nos testes experimentais, assim como para também evitar a possibilidade de BDE prévia. Foi aplicado um termo de consentimento livre e esclarecido. Este estudo teve aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CAAE 33784720.7.0000.0068).

Como citado acima, este estudo foi englobado em um projeto maior, que tinha como intuito avaliar a resposta dos biomarcadores do metabolismo ósseo. O tamanho amostral para este estudo foi calculado nas respostas esperadas para os biomarcadores CTX-1 e P1NP, baseados nos achados de uma meta-análise recentemente feita pelo nosso grupo de pesquisa (DOLAN *et al.* 2022) e tinha uma meta de recrutar 20 pessoas, sendo 10 homens e 10 mulheres. O estudo atual manteve a mesma meta, e é considerado um estudo exploratório, devido à falta de dados prévios explorando esses biomarcadores específicos, que dificultaram a

criação de hipóteses específicas sobre o tamanho da resposta esperada nas citocinas inflamatórias sob investigação.

5.3. Controle e Padronização

Inicialmente, foi estimada a ingestão alimentar habitual dos participantes, a partir do consumo alimentar que foi rastreado por um diário alimentar. O diário alimentar foi feito por três dias não consecutivos, sendo dois da semana e um dia do final de semana. Os participantes deveriam passar informações específicas dos tipos de alimentos, marcas utilizadas e quantidades. Essas informações foram importantes para o planejamento das dietas, com o intuito de entender as preferências e hábitos alimentares. Já em relação à atividade física, os participantes foram orientados a responder o PAR-Q, documento importante para certificar que os participantes não possuíam qualquer contraindicação para participar dos testes de exercícios.

Durante o estudo, a disponibilidade de energia foi acompanhada principalmente pelo fornecimento das dietas, já que todos os alimentos de cada estudo experimental foram fornecidos, calculados individualmente para cada participante. Fora isso, houve a suplementação de multivitamínico e mineral (A-Z cápsulas, Centrum®, Pfizer, Nova Iorque, EUA –(<https://www.centrum.com.br/>), para garantir que os resultados não fossem confundidos com deficiências em micronutrientes importantes. A adesão aos cardápios foi controlada através de conversas com o participante, que foram realizadas diariamente. Em relação à prática de atividade física, os participantes foram orientados a manter as atividades habituais, mas não praticar exercícios físicos do dia 1 a 4 de cada etapa experimental, exceto os testes de exercícios no próprio laboratório.

Os participantes foram instruídos a manter suas atividades e alimentação padrão por no mínimo 3 dias antes dos teste experimentais, assim como, foi evitado o consumo de álcool 48h antes do teste, além de exercícios incomuns ou extenuantes.

5.4. Composição das dietas experimentais

As dietas experimentais tiveram a composição padronizada, sendo durante a

manutenção do balanço energético (MBE) e a baixa disponibilidade de energia (BDE) 60% de carboidrato, 15% de proteína e 25% de gordura; enquanto que a dieta de baixa disponibilidade de energia com ingestão proteica igualada à dieta MBE (BDE-P), foi composta pela mesma quantidade de proteína do MBE (1,5g/kg/dia), porém teve a quantidade de carboidrato e lipídeos reduzida para manter o mesmo valor calórico de BDE. Em relação ao valor calórico, em MBE os participantes consumiram 45 kcal/kg MLG/dia, conforme a zona de manutenção da disponibilidade de energia. Já em BDE e BDE-P, os participantes consumiram 15 kcal/kg MLG/dia, valor que se encaixou na zona de BDE, conforme utilizado em estudos similares (PAPAGEORGIOU, 2018). As refeições foram pesadas, embaladas e entregues para os participantes. O cardápio foi elaborado por um nutricionista com apoio do software WebDiet. Na figura 8, é possível observar um exemplo das dietas experimentais de uma voluntária:

Figura 8: Exemplo de cardápio de cada uma das dietas experimentais de uma participante.

	MBE	BDE	BDE-P
Cardápio	Café da manhã: - Ovo de galinha cozido (90g) - Café solúvel em pó (5g) - Goma de tapioca (60g) - Aveia em flocos (45g) - Banana prata (55g) - Leite de vaca integral em pó (16g)	Café da manhã: - Ovo de galinha cozido (45g) - Café solúvel em pó (5g) - Leite de vaca integral em pó (16g) - Goma de tapioca (15g)	Café da manhã: - Café solúvel em pó (5g) - Goma de tapioca (18g) - Clara de ovo cozida (120g)
	Lanche da manhã: - Banana prata (55g) - Aveia em flocos (45g) - Torrada tradicional (20g) - Cream cheese (18g)	Lanche da manhã: - Torrada integral (20g) - Cream cheese (18g)	Lanche da manhã: - Clara de ovo cozida (90g) - Cream cheese (18g) - Torrada integral - (20g)
	Almoço: - Arroz branco cozido (150g) - Feijão carioca cozido (168g) - Berinjela refogada (125g) - Frango desfiado (60g)	Almoço: - Frango desfiado (32g) - Batata doce cozida (63g) - Abobrinha italiana cozida (60g)	Almoço: - Frango desfiado (80g) - Abobrinha italiana cozida (60g)
	Lanche da tarde: - Pão de forma integral (50g) - Queijo muçarela (30g) - Café solúvel em pó (5g) - Leite de vaca integral em pó (16g)	Lanche da tarde: - Torrada integral (20g) - Cream cheese (18g)	Lanche da tarde: - Clara de ovo cozida (120g) - Maçã Fuji (140g)
	Jantar: - Arroz branco cozido (150g) - Feijão carioca cozido (140g) - Berinjela refogada (125g) - Frango desfiado (80g)	Jantar: - Ovo de galinha cozido (45g) - Brócolis cozido (54g) - Batata doce cozida (130g) - Abobrinha italiana cozida (120g)	Jantar: - Brócolis cozido (54g) - Clara de ovo cozida (150g) - Frango desfiado (100g)
	Ceia: - Cacau em pó (15g) - Leite de vaca integral em pó (16g)	Ceia: - Leite de vaca integral em pó (16g) - Cacau em pó (15g)	

Carboidrato			
<i>g/kg/dia</i>	4,5	1,58	0,74
<i>g/dia</i>	375,77	131,85	61,53
<i>kcal</i>	1503,09	527,4	246,12
<i>%VET</i>	57	60	28
Lipídeos			
<i>g/kg/dia</i>	0,84	0,29	0,18
<i>g/dia</i>	70,32	24,42	14,65
<i>kcal</i>	632,88	219,75	131,85
<i>%VET</i>	24	25	15
Proteína			
<i>g/kg/dia</i>	1,5	0,39	1,5
<i>g/dia</i>	125,25	32,96	125,25
<i>kcal</i>	501	131,85	501
<i>%VET</i>	19	15	57
Kcal/dia	2637	879	879
Kcal/kgMLG	45	15	15

Fonte: Imagem criada por Rafaela Silvério (colaboradora do Applied Physiology and Nutrition Group- Universidade de São Paulo, 2024)

5.5. Teste incremental máximo (TIM)

O consumo de oxigênio e a potência pico, foram avaliados através de um teste de esforço cardiopulmonar: o teste incremental máximo (TIM). O teste começou em 50 watts para as mulheres e 100 watts para os homens e a cada 3 minutos, houve uma mudança de fase, composta por um aumento de 25 watts até ser atingida a fadiga, ou seja, o momento em que os participantes não conseguiram continuar. Foi dado incentivo verbal para garantir que os participantes atingissem a exaustão. As trocas gasosas foram registradas ao longo do teste usando o calorímetro indireto K5 (K5 - Cosmed, Itália). Foram coletados: a frequência cardíaca (continuamente a partir do Polar H7, Polar, Kempele, Finlândia), a percepção subjetiva de esforço com base na escala de Esforço de Borg (10 segundos antes de mudar o estágio do teste), o VO_2Pico a potência pico, com base no maior valor atingido no período de 15 segundos durante as últimas fases do teste. A partir desses dados foi calculada a intensidade do exercício do teste submáximo de carga constante. Todos os testes de exercício foram realizado em cicloergômetro (Lode Excalibur, Lode, Holanda).

5.6. Teste submáximo de carga constante

O teste submáximo de carga constante teve a duração de 45 minutos. Inicialmente, foi realizado um aquecimento de 5 minutos a 50% da potência pico e logo em seguida, foram realizados 40 minutos a 65% da potência pico, com base no TIM. A cadência foi mantida, de preferência, acima de 60 rpm. O objetivo de utilizar este teste, foi avaliar os efeitos da disponibilidade de energia em um teste que utilizasse, preferencialmente, do metabolismo aeróbio, devido à sua duração longa e intensidade em uma zona leve-moderada. A percepção subjetiva de esforço (PSE) foi avaliada assim que terminou o aquecimento e depois, de 10 em 10 minutos até a finalização.

5.7. Wingate

Após o teste submáximo de carga constante, os voluntários tiveram 5 minutos de descanso e logo em seguida, deram início ao aquecimento para o teste Wingate de membros inferiores. O Wingate é um teste que mede o desempenho anaeróbio, uma vez que exige grande potência, instantaneamente ou em poucos segundos e a energia para tal atividade provém essencialmente do sistema ATP-CP, com alguma contribuição da glicólise (FRANCHINI, 2002). Desta forma, também foi interessante saber qual era a influência da disponibilidade de energia e de macronutrientes em um teste como este. O aquecimento teve duração de 1 minuto, sendo 50 segundos a 60 rpm e 10 segundos a 45 rpm, para assim, dar início ao Wingate, que teve duração de 30 segundos buscando alcançar a máxima cadência possível. A carga foi ajustada em $0,05\text{kg}^{-1}$. kg^{-1} de massa corporal. Foram registradas como medidas de desempenho: a potência média (W), a potência pico (W) e o trabalho total realizado (kJ).

5.8. Coleta e análise de sangue

As amostras foram coletadas em jejum noturno (mínimo 8 horas), no período da manhã, pela veia antecubital e armazenadas inicialmente em tubos com heparina. O sangue foi utilizado para a análise de citocinas inflamatórias. Após a coleta, foi feita a centrifugação de 2mL de sangue e logo em seguida, foram retirados 300 μL do soro. Após isso, o soro foi armazenado em microtubos a -80°C .

As citocinas pró inflamatórias (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8) e as citocinas anti-

inflamatórias (IL-10, IL-1ra) foram medidas usando o ensaio Luminex®, um método capaz de quantificar vários biomarcadores ao mesmo tempo. Esse método é similar ao ELISA sanduíche, mas usa microesferas coloridas fluorescentes que se ligam aos anticorpos de captura e estes são colocados contra o biomarcador de interesse. Após uma série de lavagens, os anticorpos de detecção são adicionados para criar o complexo sanduíche. Depois, ocorre a adição do conjugado estreptavidina-ficoeritrina, que emite sinal fluorescente quando excitado por diodo emissor de luz (LED) do equipamento leitor de microesferas Magpix Milliplex (Luminex Corp, Austin, Texas, USA), utilizando o software Xponent 4.2 (Luminex Corp, Austin, Texas, USA). A análise dos dados foi realizada pelo software Milliplex Analyst 5.1 (EMD Millipore). É possível observar as etapas da análise na figura 9.

Figura 9 - Esquema ilustrativo das etapas de montagem à análise final dos dados obtidos no ensaio xMAP da Luminex®.



Fonte: Imagem criada por Caroline Silvério Faria.

5.9. Taxa metabólica de repouso (TMR)

A TMR, ou seja, a quantidade de calorias que o corpo humano gasta para manutenção dos processos vitais, foi avaliada via calorimetria indireta (K5 - Cosmed, Itália), após um jejum noturno. Para isso, os participantes permaneceram em uma sala, sem estímulos, por 30 minutos e utilizaram uma máscara que cobria nariz e boca para análise de gases durante todo o processo. Foram identificados o menor estado estacionário atingido (isto é, variação no $\text{VO}_{2\text{pico}}$) e a *Respiratory Exchange Ratio* ou razão de troca respiratória (RQ) $<10\%$ nos 20 minutos finais do teste e a TMR foi calculada utilizando equação de Weir (WEIR, 1949).

5.10. Resposta subjetiva às condições alimentares e análise qualitativa

Ao final de cada período experimental, os participantes responderam a uma breve entrevista semiestruturada sobre sua experiência com cada dieta. As respostas foram avaliadas por meio de uma abordagem temática. Inicialmente, todas as respostas foram transcritas e organizadas por dieta experimental. Em seguida, foi realizada uma leitura flutuante para familiarização com o material e identificação dos temas principais. As frases individuais foram organizadas dentro desses temas por meio de uma abordagem de "recortar e classificar". A análise foi realizada em duplicata, na qual dois pesquisadores inicialmente concordaram com os temas gerais e, em seguida, recortaram e classificaram os dados de forma independente, antes de se reunirem para comparar as análises, resolver divergências e chegar a um acordo sobre os resultados de interesse por meio de discussão.

5.11. Análise estatística

O resumo das características da amostra e visualizações descritivas foram feitas usando médias e desvios padrão para variáveis contínuas, e contagens e proporções (%) para variáveis categóricas. As características da amostra foram comparadas entre os sexos por meio do teste t de duas amostras de Welch.

O efeito da condição dietética na composição corporal (ou seja, peso corporal, percentual de massa gorda, MLG/kg), variáveis metabólicas (ou seja, TMR, TMR ajustado pela MLG/kg, razão de troca respiratória ou RER, consumo de carboidratos e gorduras) e de desempenho nos testes (RPE, potência de pico, potência média, tempo para pico, trabalho total realizado e taxa absoluta ou relativa de fadiga) foi

testado usando modelos lineares mistos, com um efeito fixo para a dieta e um efeito de intercepto aleatório para o participante.

As diferenças entre a linha de base (categoria de referência) e as dietas prescritas foram avaliadas por meio de um modelo linear misto com um efeito fixo de condição (linha de base, MBE, BDE ou BDE-P) e um efeito aleatório para os participantes. Uma covariável da diferença nos valores de linha de base entre as dietas foi incluída para ajustar as diferenças de linha de base e fornecer maior poder estatístico (MEHROTRA, 2014). Como três participantes perderam uma sessão experimental de linha de base cada (veja a seção Resultados), o valor de linha de base ausente foi imputado tomando a média das outras duas medições de linha de base disponíveis dentro do participante. Os valores de pós-intervenção ausentes não foram imputados. O modelo que analisa a PSE também apresentou um efeito fixo do tempo e uma interação entre dieta e tempo. Além disso, em todos os modelos, foi feita uma análise exploratória, incluindo um termo de interação entre a condição dietética e o sexo, a fim de avaliar possíveis efeitos diferentes das dietas entre os sexos.

Para análise da resposta das citocinas inflamatórias, foram utilizados modelos mistos lineares, com o tempo (PRE/POST), a dieta (MBE, BDE, BDE-P), o momento de coleta (pré jejum até 2h recuperação) e a interação entre esses três fatores inseridas como efeitos fixos, e os indivíduos inseridos como fatores aleatórios. Tendo em vista a não-linearidade e dispersão tanto dos dados originais quanto dos resíduos de modelos iniciais, foi necessário aplicar uma transformação log natural nas variáveis IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-8, e IL-10. A transformação melhorou significativamente o ajuste e atendeu aos pressupostos do modelo linear misto, como homogeneidade da variância e normalidade de resíduos. Resultados são apresentados na escala original. A significância dos termos do modelo foi avaliada por uma tabela de ANOVA tipo “II”, com teste F. O principal termo de interesse foi a interação entre tempo e condição. Testes par-a-par específicos foram feitos para avaliar se a mudança PRE/POST foi significativa ao longo dos diferentes momentos e dietas. Ainda, foi feita uma análise utilizando a média marginal das predições ao longo dos momentos de coleta, para avaliar o efeito das dietas independentemente do momento específico de medição. Desta forma, foram estimados os efeitos das seguintes variáveis: condição (dieta), tempo, momento da coleta (jejum, pré teste, pós teste, pós wingate, 1h após e 2h após), interação dieta:tempo, interação dieta:momento da coleta, interação tempo:momento da coleta e interação dieta:tempo:momento da coleta. As figuras

foram feitas usando as médias e intervalos de confiança (IC) de 95% preditos pelos modelos. Um alfa de 5% foi utilizado em todas as análises. Análises foram feitas no software R 4.2.2 (R Core Team, Vienna, Austria).

6. RESULTADOS

6.1. Participantes

De todas as 36 pessoas recrutadas para participar do estudo (26 mulheres e 10 homens), 19 completaram os requisitos de inclusão e realização do teste de exercício. Destes, 10 foram homens, sendo que apenas um não finalizou todas as etapas do estudo, desistindo de seguir a última dieta (BDE-P) devido ao desafio que foi seguir a anterior. E 9 foram mulheres, visto que as demais desistiram do projeto ou não conseguiram completar o teste de ciclismo na familiarização principalmente devido à sensação de fadiga de membros inferiores. Das nove mulheres, duas deixaram de fazer uma das dietas (uma MBE e a outra, BDE-P), por falta de tempo ou por não conseguir concluir a intervenção. O fluxo de inclusão e exclusão está descrito na figura 10.

Figura 10 - Fluxo de recrutamento dos voluntários.



M: mulher; H: homem.

Fonte: Imagem criada por Rafaela Silvério (colaboradora do Applied Physiology and Nutrition Group- Universidade de São Paulo), 2024.

As características dos participantes são descritas na Tabela 2. De maneira geral, é possível observar que as características como: a média da idade, peso, IMC, VO_2Pico e perímetria de abdômen e quadril não apresentaram diferença significativa entre homens e mulheres, deixando a amostra similar independente do sexo. O IMC médio foi de 24,78 ($\pm$ 2,71), caracterizando o IMC como normal, conforme a Organização Mundial da Saúde. O VO_{2Pico} , teve o valor médio de 43 ($\pm$ 11). Já a altura,

foi um aspecto que diferiu, sendo maior em homens do que em mulheres ($p=0.034$). Em relação ao percentual de gordura, como era de se esperar, as mulheres apresentaram valores maiores comparado aos homens ($p=0.005$) e os homens apresentaram uma maior MLG ($p=0.003$) comparado às mulheres.

Tabela 2 - Características dos participantes.

Resultado	Total (n=19)	Mulher (n=9)	Homem (n=10)
Idade (anos)	29 (8)	31 (7)	27 (8)
Altura (cm)	171 (8)	166 (8)*	174 (7)*
Peso (kg)	72 (11)	69 (11)	75 (10)
IMC (peso/altura ²)	24.78 (2.71)	24.86 (3.05)	24.71 (2.54)
Gordura corporal (%)	17.9 (5.7)	21.9 (4.7)*	14.7 (4.4)*
MLG (kg)	59 (9)	53 (5)*	64 (8)*
VO ₂ ² Pico (ml/kg/min)	43 (11)	38 (10)	48 (11)
Circunferência da cintura (cm)	77.1 (6.1)	73.4 (5.5)*	80.4 (4.6)*
Circunferência do quadril (cm)	101 (9)	105 (10)	98 (6)
Circunferência abdominal (cm)	80.3 (5.6)	79.4 (6.7)	80.9 (4.9)

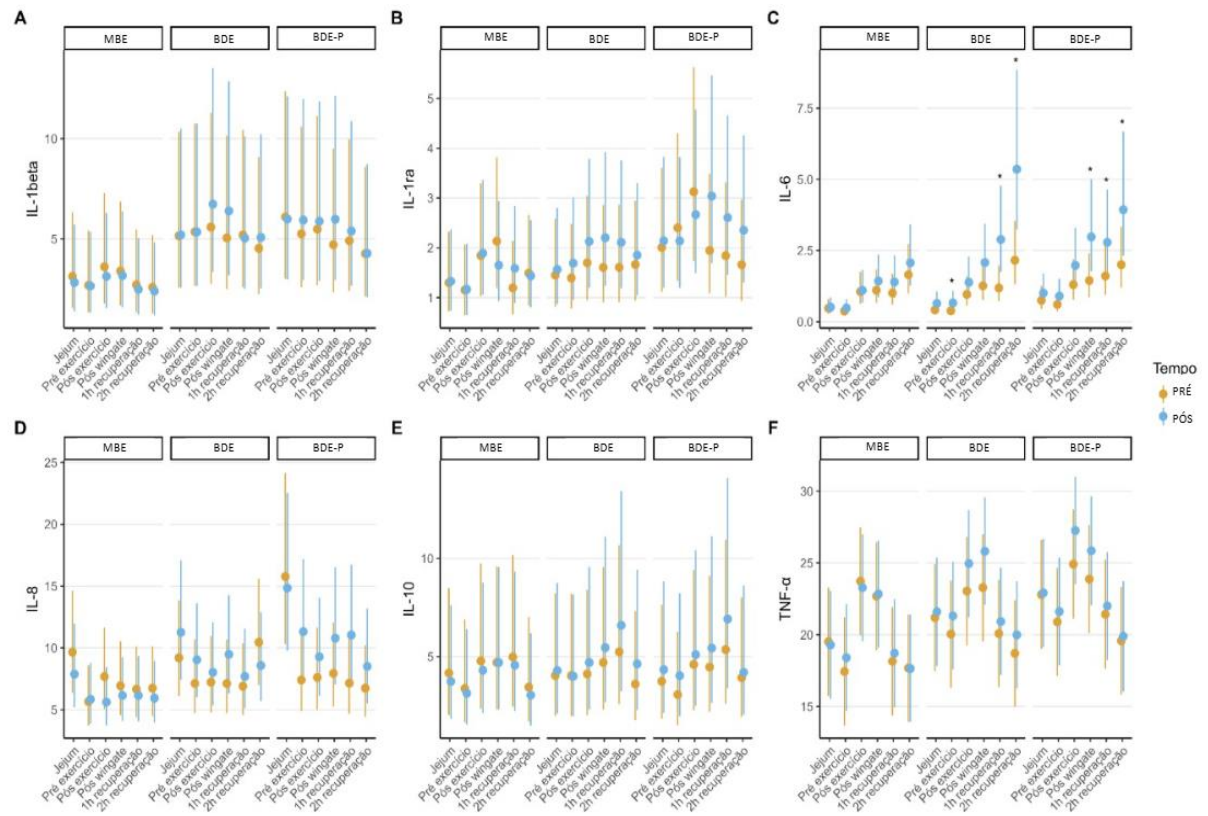
Os dados são média e desvio padrão (DP).

* indicam uma diferença significativa entre homens e mulheres.

6.2. Citocinas inflamatórias

A figura 11 mostra a média estimada pelo modelo e IC95% das mudanças das citocinas inflamatórias ao longo do teste experimental, e a figura 12 mostra a média estimada e IC95% das mudanças das citocinas inflamatórias pré e pós em cada dieta experimental. Considerando a IL-6, a dieta teve efeito significativo ($P < 0.001$, $F = 19.51$), assim como o tempo ($P < 0.001$, $F = 46.66$), o momento da coleta ($P < 0.001$, $F = 62.6$) e a interação dieta:tempo ($P < 0.02$, $F = 3.82$). Na figura 11, comparações par-a-par permitem visualizar aumentos significativos do pré para o pós na concentração sanguínea de IL-6 em BDE nos momentos pré exercício, após 1h e após 2h de recuperação. Já em BDE-P, foi observado aumento significativo nos momentos pós wingate, após 1h e após 2h de recuperação. Na IL-8, tiveram efeitos significativos a dieta ($P < 0.001$, $F = 11.83$), o momento da coleta ($P < 0.001$, $F = 4.31$) e a interação dieta:tempo ($P = 0.03$, $F = 3.65$). Da mesma forma, na IL-10, tiveram efeitos significativos a dieta ($P = 0.02$, $F = 4.15$), o momento da coleta ($P < 0.001$, $F = 12.11$) e a interação dieta:tempo ($P = 0.02$, $F = 4.20$). Embora na análise ANOVA II tenha mostrado significância da interação dieta:tempo para IL-8 e IL-10, isso não foi observado nas comparações par-a-par, sugerindo um efeito geral da dieta na mudança pré-pós, mas possivelmente com poder estatístico insuficiente para detectar em quais pontos específicos de coleta existiram essas diferenças. Em relação à IL-1 β , apenas a dieta teve efeito significativo ($P < 0.001$, $F = 55.06$). Na IL-1RA, a dieta teve efeito significativo ($P < 0.001$, $F = 20.73$), o tempo ($P = 0.03$, $F = 4.88$) e o momento da coleta ($P < 0.002$, $F = 3.79$). Por fim, em relação ao TNF- α , tiveram efeitos significativos a dieta ($P < 0.001$ e $F = 23.19$), o tempo ($P = 0.01$, $F = 6.45$) e o momento da coleta ($P < 0.001$, $F = 31.75$), mas a interação dieta:tempo não ($P = 0.31$, $F = 1.18$). Outras variáveis não foram estatisticamente significativas (todas $p > 0,05$).

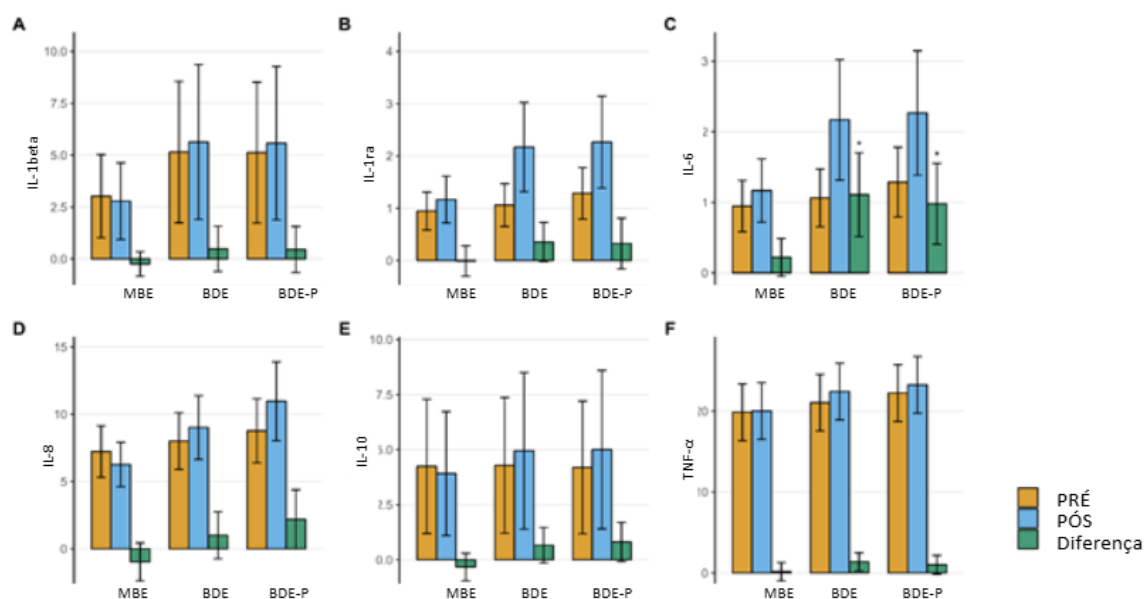
Figura 11 - Resposta das citocinas inflamatórias nos diferentes momentos dos testes experimentais para cada uma das intervenções nutricionais.



A figura mostra médias e IC de 95% preditas pelo modelo para os valores das citocinas inflamatórias ao longo do teste. * indica $p < 0.05$ para a comparação PRÉ vs PÓS.

Fonte: Imagem criada por Gabriel Esteves (colaborador do Applied Physiology and Nutrition Group- Universidade de São Paulo), 2024.

Figura 12 - Resposta das citocinas inflamatórias antes e depois das intervenções nutricionais.



A figura mostra médias e intervalo de confiança de 95% preditas pelo modelo ponderadas pelos níveis dos momentos de coleta ao longo do teste, fornecendo o efeito médio ao longo do teste como um todo.

* indica $p < 0.05$ para a comparação da diferença PRE/POST estimada em cada dieta experimental.

Fonte: Imagem criada por Gabriel Esteves (colaborador do Applied Physiology and Nutrition Group- Universidade de São Paulo), 2024.

6.3. Composição corporal

No modelo de análise principal, a condição da dieta não teve efeito estatisticamente significativo no peso corporal ($F=2,16$, $p=0,13$). Os resultados foram os mesmos nos modelos exploratórios, incluindo uma interação entre dieta e sexo, e a interação em si não foi estatisticamente significativa. O mesmo foi observado para a soma das dobras cutâneas, com o modelo principal não mostrando nenhuma diferença significativa entre as condições ($F=1,40$, $p=0,26$), e o modelo exploratório mostrando resultados semelhantes, com a interação do sexo sendo não significativa ($F=3,32$, $p=0,051$). A média da mudança da composição corporal de acordo com cada intervenção está descrita na tabela 3.

Tabela 3 - Mudança da composição corporal de acordo com a intervenção nutricional

Resultado	Total (n=19)	Mulher (n=9)	Homem (n=10)
MBE (pré)			
Peso (kg)	72 (10)	68 (10)	76 (9)
Soma das dobras cutâneas (mm)	98 (31)	90 (21)	102 (35)
MBE (pós)			
Peso (kg)	71 (10)	67 (10)	75 (9)
Soma das dobras cutâneas (mm)	95 (28)	86 (15)	101 (33)
BDE (pré)			
Peso (kg)	73 (10)	69 (11)	76 (10)
Soma das dobras cutâneas (mm)	101 (33)	102 (27)	101 (40)
BDE (pós)			
Peso (kg)	71 (10)	68 (10)	74 (10)
Soma das dobras cutâneas (mm)	96 (29)	104 (28)	91 (29)
BDE-P (pré)			
Peso (kg)	74 (9)	71 (8)	76 (10)
Soma das dobras cutâneas (mm)	98 (34)	101 (29)	95 (39)
BDE-P (pós)			
Peso (kg)	72 (9)	70 (8)	74 (10)
Soma das dobras cutâneas (mm)	93 (31)	99 (27)	88 (34)

Os dados são média e desvio padrão (DP).

Os modelos não detectaram nenhum efeito significativo da dieta ou do sexo.

6.4. Metabolismo energético

6.4.1 Metabolismo energético em repouso

As condições dietéticas não influenciaram o gasto energético em repouso (TMR) ($F=0.82$, $p=0.44$) nem a relação TMR/MLG ($F=1.50$, $p=0.32$), conforme apresentado na Tabela 4. No entanto, observou-se um efeito estatisticamente

significativo da dieta sobre a RER de repouso ($F=8.80$, $p<0.001$), sendo que o foi significativamente menor no grupo BDE-P em comparação ao grupo MBE, com uma diferença média de $-0,08$ (IC95% -0.12 , -0.04 , $p<0.001$). O mesmo não foi observado na comparação entre BDE e MBE, com uma diferença média de -0.04 (IC95% 0.01 , -0.08 , $p=0.06$). Além disso, a análise revelou um impacto significativo da dieta na utilização de substratos energéticos no repouso ($F=9.6$, $p<0.001$ para oxidação de carboidrato e gorduras). A oxidação de carboidratos foi significativamente menor nos grupos BDE (Diferença média: -14.15% [95%CI -25.38 , -2.91], $p=0.038$) e BDE-P (Diferença média: -24.82% [95%CI -36.28 , -13.36], $p<0.001$). Em contrapartida, a oxidação de gorduras foi maior em ambos os grupos BDE (Diferença média: $+14.15\%$ [95%CI 2.91 , 25.38], $p=0.038$) e BDE-P (Diferença média: $+24.82\%$ [95%CI 13.36 , 36.28], $p<0.001$) em comparação ao grupo MBE. Modelos exploratórios incluindo a interação de dieta e sexo não mudaram nenhum destes resultados, e a interação não foi significativa em nenhum dos modelos ($p>0.05$).

Tabela 4 - Resultados de TMR mensurada (mRMR) e substratos energéticos no repouso.

Resultado	Total (n=19)	Mulher (n=9)	Homem (n=10)
MBE (pré)			
TMR (kcal)	1,998 (852)	1,706 (702)	2,232 (923)
TMR/MLG	34 (14)	33 (16)	35 (13)
RER	0.79 (0.07)	0.84 (0.06)	0.76 (0.06)
Carboidrato (%)	31 (21)	44 (20)	21 (17)
Gordura (%)	69 (21)	56 (20)	79 (17)
MBE (pós)			
TMR (kcal)	2,005 (507)	1,917 (469)	2,076 (550)
TMR/MLG	34 (8)	36 (6)	33 (8)
RER	0.81 (0.10)	0.84 (0.10)	0.78 (0.09)
Carboidrato (%)	37 (30)	47 (32)	29 (27)
Gordura (%)	63 (30)	53 (32)	71 (27)

Continua

Conclusão

Resultado	Total (n=19)	Mulher (n=9)	Homem (n=10)
BDE (pré)			
TMR (kcal)	2,032 (435)	1,868 (466)	2,196 (353)
TMR/MLG	34 (5)	34 (7)	34 (3)
RER	0.82 (0.09)	0.85 (0.09)	0.79 (0.08)
Carboidrato (%)	39 (28)	50 (30)	29 (24)
Gordura (%)	61 (28)	50 (30)	71 (24)
BDE (pós)			
TMR (kcal)	1,915 (436)	1,810 (340)	2,020 (514)
TMR/MLG	33 (6)	34 (7)	32 (5)
RER	0.77 (0.07)	0.78 (0.07)	0.75 (0.06)
Carboidrato (%)	23 (20)*	29(24)	17 (14)
Gordura (%)	77 (20)*	71 (24)	83 (14)
BDE-P (pré)			
TMR (kcal)	2,024 (722)	1,579 (428)	2,420 (714)
TMR/MLG	33 (11)	28 (8)	37 (12)
RER	0.78 (0.11)	0.79 (0.15)	0.77 (0.06)
Carboidrato (%)	31 (24)	40 (27)	22 (19)
Gordura (%)	69 (24)	60 (27)	78 (19)
BDE-P (pós)			
TMR (kcal)	2,040 (455)	1,857 (373)	2,203 (479)
TMR/MLG	34 (7)	34 (7)	35 (8)
RER	0.73 (0.06)*	0.75 (0.07)	0.71 (0.05)
Carboidrato (%)	14 (16)*	19 (19)	9 (12)
Gordura (%)	86 (16)*	81 (19)	91 (12)

Os dados são apresentados como média e desvio padrão. * indica uma diferença estatisticamente significativa em comparação com MBE nos modelos principais.

6.4.2. Metabolismo energético durante o exercício

Durante o exercício, os dados de média do metabolismo energético, conforme descritos na tabela 5, mostraram que a dieta não teve um efeito estatisticamente significativo sobre o gasto energético total ($F=0.57$, $p=0.57$), utilização de gordura (Kcal/min) ($F=1.33$, $p=0.27$), utilização de carboidratos (Kcal/min) ($F=1.07$, $p=0.35$) ou

RER ($F=1.03$, $p=0.37$). Quando analisada a utilização de gordura ($F=1.02$, $p=0.36$) e carboidratos ($F=1.03$, $p=0.37$) como porcentagem do gasto energético total, também não foi observado efeito estatisticamente significativo da dieta. Modelos exploratórios que incluíram a interação entre dieta e sexo não demonstraram alteração significativa nos resultados, indicando que essa interação não teve efeito nos parâmetros analisados ($p>0,05$).

Tabela 5 - Média de gasto energético, utilização de carboidratos e gorduras durante o exercício de acordo com a intervenção nutricional.

Resultado	Total (n=19)	Mulher (n=9)	Homem (n=10)
MBE (pré)			
EE (kcal/min)	13.24 (3.15)	10.73 (2.13)	15.25 (2.27)
Gordura (kcal)	6.3 (4.0)	3.54 (1.86)	8.5 (4.0)
Carboidrato (kcal)	7.0 (2.9)	7.19 (2.05)	6.8 (3.5)
Gordura (%)	45 (22)	32 (16)	55 (22)
Carboidrato (%)	55 (22)	68 (16)	45 (22)
RER	0.87 (0.07)	0.91 (0.05)	0.84 (0.07)
MBE (pós)			
EE (kcal/min)	12.75 (2.34)	10.91 (1.54)	14.21 (1.77)
Gordura (kcal)	5.4 (3.9)	3.21 (2.50)	7.2 (3.9)
Carboidrato (kcal)	7.3 (3.7)	7.70 (3.05)	7.0 (4.2)
Gordura (%)	42 (28)	30 (26)	51 (28)
Carboidrato (%)	58 (28)	70 (26)	49 (28)
RER	0.89 (0.10)	0.92 (0.08)	0.86 (0.10)
BDE (pré)			
EE (kcal/min)	12.60 (3.34)	10.47 (2.40)	14.99 (2.56)
Gordura (kcal)	5.3 (3.6)	3.58 (2.51)	7.3 (3.7)
Carboidrato (kcal)	7.3 (2.7)	6.89 (2.28)	7.7 (3.2)

Continua

Conclusão

Resultado	Total (n=19)	Mulher (n=9)	Homem (n=10)
Gordura (%)	41 (23)	34 (23)	49 (21)
Carboidrato (%)	59 (23)	66 (23)	51 (21)
RER	0.88 (0.08)	0.90 (0.08)	0.85 (0.07)
BDE (pós)			
EE (kcal/min)	12.52 (2.73)	10.88 (1.45)	14.62 (2.58)
Gordura (kcal)	5.8 (3.7)	4.19 (2.83)	7.8 (3.8)
Carboidrato (kcal)	6.8 (3.0)	6.69 (2.59)	6.8 (3.6)
Gordura (%)	45 (25)	38 (26)	53 (22)
Carboidrato (%)	55 (25)	62 (26)	47 (22)
RER	0.87 (0.08)	0.88 (0.08)	0.85 (0.07)
BDE-P (pré)			
EE (kcal/min)	12.58 (3.01)	10.52 (1.70)	14.40 (2.76)
Gordura (kcal)	6.1 (3.7)	3.51 (2.84)	8.4 (2.9)
Carboidrato (kcal)	6.5 (2.7)	7.01 (2.92)	6.0 (2.7)
Gordura (%)	46 (25)	33 (25)	58 (17)
Carboidrato (%)	54 (25)	67 (25)	42 (17)
RER	0.87 (0.08)	0.91 (0.08)	0.83 (0.05)
BDE-P (pós)			
EE (kcal/min)	12.96 (2.99)	11.28 (2.26)	14.46 (2.83)
Gordura (kcal)	7.1 (4.3)	4.70 (3.13)	9.3 (4.1)
Carboidrato (kcal)	5.8 (3.2)	6.58 (2.98)	5.2 (3.4)
Gordura (%)	53 (28)	40 (27)	63 (25)
Carboidrato (%)	47 (28)	60 (27)	37 (25)
RER	0.86 (0.09)	0.90 (0.07)	0.82 (0.08)

Os dados são média e desvio padrão (DP).

Os modelos não detectaram nenhum efeito significativo da dieta ou do sexo.

6.5. Desempenho

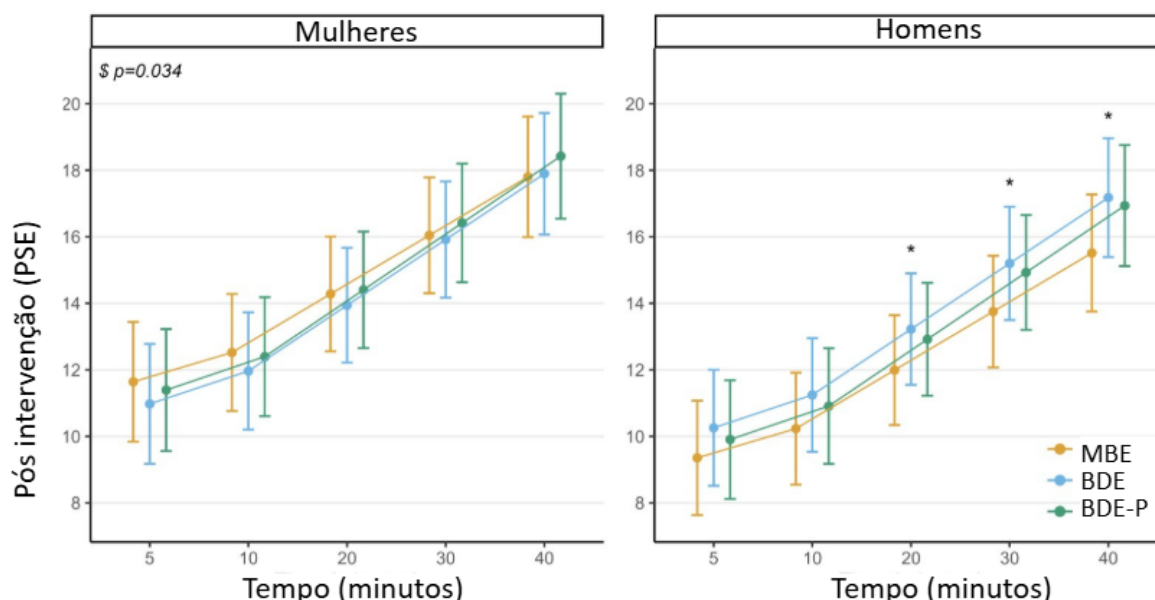
6.5.1. Percepção Subjetiva de Esforço (teste submáximo de carga constante)

Em relação à PSE, o modelo inicial indicou um efeito significativo do tempo ($F=388,05$, $p<0,0001$), mas não da dieta ($F=0,01$, $p=0,98$) ou da interação entre tempo e dieta ($F=0,59$, $p=0,55$). No entanto, uma análise exploratória revelou uma interação significativa entre a condição da dieta e o sexo ($F=3,43$, $p=0,034$), indicando diferentes efeitos da dieta entre os sexos.

A Figura 12 ilustra as pontuações da PSE modeladas pós-intervenção ao longo do tempo, de acordo com cada condição alimentar e sexo. Comparações pareadas mostraram que homens sob BDE apresentaram maiores pontuações de PSE em comparação com MBE em 20 (1,23 [IC 95% 0,36, 2,10], $p=0,02$), 30 (1,45 [IC 95% 0,48, 2,41], $p=0,01$) e 40 minutos (1,66 [IC 95% 0,44, 2,89], $p=0,02$) do teste de

exercício. Isso não foi observado em outros pontos de tempo ou em mulheres.

Figura 13 - Taxa de percepção de esforço durante o teste de exercício.



Os pontos mostram os valores médios previstos e os intervalos de confiança de 95% do PSE dos momentos pós-intervenção para cada sexo e grupo experimental à medida que o tempo avança.

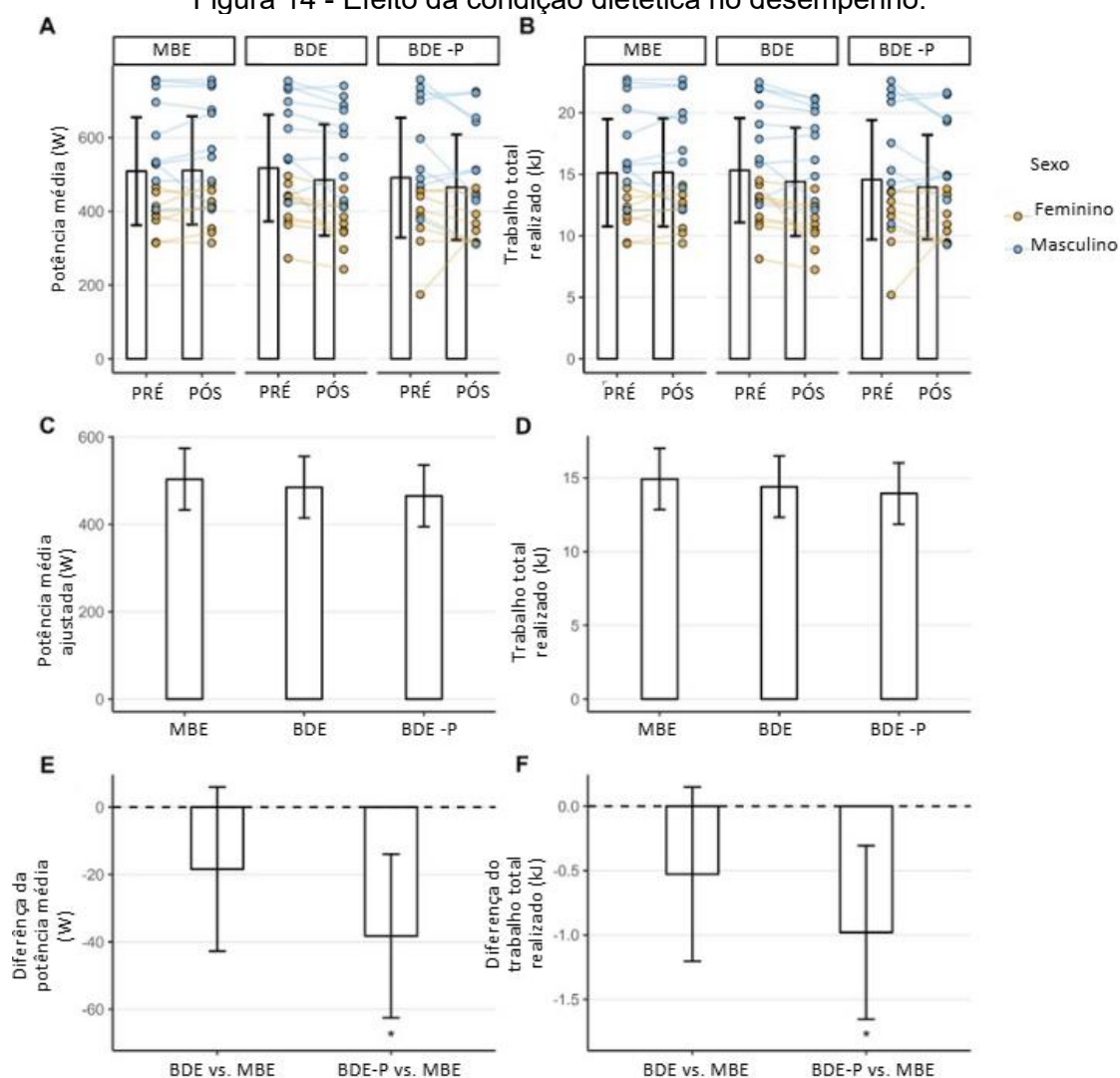
Fonte: Imagem criada por Gabriel Esteves (colaborador do Applied)

Physiology and Nutrition Group- Universidade de São Paulo), 2024.

6.5.2. Wingate

A Figura 13 ilustra o efeito da condição alimentar na potência média e no trabalho total realizado. As condições alimentares demonstraram um efeito estatisticamente significativo na potência média ($F=4,98$, $p=0,01$) e no trabalho total realizado ($F=4,26$, $p=0,02$). As comparações pareadas revelaram que a potência média foi significativamente menor na dieta BDE-P em comparação com MBE, com uma diferença média de $-38,22$ W (IC 95% $[-62,54; -13,91]$, $p=0,007$) (Figura 2, painel E). O trabalho total também foi menor na BDE-P em comparação com MBE, com uma diferença média de $-0,98$ (IC 95% $[-1,66; -0,31]$, $p=0,01$) (Figura 2, painel F). Em modelos exploratórios, embora a interação entre dieta e sexo não tenha sido significativa em nenhum caso (todos $p>0,05$), isso levou a uma perda de significância estatística nas comparações pareadas anteriores para potência média e trabalho total realizado.

Figura 14 - Efeito da condição dietética no desempenho.



A e B mostram média e desvio padrão, enquanto dados individuais são coloridos de acordo com o sexo, para potência média e trabalho total realizado. C e D mostram a linha de base ajustada pós-medidas dos valores médios, com intervalo de confiança de 95%. E e F mostram diferenças estimadas entre BDE e BDE-P comparadas a MBE, com intervalo de confiança de 95%. * indica diferença estatística significativa.

Fonte: Imagem criada por Gabriel Esteves (colaborador do Applied Physiology and Nutrition Group- Universidade de São Paulo), 2024.

6.7 Respostas qualitativas

No final de cada dieta experimental, foram realizadas entrevistas com os participantes que abordaram os seguintes tópicos: 1) fome e saciedade, 2) aceitabilidade e percepções da dieta e 3) influência no desempenho do teste. Em

relação à dieta MBE, a maioria dos participantes relatou uma alta sensação de saciedade e energia suficiente, com muitos afirmando que não sentiram fome durante o período. Além disso, os participantes relataram uma influência positiva no desempenho físico, sentindo-se mais energéticos e experimentando melhor recuperação durante os exercícios.

Por outro lado, a dieta BDE apresentou desafios significativos. A maioria dos participantes expressou sentimentos de fraqueza e fadiga, relatando que a dieta teve um impacto negativo em seu desempenho físico. Sintomas como dores de cabeça, letargia e irritabilidade foram comuns. A sensação de fome foi predominante, com muitos descrevendo a experiência como desafiadora.

A dieta BDE-P provocou respostas mistas entre os participantes. Enquanto alguns relataram uma sensação de bem-estar e energia, com um afirmando que a dieta era "a mais administrável de todas", a maioria ainda expressou que a dieta teve um efeito negativo em seu desempenho, com relatos de fadiga e dificuldade em manter a energia. Apesar disso, a praticidade foi um ponto forte para todas as dietas, com muitos elogiando a facilidade de receber refeições previamente preparadas.

Em resumo, os resultados indicam que a dieta MBE foi a mais bem recebida em termos de energia e saciedade, enquanto as dietas BDE e BDE-P apresentaram desafios significativos, com a maioria dos participantes relatando impactos negativos em seu desempenho físico. As percepções de saciedade e bem-estar variaram consideravelmente entre as dietas e participantes, refletindo a complexidade das experiências alimentares e a importância de considerar aspectos físicos e psicológicos na aceitação de diferentes abordagens alimentares. A dificuldade em interpretar essas respostas é que os participantes tendiam a comparar suas dietas com o que haviam comido antes. Considerando que a ordem da condição alimentar foi aleatória, isso pode ter distorcido suas percepções e influenciado esses resultados.

7. DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo principal investigar o efeito da BDE, com variação no teor de proteína, na resposta das citocinas inflamatórias em uma condição de exercício agudo. Já os objetivos secundários foram investigar a resposta de desempenho, metabolismo energético, uso de substratos e percepções subjetivas sob as mesmas condições. Este documento trouxe informações de 54 testes experimentais no total (18 concluíram a dieta MBE, 19 concluíram a dieta BDE e 17 concluíram a dieta BDE-P), valor superior ao de estudos similares (MCKAY, 2022). Os principais achados são: 1- As dietas de BDE aumentaram a resposta da IL-6 com o passar do tempo, podendo ser observada em momentos como pré exercício, após 1h e após 2h de recuperação em BDE e pós wingate, após 1h e após 2h de recuperação em BDE-P. Houve uma tendência de aumento geral das IL- 8 e IL-10, mas este aumento não foi observado em momentos específicos. 2- As dietas de BDE pareceram influenciar na troca do uso de substratos energéticos em repouso, priorizando o uso de gorduras e não de carboidratos, o que não ocorreu durante o exercício. 3- BDE-P parece prejudicar o desempenho esportivo, mas o mesmo não aconteceu com BDE, sugerindo que esse achado esteja relacionado com a menor oferta de carboidratos em BDE-P, não à disponibilidade de energia em si, 4-as dietas restritivas levaram à uma percepção ruim dos voluntários, principalmente no sexo masculino.

Em resumo, as mudanças com as intervenções são mais visíveis e significativas em IL-6. Ainda que as citocinas IL-8 e IL-10 tenham apresentado uma interação significativa entre dieta e tempo, os testes subsequentes não foram capazes de evidenciar os momentos do teste no qual essas diferenças ocorreram. Isso provavelmente se deu pela grande variabilidade associada aos ensaios de citocinas inflamatórias e ao tamanho amostral potencialmente insuficiente.

7.1. Resposta das citocinas inflamatórias ao exercício agudo em condição de baixa disponibilidade de energia

Dentre todas as citocinas estudadas, a IL-6 foi a que apresentou principal resposta neste estudo, visto seu aumento significativo após as dietas de restrição calórica, sobretudo em momentos específicos. De modo geral, essa citocina é descrita como pró-inflamatória, principalmente por estar presente de maneira elevada em

doenças crônicas (DE FREITAS *et al.*, 2024), o que poderia significar uma tendência de aumento ao ambiente pró-inflamatório após as dietas BDE. Porém, já se sabe também, que a IL-6 é um agente modulador da inflamação (SILVA e MACEDO, 2011), pois está relacionada não só com eventos pró, mas também anti-inflamatórios. Com isso, neste estudo não foi possível relacionar a resposta da IL-6 com a resposta inflamatória.

Ainda, o treinamento físico diminui a resposta da IL-6, indicando que o corpo se adapta ao estresse físico (HENNIGAR *et al.*, 2017), trazendo a possibilidade de que essa resposta seja ainda maior em indivíduos não treinados em condições de restrição de energia. Apesar disso, vale lembrar que esta citocina é descrita como um alocador de energia de curto prazo. Em situações de restrição de energia, é comum que ocorra uma queda no glicogênio muscular e uma revisão narrativa recente combinou dados fisiológicos para propor que a IL-6 consegue detectar o estado energético do músculo (KISTNER, PEDERSEN e LIEBERMAN, 2022) e assim, estimular a produção de energia, a partir da produção de glicose hepática ou do incentivo à quebra de ácidos graxos via lipólise (KISTNER, PEDERSEN e LIEBERMAN, 2022; HENNIGAR *et al.*, 2017). Desta forma, a IL-6 tem potencial de ser um sinalizador capaz de suprimir alguns processos e estimular outros, para ter certeza que processos mais essenciais são mantidos, mesmo que outros sejam suprimidos (KISTNER, PEDERSEN e LIEBERMAN, 2022).

Nas dietas de BDE, houve uma restrição calórica, o que provavelmente estimulou mais a atividade da IL-6. Ainda que a IL-6 seja capaz de detectar os níveis de glicogênio muscular, o aumento na produção de IL-6 foi semelhante, ou até maior em BDE do que em BDE-P, mostrando que a restrição de calorias foi mais importante que a restrição de carboidratos para estimular a resposta de alocação de energia. É possível que a proteína tenha feito um papel protetor, inibindo um aumento maior da IL-6 em BDE-P. Os momentos que essa citocina apresentou resposta foram no pré exercício, após 1h e após 2h de recuperação em BDE e pós wingate, após 1h e após 2h de recuperação em BDE-P. De maneira geral, o aumento da expressão da IL-6 costuma ser rápido após o exercício agudo, mas isso pode variar com a intensidade da atividade e nível de treinamento (CERQUEIRA, 2020). Isso condiz com o achado deste estudo que mostra que a resposta da IL-6 variou com o momento da coleta ou do teste de exercício. No entanto, o mais importante a ressaltar é que, foram as dietas de restrição que apresentaram diferença significativa nos momentos, principalmente

após alguma das atividades (seja o teste submáximo de carga constante ou o wingate), mas também, de forma independente do exercício (como no caso da coleta pré exercício). Ou seja, a BDE foi capaz de potencializar o aumento da IL-6 em um momento que já era esperado (após exercício agudo e na recuperação da atividade), e em um momento que não era esperado (no repouso). Enquanto isso, a dieta MBE, não apresentou aumento expressivo da IL-6 em nenhum momento, mostrando que a intervenção foi mais relevante para gerar uma resposta do que o exercício físico por si só.

Em relação à IL-8, que também é uma citocina pró-inflamatória, já era de se esperar que ocorresse seu aumento com o exercício agudo (CERQUEIRA, 2020), e embora alguns autores apresentem essa resposta como algo somente local (DOCHERTY *et al.*, 2022), foi possível observar uma resposta sistêmica neste estudo, em conformidade com outros (MOLDOVEANU *et al.*, 2001; LIGHTFOOT e COOPER, 2016). Já na IL-10, é comum observar seu aumento como consequência do aumento anterior da IL-6 (DOCHERTY *et al.*, 2022), ainda que no estudo presente não seja possível identificar a ordem geral de liberação de citocinas no exercício agudo. A tendência destas citocinas é de aumentar após o exercício (DOCHERTY *et al.*, 2022), mas não foi possível identificar em quais momentos houve este aumento. Isso provavelmente se deu pela grande variabilidade associada aos ensaios de citocinas inflamatórias e ao tamanho amostral potencialmente insuficiente. Apesar da interação dieta:tempo para estas citocinas não ter sido observado nas comparações par-a-par, é possível perceber nas figuras que de modo geral as dietas BDE apresentaram aumento de ambas as citocinas, opostamente à MBE, que apresentou redução. Já em relação às demais citocinas, ainda que fosse esperado um aumento da atividade pró-inflamatória com as dietas BDE, isso não ocorreu, o que poderia apresentar resposta diferente caso o tempo de intervenção durasse mais tempo, considerando que as dietas experimentais duraram 4 dias. Por isso, mais estudos são necessários para investigar esse tópico. Vale lembrar que as citocinas possuem funções além do sistema imune, podendo estar envolvidas em processos como a comunicação entre os sistemas do corpo, a homeostasia, a proliferação e diferenciação celular, a regulação de outras citocinas, entre outros (DA SILVA *et al.*, 2019). Em relação à IL-6, sua resposta está ligada também à aceleração da proteólise muscular (quebra de proteínas musculares), e à diminuição da absorção de nutrientes (HENNIGAR *et al.*,

2017). A diversidade de funções e citocinas dificulta a interpretação dos resultados atuais.

7.2. Resposta do metabolismo energético em repouso e no exercício em condição de baixa disponibilidade de energia

Dietas hipocalóricas tendem a causar alterações adaptativas, como redução do gasto energético basal (FRANCISCHI, PEREIRA, LANCH JR, 2001), como forma de manter a energia em períodos de escassez. Porém, este estudo não apresentou mudança significativa na TMR para as dietas BDE. Isso pode ter ocorrido pelo fato de que a mudança na TMR pode variar de acordo com a individualidade biológica, intensidade e duração da dieta, composição corporal inicial (FRANCISCHI, PEREIRA, LANCH JR, 2001), atividade física, flutuações hormonais e genética (MOST e REDMAN, 2020). Com isso, diversas são as possibilidades do porquê a restrição energética não foi capaz de gerar uma redução no gasto energético basal, tanto no contexto individual dos sujeitos quanto no contexto da intervenção em si. No entanto, é provável que a duração curta da exposição tenha sido o principal fator contribuinte, o que está de acordo com outros estudos de curto prazo (CALDWELL *et al.*, 2024; JUROV *et al.*, 2022; KUIKMAN *et al.*, 2025; NOLTE *et al.*, 2025). Outros autores relatam ainda que a razão TMR, ou seja, a razão entre a TMR real e a TMR prevista menor que 0,90 indica um quadro de BDE em mulheres (DE SOUZA *et al.*, 2008; MELIN *et al.*, 2015). Porém, a ausência da mudança da TMR está de acordo com outras intervenções (TORTSTVEIT *et al.*, 2018; NOLTE *et al.*, 2025) que mostraram que a BDE não levou a uma queda significativa na TMR, logo, uma DE subótima não pode ser baseada na TMR.

Todavia, houve um aumento no uso de gorduras e uma redução no uso de carboidratos em repouso após as dietas BDE e BDE-P. O primeiro motivo a se pensar para essa resposta é devido à redução da ingestão de carboidratos em ambas as dietas, já que em situações severas de baixo suprimento energético, há uma adaptação no metabolismo energético, favorecendo o uso de lipídios em vez de carboidratos (LONGO, MATTSON, 2014). Isso está de acordo com estudos posteriores que dizem que o corpo humano consegue alterar temporariamente o processo de alocação e o metabolismo quando estressado energeticamente

(SHIRLEY *et al.*, 2022). No entanto, o RER foi significativamente menor no grupo BDE-P em comparação ao grupo MBE, se aproximando de 0,70 o que indica uso preferencial de lipídios (DIENER, 1997). O mesmo não foi observado na comparação entre BDE e MBE. Esse achado provavelmente se deu pelo fato de a dieta BDE-P ser mais restrita em carboidratos do que BDE (Ver em Apêndice A), indicando que a maior redução dos carboidratos nesta condição induziu uma resposta mais expressiva no metabolismo de repouso.

Curiosamente, a mesma mudança no uso do substrato não foi observada durante o exercício, podendo ser justificado pela teoria da evolução no contexto da alocação de energia. Ou seja, o exercício físico é importante para a manutenção da espécie e por isso, a energia é direcionada para ele em situações de escassez (SHIRLEY *et al.*, 2022). Logo, não houve necessidade de troca de substratos, apenas direcionamento dos mesmos. Em repouso, como o corpo estava mais próximo da homeostase, não houve a necessidade de direcionamento da energia. Além disso, é possível que o tempo da intervenção não tenha sido suficiente para gerar uma resposta significativa no contexto do exercício, já que evidências mostram que o pico de oxidação de gordura durante o exercício submáximo ocorre entre 5 a 10 dias após o início de uma dieta LCHF (GOEDECKE *et al.*, 1999). O estudo de Burke e colaboradores (2020) é um exemplo, já que sua intervenção durou 25 dias e neste período de BDE, a taxa de oxidação de gordura dobrou (de $0,59 \pm 0,22$ para $1,26 \pm 0,20$ g/min) em atletas de elite durante o exercício de alta intensidade. Curiosamente, a mesma mudança no uso do substrato não foi observada durante o exercício neste estudo.

7.3. Respostas de desempenho, percepção subjetiva de esforço e percepções subjetivas em condição de baixa disponibilidade de energia

Este estudo mostrou que a potência média e o trabalho total de BDE-P foram menores que em MBE, o que faz sentido já que esta foi a dieta com maior restrição de carboidratos (Ver em Apêndice A), e essa condição possivelmente reduziu os estoques de glicogênio muscular, o que pode ter resultado em percepção subjetiva de esforço e sensação de fadiga aumentadas, com consequente menor desempenho esportivo (WHITE *et al.*, 2007). Na mesma linha, um estudo recente mostra que a

percepção de fadiga, estresse e recuperação tende a piorar após uma dieta restrita em energia e carboidratos, mesmo mantendo um nível ideal de proteína, por outro lado, o desempenho pode melhorar ao seguir uma dieta rica em energia e carboidratos (BURKE *et al.*, 2023).

Em relação à DE especificamente, um estudo que podemos usar como base é o de Smith *et al.*, (2024), que avaliou diversas variáveis de desempenho sob condições de 24 horas de intervenção alimentar. Este estudo manipulou a disponibilidade energética a partir da ingestão energética (ótima ou deficiente) ou do gasto energético (com ou sem EF). Embora o desempenho cognitivo, a força máxima, a potência e o salto não tenham mostrado resultados significativos, as intervenções com alta disponibilidade de energia apresentaram melhores resultados para a potência de pico e a potência máxima no teste Wingate quando comparadas às intervenções com BDE. Esses resultados também eram esperados neste estudo que também utilizou de um teste Wingate para avaliar o desempenho, mas a BDE não levou à redução nas variáveis de desempenho. Com isso, a redução na ingestão de carboidratos foi mais importante para tais resultados do que a redução na ingestão calórica. Além deste, outros estudos investigaram o efeito da BDE no desempenho anaeróbico com intervenções de duração similar a este (1 a 21 dias) e os resultados encontrados foram mistos, com nenhum efeito relatado (FOGELHOLM *et al.*, 1993; MOURIER *et al.*, 1997), efeitos negativos (MCMURRAY *et al.*, 1991) e positivos (ZACHWIEJA *et al.*, 2001).

As percepções subjetivas dos indivíduos levaram a algumas conclusões: 1- a PSE foi maior em BDE no sexo masculino, mesmo o desempenho sendo prejudicado em ambos os sexos, 2- as dietas de restrição calórica trouxeram dificuldades/experiências ruins e essas respostas foram mais pronunciadas nos homens e 3- essas dificuldades foram mais pronunciadas nas dietas BDE do que em BDE-P. O primeiro achado vai de encontro a um estudo recente que indicou que embora a BDE tenha afetado o desempenho, não interferiu na PSE em um teste incremental de esteira até exaustão, indicando que BDE pode afetar o desempenho sem necessariamente afetar a PSE (NOLTE *et al.*, 2025). O segundo achado pode estar relacionado com uma classificação mais alta de esforço percebido no ensaio BDE em comparação com a MBE – um achado que não foi aparente no grupo feminino. No entanto, é possível que a falta de diferença de PSE nas mulheres esteja relacionada com o formato da curva (Figura 13) e do efeito teto, já que as mulheres

apresentaram maior esforço percebido ao longo de todo o teste. Desta forma, é possível que os homens apresentem uma sensibilidade maior e consequentemente uma experiência pior em relação às dietas restritivas, ao menos subjetivamente. Já o terceiro achado pode estar relacionado com o aumento do aporte proteico, que é capaz de promover maior saciedade (SKOV, *et al.*, 1999; LACROIX *et al.*, 2004).

7.4. Pontos fortes e limitações do estudo

Este estudo traz grande contribuição na área de pesquisa de BDE e sistema imunológico, principalmente no que diz respeito à inflamação, visto que esta área ainda é pouco investigada. O desenho do estudo contou com dietas e testes de exercício padronizados, um ensaio randomizado e controlado, trazendo uma maior confiança e aplicabilidade para estudos futuros.

Neste estudo também foi possível fazer uma comparação na resposta entre os sexos, algo que acrescenta a literatura, que até então priorizava os estudos deste assunto em mulheres no contexto da Tríade da Mulher Atleta. Tanto homens quanto mulheres responderam de forma semelhante, mostrando que o sexo não influenciou na resposta da BDE na inflamação, metabolismo energético, uso de substratos energéticos e/ou desempenho esportivo. Já em relação às percepções subjetivas, os homens pareceram apresentar uma experiência pior nas dietas BDE, se comparados às mulheres, talvez indicando uma maior dificuldade de fazer dietas mais restritas.

No entanto, embora este estudo traga grandes contribuições à literatura, vale ressaltar que ele teve suas limitações, como por exemplo: 1-o tempo de duração das dietas experimentais, 2- a incapacidade de cegar totalmente os voluntários (que percebiam as diferenças nas dietas ofertadas em relação ao volume total, por exemplo).

Já se sabe que estudos similares usaram tempos de duração próximos a este (LOUCKS, 2004; PAPAGEORGIOU *et al.*, 2018), mesmo que com enfoques diferentes, mas existe a possibilidade de que as respostas encontradas tivessem sido acentuadas ou mesmo diferentes se tivesse sido feita intervenção maior. Porém, vale considerar a dificuldade que é manter os voluntários aderentes a dietas tão restritas devido aos desconfortos relatados no que diz respeito à fome, nível de energia e sensações/emoções, então um tempo maior possivelmente pudesse acarretar em mais desistências de voluntários. Em relação ao cegamento, não foi encontrada uma

maneira de fazer com que os voluntários não percebessem a diferença no volume das refeições ou mesmo na composição das mesmas, fazendo com que eles tivessem uma ideia de que tipo de dieta estavam sendo submetidos. Desta forma, não sabemos se estes resultados alcançados no ambiente de laboratório podem ser transferidos para a vida real de atletas em condições de BDE.

Além de tudo, a única diferença entre os sexos que observamos foi para a PSE, em que os homens relataram um esforço percebido maior em BDE em comparação com a MBE. É importante considerar, no entanto, que o efeito principal de qualquer intervenção envolvendo manipulação nutricional provavelmente será muito maior do que a interação entre a intervenção e o sexo (DOLAN *et al.*, 2024), tornando necessários tamanhos de amostra muito maiores para determinar de forma mais conclusiva se as diferenças entre os sexos realmente existem.

8. CONCLUSÃO

Com este estudo é possível concluir que, uma dieta de 4 dias em BDE foi capaz de potencializar o aumento esperado no exercício agudo da IL-6, possivelmente devido ao efeito de alocador de curto prazo desta citocina. A restrição de calorias influenciou mais nessa resposta do que a manipulação de macronutrientes, seja pela baixa ingestão dos carboidratos em si ou por uma ação protetora das proteínas no que diz respeito à elevação da IL-6. Além disso, a BDE foi capaz de influenciar na resposta inflamatória, aumentando mais do que o esperado as concentrações de citocinas como a IL-8 e IL-10, mas não necessariamente promoveu uma resposta pró ou anti-inflamatória.

Em relação ao metabolismo energético, ambas as dietas com restrição aumentaram o uso de gorduras em e reduziram o uso de carboidratos em repouso, ou seja, impactaram no uso dos substratos energéticos. Já no que diz respeito ao desempenho, parece que a ingestão baixa de carboidratos é o principal fator de influência negativa, visto que a dieta BDE-P prejudicou o teste de exercício, mas o mesmo não ocorreu com BDE. Por fim, vale ressaltar a importância de novas pesquisas nesta área de pesquisa, seja como foco na inflamação ou no desempenho esportivo.

Ainda que não seja possível concluir se a BDE é capaz de aumentar a resposta inflamatória do exercício, este estudo trouxe mais uma contribuição no que diz respeito à realocação de energia em situações de restrição energética, principalmente através da ação da IL-6. Além disso, mostrou que a ingestão adequada de carboidratos parece ser mais importante para o desempenho do que a de proteínas, mesmo em situações de BDE. Essas informações devem ser consideradas no ambiente prático, com o intuito de manter a saúde e o desempenho dos atletas dentro do ideal.

REFERÊNCIAS

ALLEN, M. **The SAGE Encyclopedia of Communication Research Methods**. 2455 Teller Road, Thousand Oaks California 91320 : SAGE Publications, Inc, 2017.

ARETA, J. L. **Physical performance during energy deficiency in humans: an evolutionary perspective**. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, v. 284, p. 111473, 2023.

BALTOPOULOS, P. **Exercise induced modulation of immune system functional capacity**. *Biology of Exercise*, v. 5, p. 39–50, 2009. DOI: 10.4127/jbe.2009.00.

BRENNER, I. K.; NATALE, V. M.; VASILIOU, P.; MOLDOVEANU, A. I.; SHEK, P. N.; SHEPHARD, R. J. **Impact of three different types of exercise on components of the inflammatory response**. *European Journal of Applied Physiology*, v. 80, n. 5, p. 452-460, 1999. DOI: 10.1007/s004210050617.

BHUYAN, U. N.; RAMALINGASWAMI, V. **Immune responses of the protein-deficient guinea pig to BCG vaccination**. *The American Journal of Pathology*, v. 72, n. 3, p. 489, 1973.

BURKE, L. M. *et al.* **Crisis of confidence averted: Impairment of exercise economy and performance in elite race walkers by ketogenic low carbohydrate, high fat (LCHF) diet is reproducible**. *PLOS ONE*, v. 15, n. 6, p. e0234027, 4 jun. 2020.

BURKE, Louise M. *et al.* **Mapping the complexities of Relative Energy Deficiency in Sport (REDs): development of a physiological model by a subgroup of the International Olympic Committee (IOC) Consensus on REDs**. *British Journal of Sports Medicine*, v. 57, n. 17, p. 1098-1110, 2023.

BURKE, Louise M. *et al.* **Short severe energy restriction with refueling reduces body mass without altering training-associated performance improvement**. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 55, n. 8, p. 1487, 2023.

CALDER, P. C. **Feeding the immune system.** *Proceedings of the Nutrition Society*, v. 72, n. 3, p. 299–309, 2013.

CALDWELL, H. *et al.* **The whole-body and skeletal muscle metabolic response to 14 days of highly controlled low energy availability in endurance-trained females.** *FASEB Journal*, 38(21), 70157, 2024.

CÂNDIDO, R. F.; BARBOZA, S. D.; ROGÉRIO, A. de P.; MOTA, G. R. da; MENDES, E. L. **Dieta elevada em carboidratos complexos minimiza necessidade de suplementação durante jogo-treino de rúgbi: foco no sistema imune.** *Revista Brasileira de Ciências do Esporte*, v. 39, p. 85–90, 2017.

CERQUEIRA, É. *et al.* **Inflammatory effects of high and moderate intensity exercise—a systematic review.** *Frontiers in Physiology*, v. 10, p. 489354, 2020.

CONNOLLY, P. H.; CAIOZZO, V. J.; ZALDIVAR, F. *et al.* **Effects of exercise on gene expression in human peripheral blood mononuclear cells.** *Journal of Applied Physiology*, v. 97, p. 1461-1469, 2004. DOI: 10.1152/japplphysiol.00316.2004.

CÓRDOVA MARTÍNEZ, A.; ÁLVAREZ-MON, M. **O sistema imunológico (I): conceitos gerais, adaptação ao exercício físico e implicações clínicas.** *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 5, n. 3, p. 120–125, 1999.

CRUVINEL, W. de M. *et al.* **Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória.** *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 50, n. 4, p. 434–447, ago. 2010.

DA SILVA, Mayra Santos *et al.* **Citocinas.** *ACTA MSM-Periódico da EMSM*, v. 6, n. 4, p. 205-217, 2019.

DE CARVALHO, Anny Priscylla Silva *et al.* **Mediadores inflamatórios e suas repercussões clínicas na anorexia nervosa.** *Research, Society and Development*, v. 10, n. 1, p. e4510111474-e4510111474, 2021.

DE FREITAS, A. F. F. *et al.* **Padrões evolutivos da interleucina-6 (IL-6) e seu impacto para a saúde humana.** *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, n. 1, p. 4624-4637, 2024.

DE SOUZA, Mary Jane *et al.* **The presence of both an energy deficiency and estrogen deficiency exacerbate alterations of bone metabolism in exercising women.** *Bone*, v. 43, n. 1, p. 140-148, 2008.

DE SOUZA, Mary Jane *et al.* **Misunderstanding the female athlete triad: refuting the IOC consensus statement on Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S).** *British journal of sports medicine*, v. 48, n. 20, p. 1461-1465, 2014.

DIENER, J. R. C. **Calorimetria indireta.** *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 43, p. 245-253, 1997.

DOCHERTY, Sophie *et al.* **The effect of exercise on cytokines: implications for musculoskeletal health: a narrative review.** *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, v. 14, n. 1, p. 5, 2022.

DOLAN, E., ESTEVES, G., & SWINTON, P. PREPRINT: **A framework to guide decision-making about sex and gender selection for sport and exercise investigations.** *Sport RXiv (PREPRINT SERVER)*, 10.51224/SRXIV.450, 2024.

DREW, M. K. *et al.* **A multifactorial evaluation of illness risk factors in athletes preparing for the Summer Olympic Games.** *Journal of Science and Medicine in Sport*, v. 20, n. 8, p. 745–750, ago. 2017.

DREW, M. *et al.* **Prevalence of illness, poor mental health and sleep quality and low energy availability prior to the 2016 Summer Olympic Games.** *British Journal of Sports Medicine*, v. 52, n. 1, p. 47–53, 2018.

FRANCHINI, Emerson. **Teste anaeróbio de Wingate: conceitos e aplicação.** *Revista Mackenzie de educação física e esporte*, v. 1, n. 1, 2002.

FRANCISCHI, Rachel Pamfilio; PEREIRA, Luciana Oquendo; LANCHETA JR, A. H. **Exercício, comportamento alimentar e obesidade: revisão dos efeitos sobre a composição corporal e parâmetros metabólicos.** *Rev Paul Educ Fís*, v. 15, n. 2,

p. 117-40, 2001.

GALLANT, Tara L. *et al.* **Low Energy Availability and Relative Energy Deficiency in Sport: A Systematic Review and Meta-analysis.** *Sports Medicine*, p. 1-15, 2024.

GOEDECKE, J. H. *et al.* **Metabolic adaptations to a high-fat diet in endurance cyclists.** *Metabolism*, v. 48, n. 12, p. 1509–1517, dez. 1999.

GONZALO-CALVO, D. *et al.* **Circulating inflammatory miRNA signature in response to different doses of aerobic exercise.** *Journal of Applied Physiology*, v. 119, p. 124–134, 2015. doi:10.1152/jappphysiol.00077.2015.

HAGMAR, M.; HIRSCHBERG, A. L.; BERGLUND, L.; BERGLUND, B. **Special attention to the weight-control strategies employed by Olympic athletes striving for leanness is required.** *Clinical Journal of Sport Medicine*, v. 18, n. 1, p. 5–9, jan. 2008.

HENNIGAR, Stephen R.; MCCLUNG, James P.; PASIAKOS, Stefan M. **Nutritional interventions and the IL-6 response to exercise.** *The FASEB Journal*, v. 31, n. 9, p. 3719-3728, 2017.

JUROV, I., KEAY, N., & RAUTER, S. **Reducing energy availability in male endurance athletes: a randomized trial with a three-step energy reduction.** *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 19(1), 179–195, 2022.

KISTNER, T. M.; PEDERSEN, B. K.; LIEBERMAN, D. E. **Interleukin 6 as an energy allocator in muscle tissue.** *Nature Metabolism*, v. 4, n. 2, p. 170-179, 2022.

KUIKMAN, M. *et al.* **Impact of acute dietary and exercise manipulation on next-day RMR measurements and DXA body composition estimates.** *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 57(2), 285–295, 2025.

LACROIX, M. *et al.* **A long-term high-protein diet markedly reduces adipose tissue without major side effects in Wistar male rats.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004; 287(4):934-42.

LANGBEIN, Rachel K. *et al.* **"I'd got self-destruction down to a fine art": a**

qualitative exploration of relative energy deficiency in sport (RED-S) in endurance athletes. *Journal of Sports Sciences*, v. 39, n. 14, p. 1555-1564, 2021.

LIGHTFOOT, Adam P.; COOPER, Robert G. **The role of myokines in muscle health and disease.** *Current Opinion in Rheumatology*, v. 28, n. 6, p. 661-666, 2016.

LIMA, Wanderson Pereira; DOS REIS JÚNIOR, José; BANDEIRA, João Pedro Barbosa. **Treinamento esportivo: um estudo introdutório sobre suas bases científicas.** *Itinerarius Reflectionis*, v. 16, n. 3, p. 01-10, 2020.

LI, P. *et al.* **Amino acids and immune function.** *British Journal of Nutrition*, v. 98, n. 2, p. 237, 3 abr. 2007.

LONGO, Valter D.; MATTSON, Mark P. **Fasting: molecular mechanisms and clinical applications.** *Cell metabolism*, v. 19, n. 2, p. 181-192, 2014

LOUCKS, A. B. **Energy balance and body composition in sports and exercise.**

*Journal of Sports Sciences. Anais...*jan. 2004.

LOUCKS, A. B.; KIENS, B.; WRIGHT, H. H. **Energy availability in athletes.** *Journal of Sports Sciences*, v. 29, supl. 1, p. S7–S15, jan. 2011.

JEPPESEN, Jan S. *et al.* **Low energy availability increases immune cell formation of reactive oxygen species and impairs exercise performance in female endurance athletes.** *Redox Biology*, p. 103250, 2024.

JEUKENDRUP, Asker E. *et al.* **Does relative energy deficiency in sport (REDs) syndrome exist?.** *Sports Medicine*, v. 54, n. 11, p. 2793-2816, 2024.

MARKLUND, P. *et al.* **Extensive inflammatory cell infiltration in human skeletal muscle in response to an ultraendurance exercise bout in experienced athletes.** *Journal of Applied Physiology*, [s.l.], [s.n.].

MCMURRAY, R. G.; PROCTOR, C. R.; WILSON, W. L. **Effect of caloric deficit and dietary manipulation on aerobic and anaerobic exercise.** *International journal of sports medicine*, v. 12, n. 02, p. 167-172, 1991.

MCKAY, A. K. A. *et al.* **The impact of chronic carbohydrate manipulation on mucosal immunity in elite endurance athletes.** *Journal of Sports Sciences*, v. 37, n. 5, p. 553-559, 2019.

MCKAY, Alannah KA *et al.* **Six days of low carbohydrate, not energy availability, alters the iron and immune response to exercise in elite athletes.** *Medicine and science in sports and exercise*, v. 54, n. 3, p. 377-387, 2022.

MEDZHITOV, R. **Inflammation 2010: new adventures of an old flame.** *Cell*, v. 140, n. 6, p. 771-776, 2010.

MEHROTRA, Devan V. **A recommended analysis for 2× 2 crossover trials with baseline measurements.** *Pharmaceutical statistics*, v. 13, n. 6, p. 376-387, 2014.

MELIN, A. *et al.* **Energy availability and the female athlete triad in elite endurance athletes.** *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, v. 25, n. 5, p. 610–622, 1 out. 2015.

MELIN, A. K. *et al.* **Direct and indirect impact of low energy availability on sports performance.** *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, v. 34, n. 1, p. e14327, 2024.

MENGHERI, E. *et al.* **Protein starvation impairs the ability of activated lymphocytes to produce interferon- γ .** *Journal of Interferon Research*, v. 12, n. 1, p. 17-21, fev. 1992.

METSIOS, G. S.; MOE, R. H.; KITAS, G. D. **Exercício e inflamação.** *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, v. 34, n. 2, p. 101504, 2020.

MOLDOVEANU, A. I.; SHEPHARD, R. J.; SHEK, P. N. **The cytokine response to physical activity and training.** *Sports Medicine*, v. 31, p. 115-144, 2001.

MORENO-PÉREZ, D. *et al.* **Effects of protein–carbohydrate vs. carbohydrate alone supplementation on immune inflammation markers in endurance athletes: a randomized controlled trial.** *European Journal of Applied Physiology*, v. 123, n. 7, p. 1495-1505, 2023.

MOST, Jasper; REDMAN, Leanne Maree. **Impact of calorie restriction on energy metabolism in humans**. *Experimental gerontology*, v. 133, p. 110875, 2020.

MOUNTJOY, M. *et al.* **The IOC Consensus Statement: beyond the Female Athlete Triad—Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S)**. *British Journal of Sports Medicine*, v. 48, n. 7, p. 491-497, 11 mar. 2014.

MOUNTJOY, M. *et al.* **The IOC relative energy deficiency in sport clinical assessment tool (RED-S CAT)**. *British Journal of Sports Medicine*, v. 49, n. 21, p. 1354-1354, 20 abr. 2015.

MOUNTJOY, M. *et al.* **2023 International Olympic Committee's (IOC) consensus statement on relative energy deficiency in sport (REDs)**. *British Journal of Sports Medicine*, v. 57, n. 17, p. 1073-1097, 2023.

MOURIER, A. *et al.* **Combined effects of caloric restriction and branched-chain amino acid supplementation on body composition and exercise performance in elite wrestlers**. *International Journal of Sports Medicine*, 18(1), 47–55, 1997.

MUCCI, P. *et al.* **Interleukins 1-beta, -8, and histamine increases in highly trained, exercising athletes**. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 32, n. 6, p. 1094-1100, 1999. doi:10.1097/00005768-200006000-00009.

NATTIV, A. *et al.* **American College of Sports Medicine Position Stand: The female athlete triad**. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 39, p. 1867– 1882, 2007.

NIEMAN, David C. **Current perspective on exercise immunology**. *Current Sports Medicine Reports*, v. 2, n. 5, p. 239-242, 2003.

NIEMAN, David C. *et al.* **Variance in the acute inflammatory response to prolonged cycling is linked to exercise intensity**. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, v. 32, n. 1, p. 12-17, 2012. doi:10.1089/jir.2011.0038.

NOLTE, Jana *et al.* **Effects of Short-Term Low Energy Availability on Metabolism and Performance-Related Parameters in Physically Active Adults**. *Nutrients*, v. 17, n. 2, p. 278, 2025.

OSTROWSKI, K. *et al.* **Pro-and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans.** *Journal of Physiology*, v. 515, n. 1, p. 287-291, 1999.

OTIS, C. L. *et al.* **ACSM Position Stand: The Female Athlete Triad.** *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 29, n. 5, p. i-ix, 1997.

OXFELDT, Mikkel *et al.* **Low energy availability followed by optimal energy availability does not benefit performance in trained females.** *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2023.

PAPAGEORGIOU, M. *et al.* **Bone metabolic responses to low energy availability achieved by diet or exercise in active eumenorrheic women.** *Bone*, v. 114, p. 181–188, 1 set. 2018.

PEDERSEN, Bente Klarlund *et al.* **The metabolic role of IL-6 produced during exercise: is IL-6 an exercise factor?** *Proceedings of the Nutrition Society*, v. 63, n. 2, p. 263-267, 2004.

PETERSEN, Anne Marie W.; PEDERSEN, Bente Klarlund. **The anti-inflammatory effect of exercise.** *Journal of Applied Physiology*, v. 98, n. 4, p. 1154-1162, 2005.

RICCO, R.C. *et al.* **Atividade física visando emagrecimento.** In: **WEFFORT VRS (org.). Manual de Orientação: Obesidade na Infância e Adolescência.** Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Nutrologia. 3ª. Ed. – São Paulo: SBP. 2019; p.132-144.

SANGENIS, P. *et al.* **International Olympic Committee Medical Commission Working Group on Women in Sport: Position Stand on the Female Athlete Triad.**

SARIN, Heikki V. *et al.* **Molecular pathways mediating immunosuppression in response to prolonged intensive physical training, low-energy availability, and intensive weight loss.** *Frontiers in Immunology*, v. 10, p. 907, 2019.

SCAGLIUSI, Fernanda Baeza; LANCHA JÚNIOR, Antonio Herbert. **Subnotificação da ingestão energética na avaliação do consumo alimentar.** *Revista de Nutrição*, v. 16, p. 471-481, 2003.

SCHWARTZ, J. *et al.* Translation, **Cultural Adaptation, and Reproducibility of the Physical Activity Readiness Questionnaire for Everyone (PAR-Q+): The Brazilian Portuguese Version.** *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 8, 26 jul. 2021.

SCOTT, J. P. *et al.* **Effect of exercise intensity on the cytokine response to an acute bout of running.** *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 43, n. 12, p. 2297-2306, 2011.

SKOV, A. R. *et al.* **Randomized trial on protein vs carbohydrate in *ad libitum* fat reduced diet for the treatment of obesity.** *Int J Obes*. 1999; 23(5):558-36.

SHIMIZU, K. *et al.* **Mucosal immune function comparison between amenorrheic and eumenorrheic distance runners.** *Journal of Strength and Conditioning Research*, v. 26, n. 5, p. 1402–6, 2012.

SHIRLEY, Meghan K. *et al.* **A life history perspective on athletes with low energy availability.** *Sports Medicine*, v. 52, n. 6, p. 1223-1234, 2022.

SMITH, Ella S. *et al.* **Effects of 24-hour diet-or exercise-induced energy availability manipulations on substrate utilization and performance.** *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2024.

STELLINGWERFF, Trent *et al.* **Review of the scientific rationale, development and validation of the International Olympic Committee Relative Energy Deficiency in Sport Clinical Assessment Tool: V. 2 (IOC REDs CAT2) — by a subgroup of the IOC consensus on REDs.** *British Journal of Sports Medicine*, v. 57, n. 17, p. 1109-1118, 2023.

SUZUKI, Katsuhiko. **Recent progress in applicability of exercise immunology and inflammation research to sports nutrition.** *Nutrients*, v. 13, n. 12, p. 4299, 2021.

TORSTVEIT, M. K. *et al.* **Within-Day Energy Deficiency and Metabolic Perturbation in Male Endurance Athletes.** *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, v. 28, n. 4, p. 419–427, 1 jul. 2018.

ULVEN, S. M. *et al.* **An acute bout of exercise modulates the inflammatory**

response in peripheral blood mononuclear cells in healthy young men. *Archives of Physiology and Biochemistry*, p. 1-9, 2015. doi:10.3109/13813455.2014.1003566.

WALSH, N. P. **Nutrition and athlete immune health: new perspectives on an old paradigm.** *Sports Medicine*, 2019, n. 49, p. 153–68.

WADLEY, Alex J. *et al.* **Low volume–high intensity interval exercise elicits antioxidant and anti-inflammatory effects in humans.** *Journal of Sports Sciences*, v. 34, n. 1, p. 1-9, 2016.

WEIR J. **New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism.** *The Journal of physiology* [Internet]. 1949;109(1-2):1–9.

WHITE, A. *et al.* **Blood ketones are directly related to fatigue and perceived effort during exercises in overweight adults adhering to low carbohydrate diets for weight loss: a pilot study.** *J AM Diet Assoc*, v.107, n. 10, p. 1792-1796, 2007.

ZACHWIEJA, J. J. *et al.* **Short-term dietary energy restriction reduces lean body mass but not performance in physically active men and women.** *International journal of sports medicine*, v. 22, n. 04, p. 310-316, 2001.

APÊNDICE A- Dietas habituais e experimentais de acordo com o sexo

Tabela A.1 Média da dieta habitual e intervenção nutricional nas mulheres.

	Habitual	BE	BDE	BDE-P
Mulher				
Energia				
Kcal	1,680 (309)	2,376 (229)*	799 (74)*	817 (54)*
Kcal/MLG	32 (7)	45 (0)*	15 (0)*	15 (0)*
Kcal/TMR	-	1.29 (0.28)*	0.45 (0.09)*	0.46 (0.10)*
Proteína				
g	128 (40)	102 (15)*	30 (3)*	107 (13)
g/kg	1.91 (0.70)	1.50 (0.00)*	0.44 (0.03)*	1.50 (0.00)*
% do VET	32 (10)	17 (1)*	15 (0)*	52 (4)*
Carboidrato				
g	183 (51)	354 (32)*	120 (11)*	63 (7)*
g/kg	2.74 (0.84)	5.27 (0.42)*	1.74 (0.12)*	0.89 (0.16)*
% do VET	43 (9)	60 (3)*	60 (0)*	31 (4)*
Gordura				
g	46 (15)	63 (11)*	22 (2)*	15 (2)*
g/kg	0.69 (0.26)	0.93 (0.14)*	0.32 (0.02)*	0.22 (0.03)*
% do VET	32 (16)	24 (3)*	25 (0)	17 (2)*
Fibra (g)	24 (11)	31 (10)	12 (2)*	8 (3)*
Cálcio (mg)	714 (328)	698 (212)	306 (222)*	381 (197)*
Sódio (mg)	1,631 (931)	1,043 (169)*	533 (229)*	1,069 (535)*
Potássio (mg)	3,102 (1,107)	4,310 (1,008)*	1,867 (287)*	2,103 (208)*

Os dados são média (DP). Os valores p são do termo do grupo de dieta de modelos lineares mistos. N=9. *representa uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0.05$) entre determinada dieta experimental e a dieta habitual. Valores de p são resultados de modelos lineares mistos, tendo a dieta como fator fixo, e a dieta habitual como nível de referência.

Tabela A.2 Média da dieta habitual e intervenção nutricional nos homens.

	Habitual	BE	BDE	BDE-P
Homem				
Energia				
Kcal	2,185 (337)	2,871 (378)*	957 (126)*	972 (124)*
Kcal/MLG	38 (8)	45 (0)*	15 (0)*	15 (0)*
Kcal/TMR	-	1.47 (0.43)*	0.48 (0.07)*	0.46 (0.10)*
Proteína				
g	124 (29)	113 (16)	36 (5)*	114 (16)
g/kg	1.64 (0.34)	1.50 (0.00)*	0.48 (0.03)*	1.50 (0.00)*
% do VET	23 (5)	16 (1)*	15 (0)*	47 (3)*
Carboidrato				
g	275 (52)	428 (58)*	144 (19)*	90 (13)*
g/kg	3.78 (1.28)	5.69 (0.42)*	1.91 (0.12)*	1.19 (0.14)*
% do VET	50 (6)	60 (1)*	60 (0)*	37 (2)*
Gordura				
g	69 (21)	79 (10)	27 (3)*	17 (2)*
g/kg	0.92 (0.26)	1.05 (0.07)*	0.35 (0.02)*	0.23 (0.03)*
% do VET	36 (7)	25 (0)*	25 (0)*	16 (1)*
Fibra (g)	30 (13)	43 (10)*	15 (3)*	11 (3)*
Cálcio (mg)	594 (179)	638 (266)	285 (113)*	448 (131)
Sódio (mg)	2,016 (951)	1,830 (702)	694 (220)*	824 (385)*
Potássio (mg)	2,612 (693)	3,987 (747)*	2,141 (566)	2,289 (450)

Os dados são média (DP). Os valores p são do termo do grupo de dieta de modelos lineares mistos. N=10. *representa uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0.05$) entre determinada dieta experimental e a dieta habitual. Valores de p são resultados de modelos lineares mistos, tendo a dieta como fator fixo, e a dieta habitual como nível de referência.