

REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE DANOS HEPÁTICOS PROMOVIDOS PELA SUPLEMENTAÇÃO DE WHEY PROTEINS ATRAVÉS DOS BIOMARCADORES: ALANINA AMINOTRANSFERASE, ASPARTATO AMINOTRANSFERASE, GLICOSE, BILIRRUBINA, GAMA GLUTAMILTRANSFERASE, FOSFATASE ALCALINA, ALBUMINA E PROTEÍNAS TOTAIS EM RATOS E CAMUNDONGOS

Anne Karynne da Silva Barbosa¹, Francisco Navarro^{1,2}, Antônio Coppi Navarro²

RESUMO

Objetivo: Fazer uma revisão sistemática sobre os efeitos da suplementação de whey proteins nos biomarcadores hepáticos Alanina Aminotransferase, Aspartato Aminotransferase, Glicose, Bilirrubina, Fosfatase Alcalina, Gama Glutamiltransferase, Albumina e Proteínas totais em ratos e camundongos. Materiais e métodos: Revisão Sistemática, com as palavras de busca whey proteins; Alanina Aminotransferase, Aspartato Aminotransferase, Glicose, Bilirrubina, Fosfatase Alcalina, Gama Glutamiltransferase, Albumina e Proteínas totais nos Descritores em Ciências da Saúde. o portal de Periódicos Capes; Lilacs; Scielo.org; Scielo.br; Dialnet; Redib; Medline. Resultados: de 222 artigos elegíveis utilizou-se 16 após critérios de exclusão. Discussão: em síntese, foi possível observar estudos com suplementação de Whey Proteins em que analisaram os biomarcadores alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, glicose, bilirrubina, fosfatase alcalina, gama glutamiltransferase, albumina e proteínas totais, detalhando os modelos dos estudos em procedimentos experimentais com ratos. Conclusão: Em conclusão, os dados deste estudo sugerem que as dosagens de suplementação variam entre 0,15g a 40g/kg de Whey proteins, sendo que de 0,15 a 20g/kg não ocorre alterações em parâmetros bioquímicos relacionados ao dano hepático.

Palavras-chave: Whey Proteins. Alanina Aminotransferase. Aspartato Aminotransferase. Glicose. Bilirrubina. Fosfatase Alcalina. Gama Glutamiltransferase. Albumina. Proteínas totais. Dano hepático.

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

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

ABSTRACT

Systematic review on hepatic damage promoted by whey proteins supplementation through the biomarkers: alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, glucose, bilirubin, gamma glutamiltransferase, alkaline phosphatase, albumin and total proteins in rats and mice

Objective: To carry out a systematic review on the effects of whey protein supplementation on hepatic biomarkers Alanine Aminotransferase, Aspartate Aminotransferase, Glucose, Bilirubin, Alkaline Phosphatase, Gamma Glutamyltransferase, Albumin and Total Proteins in rats and mice. Materials and methods: Systematic Review, with the search words whey proteins; Alanine Aminotransferase, Aspartate Aminotransferase, Glucose, Bilirubin, Alkaline Phosphatase, Gamma Glutamyltransferase, Albumin and Total Proteins in Health Sciences Descriptors. the Capes Journal portal; Lilacs; Scielo.org; Scielo.br; dialnet; Redib; Medline. Results: of 222 eligible articles, 16 were used after exclusion criteria. Discussion: in summary, it was possible to observe studies with Whey Protein supplementation in which the biomarkers alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, glucose, bilirubin, alkaline phosphatase, gamma glutamiltransferase, albumin and total proteins were analyzed, detailing the models of the studies in experimentais procedures with rats. Conclusion: In conclusion, the data from this study suggest that supplementation dosages range from 0.15g to 40g/kg of Whey proteins, and from 0.15 to 20g/kg there are no changes in biochemical parameters related to liver damage.

Key words: Whey Proteins. Alanine Aminotransferase. Aspartate aminotransferase. Glucose. Bilirubin. Alkaline phosphatase. Glutamyltransferase. Albumin. Total proteins. liver damage.

INTRODUÇÃO

O fígado é responsável pelo metabolismo e sintetiza os nutrientes que são trazidos pelo sangue, estes nutrientes também podem ser processados para posterior utilização em outros órgãos, promove a captação e transformação de substâncias tanto endógenas quanto exógenas (Barbosa e colaboradores, 2010).

Todas as atividades realizadas pelo fígado são executadas pelos hepatócitos, os hepatócitos são as principais células hepáticas. Os hepatócitos possuem grande quantidade de retículo endoplasmático que estão dispersos no citoplasma (Aguiar e colaboradores, 2011; Moreira e colaboradores, 2017).

O fígado contém frequentemente glicogênio, o glicogênio hepático é uma das principais fontes de energia do organismo, e os hepatócitos são as células encarregadas de manter a estabilidade da glicemia, e de enviar glicose quando cai a mesma no organismo. Além disso, os hepatócitos são os encarregados pela transformação de aminoácidos em glicose (Han e colaboradores, 2016).

Como o fígado é um órgão que atua em diferentes funções, agindo em diversos processos metabólicos, a quantificação de suas enzimas se faz necessária para avaliar os possíveis danos hepáticos (Moreira e colaboradores, 2017).

- Alanina Aminotransferase

É uma enzima transaminase, que faz parte de um grupo importante de transaminases presentes no organismo, estando presente dentro das células do fígado, quando esta enzima está livre em grande quantidade na corrente sanguínea pode ser um indicador de dano hepático, mesmo sendo estritamente ligada a danos hepáticos, essa enzima também é encontrada em outras partes do organismo, como os músculos, rins e coração (Barbosa e colaboradores, 2010).

Essa transaminase assim como a Aspartato Aminotransferase é importante para o diagnóstico clínico de alterações hepáticas, quando se tem disfunções metabólicas no fígado (Serpa Neto e colaboradores, 2011).

- Aspartato Aminotransferase

A enzima Aspartato Aminotransferase, assim como a Alanina Aminotransferase é uma das enzimas de maior importância no fígado, pois também está associada à lesão hepática, sendo ainda mais específica para avaliar danos hepáticos (Moreira e colaboradores, 2017).

Essa transaminase também possui uma função importante atuando no metabolismo de aminoácidos, por isso a quantificação da mesma se faz necessária para avaliar danos hepáticos, através da avaliação das atividades metabólicas do fígado (Silva e colaboradores, 2006).

- Glicose

A glicose é a principal fonte de energia presente no organismo cuja função é a provisão de adenosina trifosfato (ATP), portanto, se as concentrações de glicose estiverem elevadas, é sinal que as proteínas transportadoras de glicose não estão fazendo o carreamento e a captação adequada, incluindo o transportador GLUT-2 localizado nos hepatócitos (Machado, 1998; Soares, 2000).

O aumento na glicose sanguínea, está diretamente relacionada com o surgimento da patologia diabetes, por isso a observação de tolerâncias a glicose são importantes para que se possa evitar o desenvolvimento de agravos a saúde, a quantificação das concentrações de glicose sanguínea se fazem necessárias para avaliar os danos hepáticos pois, o fígado é onde fica armazenado o glicogênio, e a captação de glicose sanguínea promove a reserva de glicogênio hepático (Gross, e colaboradores, 2002; Morifuji, e colaboradores, 2011).

- Bilirrubina

A bilirrubina é um composto endógeno, sendo o composto final produzido através da metabolização da hemoglobina, esse marcador é importante visto que é um parâmetro bioquímico essencial tanto para investigação de alterações sanguíneas quanto hepáticas. Este marcador é formado nas células Kupffer do fígado, sendo posteriormente liberado para o plasma sanguíneo (Fevery, 2008).

Este biomarcador é insolúvel no plasma sanguíneo e fica ligada a albumina

durante o transporte para o fígado, durante muito tempo na literatura científica e na prática clínica, a bilirrubina era considerada apenas como um subproduto como se não tivesse nenhum efeito fisiológico, porém observa-se que ela possui atividades antioxidantes, posto que participa de reações metabólicas importantes (Hamoud e colaboradores, 2018).

- Gama Glutamiltransferase

Gama Glutamiltransferase se caracteriza como uma enzima que compõe a parte externa da membrana plasmática de diversas células, só não se faz presente nas células eritrocitárias, essa enzima participa de várias atividades, principalmente quando se relaciona com características de absorção, sendo que essas atividades são realizadas dentro de diversos órgãos, tais como fígado, rins e sistema intestinal. A circulação de gama glutamiltransferase no plasma sanguíneo se origina principalmente do fígado (Ndrepepa, Kastrati, 2016).

Além disso, níveis plasmáticos muito altos de gama glutamiltransferase estão relacionados a patologias cardíacas, bem como presentes em atividades oxidativas, essa enzima é utilizada também como um biomarcador importante para o diagnóstico de algumas neoplasias, incluindo a do fígado, sendo um importante preditor para a função hepática, posto que seus níveis permanecem anormais durante patologias no fígado (Xia e colaboradores, 2016).

- Fosfatase Alcalina

Fosfatase alcalina se trata de uma enzima que é tida como um importante biomarcador para doenças hepáticas e patologias ósseas, a sua atividade é modificada conforme a patologia a qual esteja relacionada, sendo que na prática clínica é importante a investigação dessa enzima quando se trata de doenças hepatobiliares (Zierk e colaboradores, 2017).

A fosfatase alcalina se origina principalmente do tecido ósseo e do fígado, níveis aumentados desse biomarcador no plasma sanguíneo podem estar relacionados a doenças hepáticas e/ou ósseas, medir os níveis sanguíneos de fosfatase alcalina é um processo rápido e de baixo custo, além de auxiliar no diagnóstico de patologias hepáticas (Heinrich e colaboradores, 2018).

- Albumina e Proteínas totais

A albumina é a proteína que está presente em maior quantidade no plasma sanguíneo, sendo uma fonte essencial de reserva de proteína, essa proteína tem papel fundamental no transporte de substâncias dentro do organismo, ela representa metade das proteínas circulantes no plasma e possui meia vida de aproximadamente 20 dias (LeVine, 2016).

O nível plasmático reduzido de albumina se caracteriza como parte do diagnóstico de doenças hepáticas, visto que a redução de sua síntese pelo fígado se reflete na concentração no plasma, o aumento da concentração de albumina no plasma pode estar associado com doenças renais (Zaccherini, Bernardi, 2019).

A detecção de proteínas totais permite a mensuração da quantidade de proteínas circulante dentro do plasma sanguíneo, incluindo a mensuração de albumina.

- Whey Proteins

Whey proteins são as proteínas do soro do leite, são extraídas da porção aquosa do leite, elas possuem ampla atividade nutricional, incluindo ações no sistema imune. São proteínas de alto valor biológico, e seus aminoácidos podem auxiliar no anabolismo (Haraguchi e colaboradores, 2009).

As proteínas desempenham diversas funções no organismo como estrutura, ações de transporte, além de promover movimento e ações enzimáticas (Jakubowick, Froy, 2013).

Whey proteins, ou proteína do soro do leite, possui em sua composição diversos aminoácidos, este suplemento é usualmente utilizado com a finalidade de ganho muscular, pois suas proteínas que são de alto valor biológico colaboram para que o músculo seja reparado (Haraguchi e colaboradores, 2009).

O uso em excesso desse suplemento, pode sobrecarregar alguns órgãos dentre eles o fígado, pois o fígado é o órgão responsável pelo metabolismo dos aminoácidos (Gurgen e colaboradores, 2015).

A ingestão das proteínas favorece a síntese proteica, pois os aminoácidos das proteínas do soro do leite favorecem o aumento do anabolismo (Jakubowick, Froy, 2013).

Devido a isso justifica-se a presente revisão porque as Whey proteins é o suplemento mais comercializado e de fácil

acesso com sua forma de comercialização sendo em pó para ser diluído em água, desempenha vários benefícios e as pessoas consomem dosagens elevadas, o uso dessas altas doses no organismo ainda é pouco elucidado, pois não se podem afirmar as suas implicações para a função hepática. Dessa forma, sendo investigativo para verificar os possíveis danos hepáticos (Alves, Lima, 2009; Haraguchi e colaboradores, 2006).

Diante disso, doses diferentes de suplementação de Whey Proteins poderiam influenciar na função hepática alterando as concentrações dos seus biomarcadores?

Dessa forma o objetivo desse estudo foi fazer uma revisão sistemática sobre os efeitos da suplementação de whey proteins nos biomarcadores hepáticos Alanina Aminotransferase, Aspartato Aminotransferase e Glicose em ratos e camundongos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Conceituação

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

da qualidade técnica e científica dos textos foi a utilizado escala proposta por Galna e colaboradores (2009).

Procedimentos

Essa revisão foi baseada nas publicações constantes seguintes bases de dados e apresentamos os seus respectivos endereços eletrônicos: o portal de Periódicos Capes (<http://www-periodicos-capes-gov-br>); Lilacs (<http://bvsalud.org/>); Scielo.org (<http://scielo.org>); Scielo.br (<http://www.scielo.br/>); Dialnet (<https://dialnet.unirioja.es/>); Redib (<https://www.redib.org/>); Medline (<http://bvsalud.org/>).

Para iniciarmos o estudo verificou-se a adequação dos seguintes termos: whey proteins; Alanina Aminotransferase, Aspartato Aminotransferase, Glicose, nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Em seguida quantificou-se a envergadura desses termos em cada base de dados alcançando um expressivo resultado totalizando 278.915 possíveis estudos elegíveis para a realização dessa revisão narrativa, conforme demonstra o quadro 1.

Quadro 1 - Resultado quantitativo das palavras de busca.

Palavras de busca	Lilacs	Scielo. Org	Scielo. br	Dialnet	Periodicos Capes	Redib	Medline
Alanina Aminotransferase	405	166	2	101	487	7	28.465
Aspartato Aminotransferase	240	27	2	84	49	8	25.502
Glicose	2.475	1.614	1.504	110	2618	143	130.800
Bilirrubina	799	357	155	436	717	163	799
Gama Glutamilttransferase	141	75	2	4	102	17	10.794
Fosfatase Alcalina	403	349	24	183	372	73	49.007
Albumina	2.194	1.490	746	2.199	3.046	433	89.885
Proteínas totais	0	568	4	176	1.315	329	1.557
Total Parcial	6.657	4.646	2.439	295	3.293	1.173	336.809
Total	355.312						

Depois da confirmação quantitativa da busca, refinou-se os procedimentos com a combinação de dois termos, a saber: Whey Proteins + Alanina Aminotransferase; Whey Proteins + Aspartato Aminotransferase; Whey Proteins + Glicose; Whey Proteins + Bilirrubina; Whey Proteins + Gama Glutamilttransferase; Whey Proteins + Fosfatase Alcalina; Whey Proteins + Albumina;

Whey Proteins + Proteínas totais, resultando em um total de 222 artigos, ver quadro 2.

A partir dos resultados, do quadro 2, com um total de 222 estudos, aplicaram-se os critérios de inclusão e exclusão e em seguida avaliou-se a qualidade dos textos científicos em função da escala de Galna para posterior observações das variáveis a serem consideradas nas publicações científicas conforme o objetivo dessa revisão.

Quadro 2 - Resultado quantitativo de busca com dois termos.

Palavras de busca	Lilacs	Scielo.org	Scielo.br	Dialnet	Periódicos Capes	Redib	Medline
Whey Proteins + Alanina Aminotransferase	2	2	0	0	1	0	10
Whey Proteins + Aspartato Aminotransferase	2	1	0	0	1	0	6
Whey Proteins + Glicose	1	2	0	1	43	1	50
Whey Proteins + Bilirrubina	0	0	0	0	0	0	0
Whey Proteins + Gama Glutamiltransferase	0	0	0	0	0	0	0
Whey Proteins + Fosfatase Alcalina	0	1	0	0	2	0	0
Whey Proteins + Albumina	0	7	1	12	40	7	0
Whey Proteins + Proteínas totais	0	4	0	1	22	2	0
Total parcial	5	17	1	14	109	10	66
Total	222						

Fluxograma - desenho do estudo



Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão determinados para esta revisão são os seguintes: acesso por meio eletrônico, acesso livre, texto completo disponível, escrito em português e/ou inglês e/ou espanhol e que ao ser avaliado pela escala de Galna conseguisse pontuação igual ou superior a 8,0.

Os itens de avaliação da escala de Galna são os seguintes: 1) Clareza do objetivo do estudo; 2) Detalhamento dos participantes; 3) Descrição da seleção da amostra; 4) Detalhamento dos critérios de inclusão e exclusão; 5) Controle das Covariáveis; 6) Clareza na descrição dos resultados principais; 7) Adequação da metodologia para a reprodução do estudo; 8) Capacidade da metodologia de responder as questões do estudo; 9) Confiabilidade da metodologia; 10) Validade interna da metodologia; 11) Resposta

as questões da pesquisa na discussão; 12) Principais descobertas apoiadas nos resultados; 13) Interpretação lógica dos resultados com respaldo na literatura científica.

Critérios de exclusão

Foram excluídos desta revisão, textos de teses, dissertações, editoriais, textos de jornal e artigos repetidos encontrados em bases diferentes, revisões sistemáticas, estudos em culturas de células, estudos em humanos, estudos em animais (exceto ratos e camundongos), estudos que não avaliaram o consumo de whey proteins, e o efeito nos biomarcadores hepáticos Alanina Aminotransferase, Aspartato Aminotransferase, Glicose, Bilirrubina, Gama Glutamiltransferase, Fosfatase Alcalina, Albumina e Proteínas totais e apresentaram índice igual ou inferior a 7,9 na escala de Galna.

Desse modo, do total de 222 artigos analisados, excluiu-se 206 artigos, e dessa forma restaram 16 artigos, conforme o fluxograma do desenho do estudo.

Todos os termos e critérios dos procedimentos de busca dos artigos, de leitura e análise das variáveis nos artigos, da atribuição do índice na escala de Galna para os artigos e da redação do texto apresentado estão acordados entre os pesquisadores deste estudo de revisão.

Em seguida apresentamos a descrição dos 16 artigos qualificados para essa revisão, obedecendo aos seguintes procedimentos descritivos: autor(es) e data, objetivo do estudo, o tamanho da amostra e suas características, tais como, linhagem, idade e massa corporal, os procedimentos experimentais adotados, em seguida os resultados e conclusão do estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Kelly e colaboradores, (2003) em um estudo crônico com 21 ratos machos Wistar com idade de 4 semanas, pesando 77,2g divididos em três grupos com 7 ratos cada (n=7), G1 - grupo controle, G2 - grupo 10g/kg de proteína do soro do leite, G3 - grupo 20g/kg de proteína do soro do leite.

Neste estudo, analisaram a urina e observaram que as concentrações de mRNA do fator de crescimento semelhante a insulina foi significativamente maior que nos ratos alimentados com a dieta de proteína do soro

do leite quando comparados ao grupo controle (porém o autor não informa o valor de p).

Estes resultados sugerem que a proteína do soro do leite não pode aumentar a taxa de crescimento óssea em ratos em fase de crescimento quando alimentados com dieta com restrição de cálcio, devido ao curto tempo ao qual foram submetidos à suplementação, sendo este de 7 semanas apenas, sugerindo que talvez com um tempo maior de alimentação com este tipo de dieta possa alcançar outros valores.

Segundo Bouthegourd e colaboradores (2002) em estudo com 24 ratos (os autores não informam a linhagem, idade ou peso), em um estudo crônico por 5 semanas divididos em quatro grupos com n=6 em cada grupo: G1 - grupo em jejum pré-exercício, G2 - grupo glicose pré-exercício, G3 - grupo dieta enriquecida com proteína do leite, G4 - grupo dieta enriquecida com lactalbumina.

Neste estudo, analisaram a glicose, lactato e ureia, a participação relativa da oxidação lipídica no gasto energético durante o exercício foi significativamente maior no grupo que recebeu a dieta enriquecida com lactalbumina (CPL) (8,7%) do que em todos os outros grupos, e maior no grupo que recebeu a dieta enriquecida com proteína do soro do leite (WMP) (6,4%) do que no jejum (3,6%), ou grupos suplementados com glicose (2,0%).

Estes dados sugerem que a ingestão de proteína antes do exercício melhora a oxidação lipídica, mas só isso não seria o suficiente para reduzir gordura em longo prazo nos ratos, isso porque o lipídio estaria sendo utilizado durante o exercício, mas a alimentação noturna os permitia se recuperar produzindo maior efeito na resposta metabólica dos aminoácidos.

Segundo Kume e colaboradores, (2006) em estudo com ratos machos Sprague Dawley com idade de 6 semanas, e peso corporal de 200-220g, em um estudo crônico por 15 dias, divididos em dois grupos: G1 - grupo dieta modificada com fonte proteica de caseína e G2 - grupo dieta com proteína do soro do leite, analisaram Alanina Aminotransferase (ALT), Aspartato Aminotransferase (AST), Bilirrubina, Interleucina 1 (IL-1) e Interleucina 6 (IL-6), os autores não encontraram diferenças significativas entre os grupos.

Os resultados indicam que a suplementação de proteína do soro do leite impede o desenvolvimento de hepatite

induzida, além disso a proteína do soro do leite também inibe a produção de citocinas inflamatórias Interleucina 1 (IL-1) e Interleucina 6 (IL-6), cuja inibição pode ter um efeito hepatoprotetor.

De acordo com Sidiqqi e colaboradores, (2008) com 32 ratos Wistar machos (os autores não informam a idade) com peso corporal de 175-190g, em um estudo crônico por 12 semanas, divididos em quatro grupos: G1 - grupo com dieta rica em gordura e baixa vitamina D, G2 - grupo com dieta rica em gordura e rica em vitamina D, G3 - grupo com dieta rica em sacarose e baixa vitamina D, G4 - grupo com dieta rica em sacarose e rica em vitamina D.

Neste estudo, analisaram os ácidos graxos, e a massa de gordura corporal foi significativamente menor nos grupos que consumiram dieta rica em Vitamina D em comparação com a dieta pobre em vitamina D. Além disso, analisaram alterações no fígado, e observaram que a oxidação de glicose no fígado estava elevada no grupo de dieta pobre em vitamina D quando comparado aos outros grupos, observando que o consumo de dieta pobre em vitamina D leva ao aumento de oxidação de glicose hepática, isso acontece porque as dietas que possuem em sua composição produtos lácteos como as proteínas do soro do leite, auxiliam no processo de regulação das atividades hepáticas.

De acordo com Haraguchi e colaboradores, (2009) que em estudo com 32 ratos Fischer adultos, e peso corporal de 209 gramas, em um estudo crônico durante 8 semanas, com 8 ratos por grupo, sendo: grupo 1 (G1 - Dieta padrão); grupo 2 (G2 - Dieta hipercolesteromiante); grupo 3 (G3 - Dieta modificada com proteína do soro do leite); grupo 4 (G4 - Dieta hipercolesteromiante com substituição da caseína pelas proteínas do soro do leite) encontraram que as proteínas do soro do leite contribuíram de maneira significativa para o aumento na atividade da Aspartato Aminotransferase, e também foi encontrado que a atividade da fosfatase alcalina foi afetada pelo tratamento com proteínas do soro do leite; o resultado encontrado através da associação de dieta hipercolesteromiante não foi significativo.

Os grupos que receberam a dieta hipercolesterolemiante consumiram menos alimento, mesmo com o maior ganho de peso. As outras análises feitas foram colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL

colesterol), triacilgliceróis, proteínas totais, albumina, ureia e creatinina. A concentração de creatinina foi maior através da dieta hipercolesterolemiante, o peso, dos rins foram equivalentes nos grupos, já em relação ao peso dos fígados observou-se um aumento do tamanho apenas nos grupos que receberam a dieta hipercolesterolemiante. Nesse mesmo grupo, que recebeu dieta hipercolesterolemiante, observou-se aumento na atividade das enzimas hepáticas, pois dietas ricas em gordura favorecem o aumento no estresse oxidativo hepático e com whey proteins ocasionou em um efeito benéfico em relação ao estresse oxidativo hepático, além de redução na concentração da albumina e fosfatase alcalina, o que corrobora com o efeito protetor ao fígado.

Takayanagi e colaboradores, (2011) em estudo com 68 ratos Sprague Dawley machos com idade 6 a 8 semanas, e peso corporal de 180g, em um estudo crônico por 14 dias, divididos em 4 grupos: G1 - grupo sham, G2 - grupo com dieta enteral MNH induzidos a hepatite, G3 - grupo sham com dieta controle e G4 - grupo controle CCL4 induzidos a hepatite, analisaram Alanina Aminotransferase, e Aspartato Aminotransferase, além de outras análises que foram: Lactato desidrogenase (LDH), Fator de necrose tumoral (TNF- α) e Interleucina 6 (IL-6). Foram encontradas diferenças significativas entre os grupos, onde o grupo controle induzido à hepatite teve aumento nas concentrações plasmáticas de Alanina Aminotransferase e Alanina Aminotransferase (o autor não informa o valor do p).

Estes dados sugerem que uma dieta enteral contendo substâncias antioxidantes exibiram alto poder anti-inflamatório, a ingestão oral dessa dieta aumentou a capacidade antioxidante protegendo a hepatite e que a suplementação deste tipo de dieta enteral protege contra a hepatite grave.

De acordo com Hamad e colaboradores, (2011) em estudo com 35 ratos machos Wistar (os autores não informam a idade), de peso corporal de 138,8g \pm 18,1, divididos em 7 grupos com 5 animais cada: G1 - grupo controle (alimentados com dieta basal), G2 - grupo alimentado com elevado valor de carboidrato e sem gordura (HCFDF), G3 - grupo suplementado com whey protein isolado (WPI) e G4 - grupo suplementado com whey protein hidrolisado (WPH), G5 - grupo suplementado com α -lactalbumina, G6 - grupo

suplementado β -lactoglobulina, G7 - grupo suplementado com glicomacropéptido, analisaram Alanina Aminotransferase (ALT) e Aspartato Aminotransferase (AST), glicose e triglicerídeos, encontraram que o peso dos fígados dos ratos alimentados com dieta controle foi semelhante ao grupo de ratos alimentado com elevado valor de carboidrato e sem gordura (HCFFD), e que o peso corporal dos ratos suplementados com whey protein isolado (WPI) diminuiu significativamente comparado aos outros grupos.

Encontrando dessa forma, que a administração oral de suplementos de proteína do soro do leite especialmente whey proteins isolado (WPI) e whey proteins concentrado (WPH), apresentou um efeito positivo no estado do fígado, em relação aos hepatócitos dos ratos correlacionado com os resultados do exame histológico e da redução das concentrações de triglicerídeos hepáticos, enzimas hepáticas Alanina Aminotransferase e Aspartato Aminotransferase, e glicose sérica.

Morifuji e colaboradores, (2011) em estudo com 21 ratos Sprague Dawley machos e peso corporal de 150g, em um estudo agudo, com suplementação de whey proteins (onde o autor não informa a dosagem utilizada), divididos em três grupos com n=7 em cada grupo: G1 - grupo água, G2 - grupo glicose, G3 - grupo glicose + whey proteins, analisaram a glicose, além de ácidos graxos livres e insulina. A insulina plasmática e os aminoácidos (aminoácidos totais, aminoácidos essenciais e BCAAs) aumentaram significativamente após ingestão de carboidratos com Whey Protein Hidrolisado (WPH), comparados à ingestão de água ou glicose apenas. A ingestão de carboidrato com proteína antes do exercício também foi associada a uma diminuição significativa da concentração plasmática de ácidos graxos livres (AGL) em comparação com a ingestão de água ou apenas glicose, (porém o autor não cita o valor de p). Não houve diferença significativa das concentrações de glicose nos três grupos, estes dados sugerem que a ingestão de carboidratos com whey proteins ativa as proteínas no músculo esquelético que determinam a síntese de glicogênio e captação de glicose durante o exercício.

Devido a isso é importante manter a reserva de glicogênio, pois a falta dessa reserva se relaciona com a fadiga durante os exercícios, por isso foi feita a investigação com a suplementação pré-treino, para observar sobre a captação da glicose durante o

exercício, a fim de diminuir o esgotamento do glicogênio provocado pelo mesmo, pois se o glicogênio permanece inalterado a fadiga diminui visto que o corpo estaria utilizando outras fontes de energia.

Freudenberg e colaboradores, (2012) em um estudo com 6 camundongos C57Bl machos de 10 semanas de idade, (os autores não informam o peso) em um estudo crônico de 20 semanas, divididos em três grupos, G1 - Grupo com dieta isoenergética com alto teor de gordura, G2 - Grupo com dieta experimental com 10% de proteína adequada e 50% de whey proteins, G3 - Grupo dieta com proteína adequada suplementada com L-leucina, analisaram glicose, insulina e ácidos graxos, encontraram que os camundongos alimentados com dieta de whey proteins e L-leucina ganharam menos peso que os camundongos que não foram suplementados com whey proteins, e que a massa dos camundongos suplementados com whey proteins foi significativamente reduzida (porém o autor não informa o valor de p) e a ingestão de alimentos foi significativamente menor nos camundongos suplementados com whey proteins e com proteína adequada suplementada com L-leucina, os resultados sugerem que a leucina são semelhantes aos efeitos de whey proteins na prevenção do desenvolvimento de obesidade e síndrome metabólica.

De acordo com Morato e colaboradores, (2013) em estudo com 48 ratos machos Wistar, onde os autores não citam a idade dos animais, com peso corporal de 150g, em um estudo crônico por 9 dias, divididos em seis grupos (n=8): G1 - grupo controle, G2 - grupo caseína, G3 - grupo whey proteins, G4 - grupo treino controle, G5 - grupo treino caseína e G6 - grupo e grupo treino whey proteins, analisaram Alanina Aminotransferase (ALT), Aspartato Aminotransferase (AST) e glicose além de outras análises como creatina quinase (CK), lactato desidrogenase (LDH), ácido úrico e ureia. O consumo de proteína whey proteins e whey proteins Hidrolisado durante 9 dias resultou num aumento na translocação do GLUT-4 para a membrana plasmática, além disso os parâmetros hepáticos (Aspartato Aminotransferase e Alanina Aminotransferase), também foram avaliados como indicadores de dano muscular, porém não foram observadas diferenças significativas, o consumo de whey protein e whey protein hidrolisado aumentou a

translocação de GLUT-4 para a membrana plasmática e concentração de glicogênio, mas não desencadeou alterações nas concentrações hepáticas. Mesmo essa proteína carreadora transportando as proteínas da dieta, não ocorreram alterações nas concentrações hepáticas.

Segundo Morato e colaboradores, (2013) em estudo com 49 ratos Wistar machos com idade de 21 dias e peso corporal de 245 ±14g, em um estudo agudo, divididos em sete grupos com n de 8 ratos por grupo: G1 - grupo controle (CHO - 30% glicose), G2 - grupo whey proteins hidrolisado, G3 - grupo L-isoleucine, G4 - grupo L-leucine, G5 - grupo suplementado 50/50 com aminoácidos L-leucine plus e L-isolucine, G6 - grupo suplementado com L-isoleucyl L-leucine dipeptide, G7 - grupo L-leucyl L-isoleucine dipeptide. Neste estudo, analisaram Alanina Aminotransferase (ALT), Aspartato Aminotransferase (AST) e glicose, além dessas análises foram feitas creatina quinase (CK) e Lactato desidrogenase (LDH), dos componentes do Whey Protein Hidrolisado testados, o aminoácido L-isoleucina aumentou de forma significativa a translocação de GLUT-4 e reduziu as concentrações de glicose no sangue o peptídeo L-leucil-isoleucina apresentou níveis mais elevados de insulina no plasma. A concentração de glicose não se mostrou diferente entre os grupos, também não foram observadas diferenças entre Creatina Quinase (CK), Lactato desidrogenase (LDH) e marcadores hepáticos.

Os dados obtidos neste estudo mostraram que o peptídeo L-leucil-L-isoleucine e o aminoácido L-isoleucine foram os componentes que mais contribuíram para o aumento da translocação de GLUT-4, e a entrada de glicose no músculo esquelético, não observando nenhuma alteração nos biomarcadores hepáticos. Esse aumento na translocação de GLUT-4 consistiu em baixas concentrações de glicose sanguíneas, pois a maior translocação de GLUT-4 aumenta a captação de glicose pelos músculos, diminuindo assim as concentrações sanguíneas e dessa forma não ocorrendo alterações hepáticas.

De acordo com Gurgem e colaboradores, (2015) em estudo com 30 ratos Wistar jovens machos, com peso corporal de 170g, em um estudo crônico, durante 4 semanas, divididos em 3 grupos: G1 - grupo controle, G2 - grupo de whey proteins a curto prazo (durante 5 dias) e G3 - grupo de whey

proteins a longo prazo (4 semanas), com 79,3g/100g nos grupos de whey. Foram encontradas diferenças significativas nas concentrações séricas de Aspartato Aminotransferase em todos os grupos ($p < 0,01$), foram encontradas também diferença significativa nas concentrações de Alanina Aminotransferase no grupo de whey proteins a longo prazo ($p < 0,01$), o grupo whey proteins a longo prazo teve maiores valores de Alanina Aminotransferase (129,44 U/L ±16,72) e Aspartato Aminotransferase (45,00 U/L ±10,39), geralmente os valores maiores dessas transaminases acontecem em hepatites ou em carcinoma hepático, os valores maiores de Alanina Aminotransferase podem indicar colestase ou hepatite.

Kim e colaboradores, (2015) em estudo com 60 ratas fêmeas Sprague Dawley com idade de 10 semanas, (os autores não informam o peso) em um estudo crônico por 6 semanas, divididos em 6 grupos, G1 - grupo positivo (sham), G2 - grupo negativo (controle), G3 - grupo 10g/kg de whey proteins, G4 - grupo 20g/kg de whey proteins, G5 - grupo 30g/kg de whey proteins e G6 - grupo 40g/kg de whey proteins.

Neste estudo, analisaram o cálcio entre os grupos avaliando o efeito da proteína do soro do leite com efeito benéfico à prevenção de osteoporose, observaram que o peso corporal foi significativamente menor (porém o autor não informa o valor de p). no grupo sham comparado com os demais grupos, este estudo sugere que whey proteins melhora a perda óssea induzida, em relação à força e a densidade do fêmur foi observado aumento em ratos suplementados com whey Proteins durante 6 semanas.

Segundo Milani e colaboradores, (2016) com 18 ratos machos Wistar com idade de 35 dias e peso corporal de 135 gramas, em um estudo crônico de 35 dias, com três grupos, sendo grupo 1 (G1); grupo 2 (G2 - água); grupo 3 (G3 - 100 mg/kg/dia de WPC + Adoçante Rebaudiosídeo A 26 mg); o resultado obtido no biomarcador Alanina Aminotransferase e para o Aspartato Aminotransferase os resultados encontrados não foram significativos, embora tenha encontrado resultados significativos para glicemia, frutossamina, colesterol e triglicérides (o autor não informa o valor de p, apenas informa a significância).

Dessa forma, que whey proteins concentrado e adoçado com Rebaudiosio A

apresentou importância funcional para o controle do metabolismo de ratos diabéticos.

Franzen e colaboradores, (2016) em estudo com 24 ratos machos Wistar que tinham idade de 80 dias e peso corporal total de 200-250g, em um estudo crônico randomizado de 8 semanas divididos em 3 grupos: G1 - grupo controle (dieta padrão), G2 - grupo dieta com whey proteins concentrado e G3 - grupo dieta de cafeteria, com n de 8 animais por grupo, quanto aos resultados encontrados, o grupo de dieta de cafeteria teve um ganho significativo em relação ao peso inicial ($p < 0,001$) do próprio grupo, o grupo que recebeu a dieta de cafeteria também teve maior ganho de peso em relação aos outros grupos, em relação ao grupo controle ($p < 0,01$) e em relação ao grupo de whey concentrado ($p < 0,001$).

O grupo de dieta com whey concentrado não apresentou ganho de peso significativo em relação ao grupo controle; os valores encontrados de Alanina Aminotransferase e Aspartato Aminotransferase não foram significativos; não foram encontradas diferenças entre os níveis basais e ao fim do experimento de todos os grupos em relação a ureia e creatinina.

Estes dados sugerem que baixas doses de whey proteins concentrado ingeridas de maneira homogênea na dieta em todas as refeições pode ser uma estratégia nutricional relevante no tratamento de pacientes predispostos a obesidade, obesos e pacientes pré-diabéticos ou com síndrome metabólica, os autores não informam o valor da dose, mas sugerem que 10% de Whey concentrado traz diversos benefícios como controle de peso em um pequeno intervalo de tempo de 8 semanas.

Testoni, Hoefft e Francisco (2019), em estudo com 40 ratos machos adultos de linhagem Wistar e treinamento resistido através de nado por três meses, divididos em 4 grupos, sendo G1 (Grupo controle o qual foi utilizado gavagem com água e administração de azeite de oliva por via intramuscular), G2 (Grupo suplementado com Whey proteins e administração de azeite de oliva por via intramuscular), G3 (Grupo suplementado com Whey proteins e administração de testosterona via intramuscular), G4 (Gavagem com água e administração de testosterona via intramuscular). A dosagem utilizada de Whey proteins foi de 1,8g/kg de acordo com o peso de cada rato, preparada através de solução com água destilada.

Foram realizadas análises bioquímicas de glicose, albumina, proteínas totais, lipoproteínas de baixa densidade, ureia, creatinina, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, creatina quinase e colesterol.

Os autores observaram ao final do experimento que o peso dos animais e dos órgãos deles não diferiram significativamente entre os grupos, também não encontraram alteração no que se refere ao parâmetro bioquímico de glicose.

As enzimas hepáticas não foram alteradas mesmo com a administração de testosterona, além de suplementação com whey proteins, também não observaram diferenças significativas entre os outros parâmetros bioquímicos analisados. Apenas para a lesão muscular observaram uma diferença significativa entre os grupos G1 e G3, sendo que os dados de creatina quinase do G3 se apresentaram reduzidos.

Estes dados sugerem que a suplementação com whey proteins concomitante com a administração de testosterona por via intramuscular não promovem alteração corporal e nem bioquímica quando relacionados ao perfil hepático, muscular e cardíaco.

Enfim, em síntese, foi possível observar nos 16 estudos com suplementação de whey proteins em que analisaram os biomarcadores Alanina Aminotransferase, Aspartato Aminotransferase, Glicose, Bilirrubina, Gama Glutamiltransferase, Fosfatase Alcalina, Albumina e Proteínas totais detalhados modelos dos estudos com procedimentos experimentais com ratos e camundongos, dos quais 9 dos estudos analisaram o biomarcador alanina aminotransferase, 9 estudos analisaram o biomarcador aspartato aminotransferase, e 7 analisaram a glicose, foram 8 estudos crônicos, 7 estudos de caráter agudo e 1 os autores não citam se foi agudo ou crônico e nem a duração do estudo.

CONCLUSÃO

Em conclusão, os dados deste estudo sugerem que as dosagens de suplementação variam entre 0,15g a 40g/kg de Whey proteins, sendo que de 0,15 a 20g/kg não ocorre alterações em alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase, a glicose sanguínea diminuiu, os outros parâmetros avaliados também não sofreram alteração,

sendo eles bilirrubina, gama glutamiltransferase, fosfatase alcalina, albumina e proteínas totais. As dosagens acima de 20g/kg aumentaram as concentrações de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase e dessa forma, podendo indicar danos hepáticos, quando se relacionam com essas enzimas hepáticas.

REFERÊNCIAS

1-Aguiar, L.R.F.; Nassif, P.A.N.; Ribas, C.A.P.M.; Czeckzo, N.G.; Ribas, M.M.; Marinho Júnior, C.H.; Wendler, E. Regeneração do fígado após hepatectomia parcial em ratos submetidos à hipertensão portal pós-hepática. Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva. Vol. 24. Núm. 1. p. 144-151. 2011.

2-Alves, C.; Lima, R.V.B. Dietary supplement use by adolescents. *Jornal de pediatria*. Vol. 85. Núm. 4. p. 287-294. 2009.

3-Barbosa, A.A.; Muller, E.S.; Moares, G.H.K.; Umigi, R.T.; Barreto, S.L.T.; Ferreira, R.M. Perfil da aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase e biometria do fígado de codornas japonesas. *Revista Brasileira de Zootecnia*. Vol. 39. Núm.2. p. 308-312. 2010.

4-Bouthegourd, J.C.J.; Roseau, S.M.; Lahman, L.M.; Leruyet, P.; M.; Tomé, D.G.; Even, P.C. A preexercise a-lactalbumin-enriched whey protein meal preserves lipid oxidation and decreases adiposity in rats. *American Journal of physiology endocrinology and Metabolism*. Vol. 283. p. 565-572. 2002.

5-Fevery, J. Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver international*. p. 592-605. 2008.

6-Franzen, J.M.; Vaz, J.G.; Zancanaro, V.; Bitencourt, R.M. Baixa dose de whey protein reduz glicose, triglicérides e controla o peso corporal em ratos wistar. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e emagrecimento*. São Paulo. Vol. 10. Núm. 57. p.133-144. 2016.

7-Freudenberg, A.; Petzke, K.J.; Klaus, S. Comparison of high-protein diets and leucine supplementation in the prevention of metabolic syndrome and related disorders in mice. *Journal of nutritional biochemistry*. Vol. 23. p.1524-1530. 2012.

8-Gurgen, S.G.; Yucel, A.T.; Karakus, A.C.; Cecen, D.; Ozen, G.; Kocturk, S. Usage of whey protein may cause liver damage via inflammatory and apoptotic responses. *Human and experimental toxicology*. Vol. 34. Núm. 7. p.769-779. 2015.

9-Galna, B.; Peters, A.; Murphy, A.; Morris, M. Obstacle crossing deficits in older adults: as systematic review. *Gait and Posture*. Vol. 30. Num. 3. p. 270-275. 2009.

10-Gross, J.L.; Silveiro, S.P.; Camargo, J.L.; Reichelt, A.J.; Azevedo, M.J. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. Vol.46. Núm. 1. p. 16-26. 2002.

11-Han, H.S.; Kang, G.; Kim, J.S.; Choi, B.H.; Koo, S.H. Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. *Experimental e Molecular Medicine*. Vol. 48. p. 1-10. 2016.

12-Hamad, E.M.; Taha, S.H.; Dawood, A.G.A.; Sitohy, M.Z.; Hamid, M.A. Protective effect of whey proteins against nonalcoholic fatty liver in rats. *Lipids in health and disease*. Vol. 10. Núm. 57. p.2-7. 2011.

13-Hamoud, A.R.; Weaver, L.; Stec, D.E.; Hinds Jr, T.D. Bilirubin in the liver to gut signaling axis. *Trends Endocrinol Metabol*. Vol. 29. Núm. 3. p. 140-150. 2018.

14-Haraguchi, F.K.; Pedrosa, M.L.; Paula, H.; Santos, R.C.; Silva, M.E. Influence of whey protein on liver enzymes lipid profile and bone formation of hypercholesterolemic rats. *Revista de Nutrição*. Campinas. Vol. 22. Núm. 4. p.517-525. 2009.

15-Heinrich, D.; Bruland, O.; Guise, T.A.; Suzuki, H.; Sartor, O. Alkaline phosphatase in metastatic castration-resistant prostate cancer: reassessment of an older biomarker. *Future oncology*. Vol. 14. Núm. 24. p. 2543-2556. 2018.

16-Jakubowick, D.; Froy, O. Biochemical and metabolic mechanisms by which dietary whey protein may combat obesity and Type 2 diabetes. *Journal of nutritional Biochemistry*. Vol. 24. p. 1-5. 2013.

17-Kelly, O.; Cusack, S.; Cashman, K.D. The effect of bovine whey protein on ectopic bone

- formation in young growing rats. Journal of nutrition. Vol. 90. p.557-564. 2003.
- 18-Kim, J.; Kim, H.K.; Kim, S.; Imm, J.Y.; Whang, K.Y. Journal of medicinal food. Vol. 18. Núm. 12. p.1349-1356. 2015.
- 19-Kume, H.; Okazaki, K.; Sasaki, H. Hepatoprotective effects of whey protein on D-galactosamine-induced hepatitis and liver fibrosis in rats. Bioscience, Biotechnology, Biochemistry. Vol. 70. Núm. 5. p.1281-1285. 2006.
- 20-LeVine, S. M. Albumin and multiple sclerosis. BMC Neurology. Vol. 16. Núm. 47. p. 1-12, 2016.
- 21-Machado, U.F. Transportadores de glicose. Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia. Vol. 42. Núm. 2. p. 413-421. 1998.
- 22-Milani, P.G.; Dacome, A.S.; Nalesso, C.C.F.; Fiorenti, C.A.; Costa, C.E.M.; Costa, S.C. Functional properties and sensory testing of whey protein concentrate sweetened with rebaudioside A. Revista de Nutrição. Campinas. Vol. 29. Núm. 1. p.125-137. 2016.
- 23-Morato, P. N.; Lollo, P.C.B.; Moura, C.S.; Batista, T.M.; Camargo, R.L.; Carneiro, E.M.; Farfan, J.A. Whey protein hydrolysate increases translocation of Glut-4 to the plasma membrane independent of insulin in wistar rats. Plos One. Vol. 8. Núm. 8. 2013.
- 24-Moreira, M.C.; Azevedo, I.M.; Oliveira, C.N.; Medeiros, A.D.C. Influência do cólon na regeneração do fígado de ratos submetidos à hepatectomia e colectomia. Revista do colégio brasileiro de cirurgiões. Vol. 44. Núm. 5. p. 476-481. 2017.
- 25-Morifuji, M.; Kanda, A.; Koga, J.; Kawanaka, K.; Higuchi, M. Preexercise ingestion of carbohydrate plus whey protein hydrolysates attenuates skeletal muscle glycogen depletion during exercise in rats. Nutrition. Vol. 27. p. 833-837. 2011.
- 26-Ndrepepa, G.; Kastrati, A. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease. Annals of translational medicine. Vol. 4. Núm. 24. p. 481. 2016.
- 27-Navarro, D.N.; Navarro, A.C. Quantificação e qualificação de estudos científicos sobre o ensino de química-eletrônica. 12º Congresso Nacional de Iniciação Científica. 2012.
- 28-Thomas, J.R.; Nelson, J.K.; Silverman, S.J. Métodos de Pesquisa em Atividade Física. 6ª edição. Porto Alegre. Artmed. 2012. 478p.
- 29-Serpa Neto, A.; Rossi, F.M.B.; Amarante, R.D.M.; Rossi, M. Marcadores hepáticos, prevalência de alterações da síndrome metabólica e efeito do by-pass gástrico com reconstrução em Y-de-Roux em pacientes obesos mórbidos. Einstein. Vol. 9. Núm. 4. p. 429-435. 2011.
- 30-Silva, F.N.B.; Refinetti, R.A.; Eulálio, J.M.R. Avaliação bioquímica dos efeitos do pré-condicionamento isquêmico após isquemia e reperfusão hepáticas em ratos. Revista do colégio brasileiro de cirurgiões. Vol. 33. Núm.6. p. 393-397. 2006.
- 31-Soares, J.C.M.; Costa, S.T.; Cecim, M. Níveis glicêmicos e de colesterol em ratos com diabetes mellitus aloxano induzido, tratados com infusão de bauhinia candicans ou syzygium jambolanaum. Ciência rural. Vol. 30. Núm. 1. p. 113-118. 2000.
- 32-Takayanagi, T.; Sasaki, H.; Kawashima, A.; Mizuochi, Y.; Hirate, H.; Sugiura, T.; Azami, T.; Asai, K.; Sobue, K. A new enteral diet, MNH-02, which contains abundant antioxidants and Whey peptide, protects against carbon tetrachloride-induced hepatitis. Journal of parenteral and enteral nutrition. Vol. 35. Núm. 4. p.516-522. 2011.
- 33-Testoni, F.V.; Hoefft, H.; Francisco, S.R.S. Efeitos do whey protein e testosterona sobre parâmetros bioquímicos em ratos treinados. Revista Brasileira de Nutrição Esportiva. Vol. 13. Núm. 82. p. 964-975. 2019.
- 34-Xia, J.; Song, P.; Sun, Z.; Sawakami, T.; Jia, M.; Wang, Z. Advances of diagnostic and mechanistic studies of γ -glutamyl transpeptidase in hepatocellular carcinoma. Drugs Discoveries & Therapeutics. Vol. 10. Núm. 4. p. 181-187. 2016.
- 35-Zaccherini, G.; Bernardi, M. The role and indications of albumin in advanced liver

Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento
ISSN 1981-9919 versão eletrônica

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

w w w . i b p e f e x . c o m . b r - w w w . r b o n e . c o m . b r

disease. Acta Gastro-Enterologica Belga. p. 301-308. 2019.

36-Zierk, J.; Arzideh, F.; Haeckel, R.; Cario, H.; Fruhwald, M.C.; Grob, H.J.; Gscheidmeier, T.; Hoffmann, R.; Krebs, A.; Lichtinghagen, R.; Neumann, M.; Ruf, H.G.; Steigerwald, U.; Streichert, T.; Rascher, W.; Metzler, M.; Rauh, M. Pediatric reference intervals for alkaline phosphatase. Clin Chem Lab Med. Vol. 55. Núm. 1. p. 102-110. 2017.

E-mail dos autores:

karynnenutri@gmail.com

franciskonavarro@uol.com.br

ac-navarro@uol.com.br

Autor Correspondente:

Anne Karynne da Silva Barbosa

karynnenutri@gmail.com

Rua Agostinho Torres, 539.

João Paulo, São Luís-MA.

CEP: 65040-150.

Recebido para publicação em 28/07/2021

Aceito em 13/08/2021