



SUPLEMENTAÇÃO DE HMβ: RELEVÂNCIA CLÍNICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Nelo Eidy Zanchi¹

Humberto Nicastro¹

Bruno Gualano^{1,2}

André dos Santos Costa^{1,3}

Antonio Herbert Lancha Junior¹

¹Universidade de São Paulo – Brasil

²Faculdade de Medicina – Hospital das Clínicas – Brasil

³Universidade Presbiteriana Mackenzie – Brasil

Resumo: O HMβ (β-hidroxi-β-metilbutirato) é um suplemento alimentar com vasto campo de estudo e aplicação na prática clínica (estratégia ergogênica de reabilitação) e esportiva (melhora de desempenho e ganho de massa muscular). Recentemente, a suplementação de HMβ tem demonstrado resultados benéficos também na atenuação da perda de massa muscular observada em diversas condições catabólicas. Tal informação abre novas perspectivas para o uso deste suplemento como estratégia nutricional antiatrófica. Assim, o presente artigo de revisão abordará tanto evidências aplicadas, relacionadas ao uso de HMβ em humanos e animais, quanto informações a respeito de seus mecanismos de ação.

Palavras-chave: HMβ, Suplementação, Músculo esquelético, Síntese proteica.

HMβ SUPPLEMENTATION: CLINICAL RELEVANCE AND MECHANISMS OF ACTION

Abstract: HMβ (β-hydroxy-β-methylbutyrate) is dietary supplement with wide field of study and application in clinical (as a rehabilitation ergogenic aid) and sports practice (for performance improvement and increase skeletal muscle mass). HMβ supplementation has also demonstrated positive results in skeletal muscle loss observed in several catabolic conditions. Such information opens new perspectives for the use of this supplement as a anti-atrophic nutritional strategy. Thus, this review address both applied evidences related with HMβ use in humans and animals as informations about physiological mechanisms of action.

Keywords: HMβ, Supplementation, Skeletal muscle, Protein synthesis.

INTRODUÇÃO

O HMβ (β-hidroxi-β-metilbutirato) é um suplemento alimentar de grande popularidade e amplamente usado por atletas e esportistas, com o objetivo de aumentar o desempenho e a massa muscular (PALISIN & STACY, 2005). Mais recentemente, tem sido estudado como um possível agente terapêutico em algumas condições patológicas, com destaque para as

caracterizadas pelo acentuado catabolismo proteico muscular (WILSON et al., 2008). Em linhas gerais, o HM β pode ser definido como um produto (metabólito) do metabolismo do aminoácido L-leucina, formado por meio da transaminação deste à α -ceto-isocaproato, o qual é metabolizado à isovaleril-CoA pela enzima α -cetoácido-desidrogenase na mitocôndria ou à HM β no citosol hepático, e possivelmente em outros tecidos, pela enzima α -ceto-isocaproato desidrogenase – FIGURA I (NISSEN & ABUMRAD, 1997; VAN KOVERING & NISSEN, 1992). De modo quantitativo, estima-se que cerca de 5% de toda L-leucina oxidada no corpo humano seja convertida a HM β , correspondendo a aproximadamente cerca de 200 a 400 mg por dia (WILSON et al., 2008).

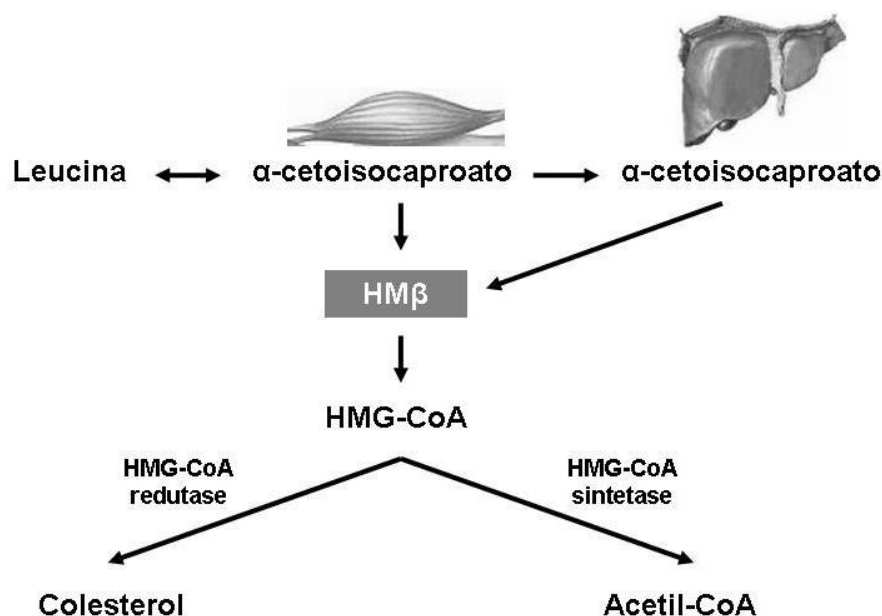


Figura I – Metabolismo do HM β a partir da leucina. (Adaptado de NISSEN & ABUMRAD, 1997).

Por ser um metabólito do aminoácido leucina, o interesse pelo metabolismo proteico muscular, especialmente a supressão do catabolismo, veio inicialmente dos resultados apresentados em diversos estudos que testaram a efetividade da suplementação com L-leucina em condições caracterizadas alta taxa de degradação proteica muscular (ZANCHI et al., 2008). Entretanto, com os recentes avanços na área de biologia molecular, estudos recentes têm avaliado os possíveis mecanismos intrínsecos pelos quais a suplementação de HM β poderia proporcionar ganhos na massa/força muscular e, conseqüentemente, a efetividade deste metabólito como um agente terapêutico. Partindo dos princípios supracitados, esta revisão tem por objetivo descrever os conceitos atuais da suplementação de HM β com destaque para os mecanismos de ação (sinalização celular) e respectivos impactos fisiológicos.

PRINCÍPIO NUTRICIONAL DA SUPLEMENTAÇÃO DE HM β

Assim como todo aminoácido essencial, a L-leucina (precursora do HM β) não é sintetizada pelo corpo humano, devendo ser consumida dieteticamente por meio de alimentos proteicos. As principais fontes alimentares de L-leucina são produtos lácteos, carnes (~1 g/100 g) e leguminosas (~3 g/100 g). Em recente revisão, Wilson et al. (2008) destacam que um indivíduo precisaria consumir cerca de 60 g de L-leucina para obter 3 g de HM β , quantidade mais frequentemente utilizada nos estudos (WILSON et al., 2008). Portanto, um indivíduo teria de consumir ~600 g/dia de produtos lácteos ou de carnes ou ~300 g/dia

de soja ou feijão, considerando que os mesmos apresentem 100% de biodisponibilidade. Relativizando tais quantidades pelo consumo alimentar diário é possível afirmar que atingir a recomendação proposta pelos estudos somente pela alimentação pode até ser viável, porém extrapola os princípios dietéticos de uma alimentação balanceada.

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO SOBRE A FORÇA E MASSA MUSCULAR

Nissen et al. (1996) foram os primeiros a avaliar os efeitos da suplementação de HM β sobre parâmetros musculares em humanos. Os autores observaram que 7 semanas de suplementação com 1,5 e 3,0 g/HM β /dia com concomitante treinamento físico de força realizado 3 vezes por semana promoveu redução significativa da degradação proteica muscular, indicada pela redução na excreção urinária de 3-metil-histidina (3-MH) e também no dano muscular, avaliado através da redução plasmática de creatina quinase (CK), de maneira dose dependente. No mesmo estudo, os autores também puderam concluir que 7 semanas de suplementação de HM β na ordem de 3 g/dia, associado ao treinamento físico de força (6 vezes por semana) proporcionou aumento significativo da massa magra. Corroborando tais resultados positivos, Panton et al. (2000) avaliaram de modo randomizado e duplo-cego por 4 semanas 39 homens e 36 mulheres submetidos ao treinamento de força (3x/semana) e suplementados com 3 g/HM β /dia. Os indivíduos suplementados apresentaram ganho significativo de força nos membros superiores e de massa magra independente do gênero e/ou do nível de treinamento.

Em indivíduos treinados, a suplementação de HM β apresenta resultados controversos aos observados em indivíduos sedentários. Por exemplo, Slater et al. (2001) conduziram um estudo randomizado e duplo-cego em atletas com alta experiência em treinamento de força e não observaram efeitos no ganho de força e de massa magra após 6 semanas de suplementação de HM β na ordem de 3 g/dia. Achados semelhantes foram observados por Ransone et al. (2003) em atletas jogadores de futebol americano. Os autores desenvolveram um estudo *cross-over* onde 35 atletas do gênero masculino realizaram dois protocolos de treinamento de 20 horas semanais durante 4 semanas separados por 1 semana de *washout*. Não foram observados efeitos significativos na força muscular e na composição corporal.

Algumas explicações para os resultados conflitantes merecem destaque. Do ponto de vista do ganho de massa muscular, acredita-se que a suplementação de HM β exerça efeitos significativos em condições nas quais a proteólise muscular é mais acentuada, como no caso de indivíduos sedentários agudamente expostos à estimulação mecânica. Além disso, o tipo de estímulo mecânico também é um fator a ser considerado, visto que contrações excêntricas promovem tensão muscular superior na ordem de aproximadamente 30%, o que maximiza o dano muscular (SPIERING et al., 2008). Outro fator de destaque é o tipo de teste físico utilizado no estudo e sua aproximação com a modalidade esportiva praticada pelo indivíduo. Por exemplo, O'Connor & Crowe (2003) não observaram efeitos aditivos no desempenho com a suplementação de HM β em atletas de *hugby*. Contudo, os autores submeteram os atletas ao teste de cicloergômetro, extremamente distante dos movimentos praticados no *hugby*.

A tabela I faz um compêndio dos principais estudos envolvendo os efeitos da suplementação de HM β na força muscular, ganho de massa magra e dano muscular.

Tabela I – Efeitos da suplementação de HM β em diferentes protocolos em diversas populações sob a força muscular, massa magra e dano muscular.

Referência	Amostra	Metodologia	Duração do estudo	Resultados
Nissen et	69 homens	1,5 ou	7 dias	Aumento da massa magra; aumento da força

al. (1996)	sedentários	3,0 g HMβ/dia		dinâmica máxima; diminuição do dano muscular
Kreider et al. (1999)	40 homens com experiência em treinamento de força	3 ou 6 g HMβ/dia	4 semanas	Sem alteração na força dinâmica máxima e na massa magra
Gallagher et al. (2000)	37 homens sedentários	38 e 76 g HMβ/kg/dia	8 semanas	Aumento da força dinâmica máxima, isométrica e isocinética; aumento da massa magra
Vukovich et al. (2001)	31 homens e mulheres idosos	3,0 g HMβ/dia	8 semanas	Aumento da força dinâmica máxima; sem alteração na massa magra
Slater et al. (2001)	Atletas treinados em força	3,0 g HMβ/dia	6 semanas	Sem alteração na força dinâmica máxima, massa magra e dano muscular
Paddon-Jones et al. (2001)	17 homens sedentários	3,0 ou 6,0 g HMβ/dia	Antes de uma sessão aguda de exercício excêntrico	Sem alteração na força dinâmica máxima e dano muscular
Hoffman et al. (2004)	26 jogadores universitários de futebol americano	3,0 g HMβ/dia	4 semanas	Sem alteração na força dinâmica máxima, massa magra e dano muscular
Ransone et al. (2003)	35 jogadores universitários de futebol americano	3,0 g HMβ/dia	4 semanas	Sem alteração na força dinâmica máxima, massa magra e dano muscular
Flakoll et al. (2004)	50 mulheres idosas	2,0 g HMβ/dia, 5,0 g arginina/dia, 1,5 g lisina/dia	12 semanas	Aumento da capacidade funcional; Aumento na força dinâmica e isométrica
Van Someren et al. (2004)	6 homens sedentários	3,0 g HMβ + 3,0	Após uma sessão de	Aumento na força dinâmica máxima; diminuição do dano muscular

al. (2005) g de KIC exercício
agudo
excêntrico

HM β = beta-hidroxi-betal-metil-butirato; IKC = Alfa-keto-iso-caproato.

EFEITOS TERAPÊUTICOS DA SUPLEMENTAÇÃO

Considerando os resultados promissores da suplementação na prática esportiva, o HM β passou a ser utilizado na prática clínica em algumas condições e modelos experimentais caracterizados pela alta taxa proteolítica muscular.

Por exemplo, utilizando-se o modelo de imobilização/suspensão, caracterizado por induzir uma robusta atrofia muscular, Soares et al. (2001) demonstraram que a suplementação de HM β durante a imobilização do trem posterior de ratos adultos resultou em menor dano muscular e maior diâmetro da fibra muscular (+6,2%) em relação ao grupo não suplementado. Adicionalmente, Clark et al. (2000) verificaram, em indivíduos infectados pelo vírus do HIV, que após 8 semanas de suplementação com a mistura HM β /Arginina/Glutamina (3 g de HM β + 14 g arginina + 14 g de glutamina) divididas em 2 doses diárias, os indivíduos apresentaram ganho significativo de massa magra e melhora no quadro imunológico. Esta mesma mistura foi testada em indivíduos com câncer pelo período de 24 semanas. Com 4 semanas de suplementação os indivíduos apresentaram ganho significativo de massa magra que foi sustentado até o final do estudo (MAY et al., 2002). Finalmente, em um elegante estudo conduzido por Smith et al. (2005) em ratos implantados com tumor (MAC16), observou-se que a suplementação de HM β foi efetiva em reduzir a perda de peso corporal induzida pelo câncer, porém somente em doses superiores a 0.125 g/kg, o que indica claramente que seus efeitos devem ser dose-dependentes. Assim, concluímos em conformidade com Alon et al. (2002) que: *“a continuidade das investigações da suplementação de HM β no tratamento de pacientes com doença em estágio potencialmente avançado pode levar a descoberta de métodos para aumentar a resistência e a imunidade e, conseqüentemente, melhorar as possibilidades de sobrevivência”*.

MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE AÇÃO (SINALIZAÇÃO CELULAR)

Atualmente, dois mecanismos de ação do HM β têm sido explorados na literatura para explicar suas ações anticatabólicas: 1) Aumento da síntese protéica através do aumento na sinalização da via mTOR; 2) supressão do sistema proteolítico ubiquitina-proteassoma (FIGURA 2).

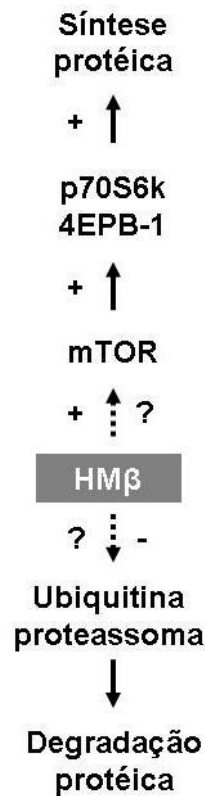


Figura 2 – Mecanismos de ação do HMβ sobre os processos de síntese e degradação proteica muscular. (Adaptado de WILSON et al., 2008).

1) Via mTOR- A mTOR (*mammalian target of rapamycin*) é uma proteína quinase responsiva a estímulos mecânicos, hormonais e nutricionais, apresentando como papel central o controle do crescimento celular, primariamente obtido através do controle nos processos de eficiência na tradução de RNAm (ZANCHI & LANCHÁ JUNIOR, 2008). Neste contexto anabólico, o HMβ parece atuar sobre a via mTOR por mecanismos ainda desconhecidos, aumentando a fosforilação de seus efetores (4EBP-1 e p70S6k) e tradução de RNAm, resultando em acréscimo de proteínas miofibrilares. Em suporte a esta tese, Eley et al. (2007) observaram, em culturas de células musculares esqueléticas (linhagem C2C12), que a incubação das mesmas com 50 μM de HMβ estimulou significativamente a síntese proteica muscular. Tal resposta correlacionou-se positivamente com o aumento na fosforilação de dois importantes efetores da via mTOR (4EBP-1 e p70S6k), um evento envolvido no aumento da tradução de RNAm muscular e síntese proteica. Importaneamente, este efeito estimulante foi completamente suprimido na presença de rapamicina (inibidor da mTOR). Em termos práticos, tal efeito poderia, em situações catabólicas, contribuir para a preservação da massa muscular. Por outro lado, em associação ao treinamento de força, a suplementação de HMβ potencializa o ganho de massa muscular (Nissen et al. 1996). Este efeito poderia ser mediado tanto por ação direta sobre a via mTOR quanto pela redução no aparecimento de sinais e sintomas associados ao dano muscular crônico (VAN SOMEREN et al. 2005).

2) Sistema ubiquitina-proteassoma - É um sistema proteolítico dependente de energia (ATP) e de alta especificidade na degradação de proteínas intracelulares, superativado em condições de catabolismo muscular exacerbado, tais como o jejum, ausência de gravidade, imobilização, acamamento entre outras (LECKER et al., 2006). Assim, a inibição

deste sistema proteolítico, especialmente em situações atroficas, poderia explicar o efeito de preservação de proteínas musculares observados durante o tratamento com HM β . Em consonância com esta hipótese, Smith et al. (2005) observaram, em ratos implantados com tumor (MAC16), que a suplementação de HM β foi efetiva em reduzir a proteólise muscular observada no câncer, a qual se refletiu em atenuação da perda de massa muscular (avaliada no músculo sóleo). Importaneamente, tal efeito correlacionou-se positivamente com a diminuição da atividade catalítica do proteossoma.

A título de curiosidade, recentemente Eley et al. (2008) descreveram um possível novo mecanismo de ação da suplementação de HM β . Este poderia atuar na atenuação da depressão da síntese proteica por meio da modulação de lipossacarídeos, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e pela angiotensina 2. Estes três agentes atuam na depressão da síntese proteica por meio da ativação da proteína quinase PKR com subsequente fosforilação do fator eucariótico de iniciação 2 (eIF2) na subunidade alfa e posterior fosforilação do fator eucariótico de alongamento 2 (eEF2). O HM β atenuaria a fosforilação de eEF2, possivelmente pelo aumento da fosforilação da mTOR, e também suprimindo a fosforilação da eIF2-alfa pela prevenção da ativação da PKR. De modo funcional, o HM β preveniria a fosforilação de proteínas quinases responsáveis por suprimir a etapa de alongamento da síntese proteica muscular.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Embora a meta-análise de Nissen & Sharp (2003) tenha indicado que os efeitos do HM β sobre força e massa magra são estatisticamente significantes, essa revisão recebeu algumas críticas que precisam ser consideradas. O fato de que foram analisados somente 9 estudos com HM β , sendo estes conduzidos por apenas 3 grupos distintos de pesquisadores, pode representar um importante viés às conclusões propostas. Além disso, esse trabalho foi publicado há 6 anos atrás, desde quando surgiram diversos artigos sobre o tema. Diante disso, sugere-se que novas revisões sistemáticas sejam realizadas, contemplando, se possível, diferenças nas respostas de acordo com idade, experiência e carga de treinamento (análise de sensibilidade).

Estudos subsequentes devem investigar a razão da heterogeneidade observada na literatura. Tendo em vista que um dos mecanismos de ação do HM β é via aumento da integridade sarcolemal, os inconsistentes achados em atletas podem ser parcialmente explicados pelo menor grau de dano muscular frente ao estímulo do exercício físico nessa população. Diante disso, protocolos de treinamento suficientemente intensos e periodizados devem ser estabelecidos com o intuito de testar a efetividade do HM β sobre essa variável.

A grande maioria dos estudos tem empregado 3g/d de HM β embasados nas evidências de que essa dose produz resultados superiores a 1,5 g/d e equivalentes a 6g/d. Entretanto, pesquisadores acreditam que a relação dose-resposta a esse suplemento possa ser afetada pelo grau de catabolismo muscular. Estudos posteriores precisam validar essa hipótese, variando a dose administrada do suplemento e o grau de catabolismo, por meio de diferentes intensidades de treinamento.

Os mecanismos de ação desse suplemento também precisam ser mais explorados. Embora experimentos *in vitro* e em modelos animais propiciaram um grande avanço nesse campo, estudos com humanos são inexistentes. Considerando o grande espectro de ação do HM β , modificando atividade e expressão de diversos genes e proteínas, a análise de *microarray* (técnica utilizada para mensurar a expressão de genes transcritos em larga escala) poderia fornecer importante entendimento molecular em decorrência desse suplemento.

Finalmente, o uso terapêutico desse suplemento tem se mostrado bastante promissor. Adicionais ensaios clínicos controlados, com desfechos primários importantes, precisam ser conduzidos em pacientes com AIDS, trauma, câncer, desnutrição, inflamação, entre outros quadros de catabolismo severo. Da mesma forma, estudos devem investigar a hipótese de que atletas poderiam se beneficiar do HMβ em períodos de reabilitação, nos quais a perda de massa magra e força são inevitáveis.

Estudos investigando a eficácia da combinação da suplementação de HMβ com outros agentes nutricionais que potencialmente aumentam força e massa magra são de grande valia. Nesse contexto, Jowko et al. (2001) submeteram voluntários saudáveis à suplementação de creatina, HMβ, ambos ou placebo. Todos os sujeitos realizaram treinamento de força ao longo das 3 semanas do experimento. Os achados mais importantes se referem aos superiores ganhos de força e massa magra observados no grupo suplementado com creatina e HMβ, comparados aos demais. Indicadores de dano muscular e degradação protéica, como CK e uréia sérica e urinária, foram reduzidos apenas nos grupos suplementados de HMβ. Esses achados levaram aos autores concluir que a combinação da suplementação de creatina e HMβ resulta em efeitos aditivos, embora cada suplemento possua mecanismos de ação distintos. A partir desses dados, pode-se depreender que o emprego combinado de creatina e HMβ é estratégia promissora com o intuito de salientar os ganhos de massa magra e força. Estudos futuros devem investigar os efeitos dessa combinação em atletas e pacientes em estado catabólico, identificando as possíveis condições e populações beneficiadas por esses suplementos.

REFERÊNCIAS

- ALON, T.; BAGCHI, D.; PREUSS, H.G. Supplementing with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) to build and maintain muscle mass: a review. *Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology*, v.111, n.1-4, p.139-51, 2002.
- CLARK, R.H.; FELEKE, G.; DIN, M.; YASMIN, T.; SINGH, G.; KHAN, F.; RATHMACHER, J.A. Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus-associated wasting using beta-hydroxy beta-methylbutyrate, glutamine, and arginine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, v.24, n.3, p.133-9, 2000.
- ELEY, H.L.; RUSSELL, S.T.; BAXTER, J.H.; MUKERJI, P.; TISDALE, M.J.. Signaling pathways initiated by beta-hydroxy-beta-methylbutyrate to attenuate the depression of protein synthesis in skeletal muscle in response to cachectic stimuli. *American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism*, v.293, n.4, p.E923-31, 2007.
- ELEY, H.L.; RUSSELL, S.T.; TISDALE, M.J. Attenuation of depression of muscle protein synthesis induced by lipopolysaccharide, tumor necrosis factor, and angiotensin II by beta-hydroxy-beta-methylbutyrate. *American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism*, v.295, n.6, p.E1409-16, 2008.
- FLAKOLL, P.; SHARP, R.; BAIER, S.; LEVENHAGEN, D.; CARR, C.; NISSEN, S. Effect of betahydroxy- beta-methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. *Nutrition*, v.20, n.5, p.445-51, 2004.
- GALLAGHER, P.M.; CARRITHERS, J.A.; GODARD, M.P.; SCHULZE, K.E.; TRAPPE, S.W. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate ingestion, Part I: effects on strength and fat free mass. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v.32, n.12, p.2109-15, 2000.

- HOFFMAN, J.R.; COOPER, J.; WENDELL, M.; IM, J.; KANG, J. Effects of beta-hydroxy beta-Methylbutyrate on power performance and indices of muscle damage and stress during high-intensity training. *Journal of Strength and Conditioning Research*, v.18, n.4, p.747-52, 2004.
- JOWKO, E.; OSTASZEWSKI, P.; JANK, M.; SACHARUK, J.; ZIENIEWICZ, A.; WILCZAK, J.; NISSEN, S. Creatine and β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) additively increase lean body mass and muscle strength during a weight-training program. *Nutrition*, v.17, n.7-8, p.558-566, 2001.
- KREIDER, R.B.; FERREIRA, M.; WILSON, M.; ALMADA, A.L. Effects of calcium beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation during resistance-training on markers of catabolism, body composition and strength. *International Journal of Sports Medicine*, v.20, n.8, p.503-9, 1999.
- LECKER SH, GOLDBERG AL, MITCH WE. Protein degradation by the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *Journal of American Society of Nephrology*, v.17, n.7, p.1807-19, 2006.
- MAY, P.E.; BARBER, A.; D'OLIMPIO, J.T.; HOURIHANE, A.; ABUMRAD, N.N. Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine. *American Journal of Surgery*, v.183, n.4, p.471-9, 2002.
- NISSEN, S.; SHARP, R.; RAY, M.; RATHMACHER, J.A.; RICE, D.; FULLER, J.C. Jr; CONNELLY, A.S.; ABUMRAD, N. Effect of leucine metabolite β -hydroxy- β -methylbutyrate on muscle metabolism during resistance-exercise training. *Journal of Applied Physiology*, v.81, n.5, p.2095-114, 1996.
- NISSEN, S.L.; ABUMRAD, N.N. Nutritional role of the leucine metabolite h-hydroxy-h-methylbutyrate (HMB). *Journal of Nutritional Biochemistry*, v.8, p.300-11, 1997.
- NISSEN, S.; SHARP, R.L. Effect of dietary supplements on lean mass and strength gains with resistance exercise: a meta-analysis. *Journal of Applied Physiology*, v.94, n.2, p.654,659, 2003.
- O'CONNOR, D. M, CROWE, M. J. Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate and creatine monohydrate supplementation on the aerobic and anaerobic capacity of highly trained athletes. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, v.43, n.1, p.64-68, 2003.
- PADDON-JONES, D.; KEECH, A.; JENKINS, D. Short-term beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation does not reduce symptoms of eccentric muscle damage. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, v.11, n.4, p.442-50, 2001.
- PALISIN, T.; STACY, J. β -Hydroxy- β -Methylbutyrate and its use in athletics. *Current Sports Medicine Reports*, v.4, n.4, p.220-223, 2005.

PANTON, L.B.; RATHMACHER, J.A.; BAIER, S.; NISSEN, S. Nutritional supplementation of the leucine metabolite β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) during resistance training. *Nutrition*, v.16, n.9, p.734-739, 2000.

RANSONE, J.; NEIGHBORS, K.; LEFAVI, R.; CHROMIAK, J. The effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on muscular strength and body composition in collegiate football players. *Journal of Strength and Conditioning Research*, v.17, n.1, p.34-39, 2003.

SLATER, G.; JENKINS, D.; LOGAN, P.; LEE, H.; VUKOVICH, M.; RATHMACHER, J.A.; HAHN, A.G. Beta-hydroxy-beta-methyl-butyrate (HMB) supplementation does not affect changes in strength or body composition during resistance training in trained men. *International Journal of Sports Nutrition and Exercise Metabolism*, v.11, n.3, p.384-396, 2001.

SOARES, J.M.C.; PÓVOAS, S.; NEUPARTH, M.J.; DUARTE, J.A. The effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on muscle atrophy induced by immobilization. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v.33, n.5, p.140, 2001.

SPIERING, B.A.; KRAEMER, W.J.; ANDERSON, J.M.; ARMSTRONG, L.E.; NINDL, B.C.; VOLEK, J.S.; MARESH, C.M. Resistance exercise biology: manipulation of resistance exercise programme variables determines the responses of cellular and molecular signalling pathways. *Sports Medicine*, v.38, n.7, p.527-40, 2008.

VAN KOVERING, M.; NISSEN, S.L. Oxidation of leucine and alpha-ketoisocaproate to b-hydroxy-b-methylbutyrate in vivo. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, v.262, p.27, 1992.

VAN SOMEREN, K.A.; EDWARDS, A.J.; HOWATSON, G. Supplementation with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) and alpha-ketoisocaproic acid (KIC) reduces signs and symptoms of exercise-induced muscle damage in man. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, v.15, n.4, p.413-24, 2005.

VUKOVICH, M.D., STUBBS, N.B, BOHLKEN, R.M. Body Composition in 70-Year-Old Adults Responds to Dietary β -Hydroxy- β -Methylbutyrate Similarly to That of Young Adults. *Journal of Nutrition*, v.131, n.7, p.2049-52, 2001.

WILSON, G.J.; WILSON, J.M.; MANNINEN, A.H. Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on exercise performance and body composition across varying levels of age, sex, and training experience: A review. *Nutrition and Metabolism*, v.5, p.1, 2008.

ZANCHI, N.E.; LANCHA JUNIOR, A.H. Mechanical stimuli of skeletal muscle: implications on mTOR/p70s6k and protein synthesis. *European Journal of Applied Physiology*, v.102, p.253-63, 2008.

ZANCHI, N.E.; NICASTRO, H.; LANCHA JUNIOR, A.H. Potential antiproteolytic effects of L-leucine: observations of *in vitro* and *in vivo* studies. *Nutrition and Metabolism*, v.5, p.20, 2008.

Contatos

Universidade de São Paulo – Escola de Educação Física e Esporte – Laboratório de Nutrição e Metabolismo Aplicados à Atividade Motora
Endereço: Avenida Professor Mello Moraes, 65 – São Paulo – SP, CEP 05508-030.
Fone: (11) 3091-3096
E-mail: neloz@usp.br

Tramitação

Recebido em: 30/11/2008
Aceito em: 26/06/2009