

**UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS - UNISINOS
UNIDADE ACADÊMICA DE EDUCAÇÃO CONTINUADA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM
NUTRIÇÃO ESPORTIVA E TREINAMENTO FÍSICO**

ALEXANDRA FERREIRA VIEIRA

**EFEITO DO EXERCÍCIO REALIZADO EM JEJUM SOBRE O METABOLISMO DE
GORDURAS E CARBOIDRATOS EM ADULTOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA,
COM METANÁLISE, DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

**São Leopoldo
2015**

Alexandra Ferreira Vieira

EFEITO DO EXERCÍCIO REALIZADO EM JEJUM SOBRE O METABOLISMO DE GORDURAS E CARBOIDRATOS EM ADULTOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA, COM METANÁLISE, DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Artigo apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Nutrição Esportiva e Treinamento Físico, pelo Curso de Especialização em Nutrição Esportiva e Treinamento Físico da Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS

Orientador: Prof Ms Rodrigo Cauduro Oliveira Macedo

Co-orientadora: Profa Dra Rochelle Rocha Costa

São Leopoldo

2015

EFEITO DO EXERCÍCIO REALIZADO EM JEJUM SOBRE O METABOLISMO DE GORDURAS E CARBOIDRATOS EM ADULTOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA, COM METANÁLISE, DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Alexandra Ferreira Vieira*

Rochelle Rocha Costa**

Rodrigo Cauduro Oliveira Macedo***

Leandro Coconcelli****

Resumo: O objetivo do presente estudo foi revisar sistematicamente o efeito do exercício aeróbico realizado em jejum sobre o metabolismo de gorduras e carboidratos em adultos. Foram conduzidas buscas nas bases PubMed, Scopus e Cochrane e nas referências dos estudos incluídos. Foram aceitos ensaios clínicos randomizados (ECRs) que compararam os efeitos metabólicos do exercício aeróbico realizado no estado de jejum *versus* no estado alimentado. Os desfechos avaliados foram a oxidação de gorduras durante o exercício e as concentrações de insulina, glicose e ácidos graxos livres antes e imediatamente após o exercício. Dois revisores independentes extraíram os dados. Os resultados foram apresentados como diferenças médias e diferenças dos deltas entre os tratamentos com intervalos de confiança de 95% (IC). Dos 10405 artigos identificados, 30 estudos totalizando 273 participantes foram incluídos. Houve um aumento significativo na oxidação de gorduras durante o exercício realizado no estado de jejum quando comparado ao estado alimentado. O delta referente às concentrações de ácidos graxos livres não foi significativamente diferente entre as intervenções, porém os deltas das concentrações de glicose e insulina foram significativamente maiores no exercício realizado no estado alimentado. Concluiu-se que o exercício aeróbico realizado em jejum está associado com maior oxidação de gorduras, quando comparado com o estado alimentado. Além disso, a variação das concentrações de ácidos graxos livres, do início para o fim do exercício, parece não ser diferente entre as intervenções. Entretanto, esta variação, referente às concentrações de glicose e insulina, é maior no estado alimentado.

Palavras-chave: Jejum. Exercício. Substrato. Revisão.

1 INTRODUÇÃO

O jejum é caracterizado pela ingestão de nenhuma ou mínimas quantidades de alimentos e/ou bebidas calóricas por períodos que variam, geralmente, de 12

* Graduada em Nutrição - PUCRS; Pós graduanda em Nutrição Esportiva e Treinamento Físico - UNISINOS.

** Graduada em Educação Física - UFRGS; Doutora em Ciências do Movimento Humano - UFRGS.

*** Graduado em Nutrição - PUCRS; Mestre em Ciências do Movimento Humano - UFRGS.

**** Graduando em Educação Física - UFRGS.

horas a três semanas. (LONGO; MATTSON, 2014). Nos seres humanos, o período de 12 a 24 horas de jejum é capaz de reduzir aproximadamente 20% a glicose plasmática e provocar a depleção do glicogênio hepático. Portanto, a glicose não hepática, os corpos cetônicos e os ácidos graxos livres passam a ser utilizados como fonte de energia. (CAHILL, 2006). Sendo assim, o jejum tem sido considerado uma estratégia que pode ser eficaz para diversas situações, dentre elas a perda de massa corporal. (KLEMPPEL; KROEGER; VARADY, 2013; LONGO; MATTSON, 2014; TENG et al., 2011; VARADY et al., 2009).

O exercício físico é capaz de promover bem-estar emocional e físico, principalmente no que tange a busca pela redução da gordura corporal e consequente manutenção da massa corporal. (DONNELLY et al., 2009). Para potencializar estes efeitos, o exercício é geralmente aliado à nutrição, pois ambos são capazes de estimular processos que, ao longo do tempo, podem promover a perda de massa corporal e remodelar a composição corporal. (KIRKWOOD; ALDUJAILI; DRUMMOND, 2007; PAOLI et al., 2011; SHAW et al., 2006).

Desse modo, diversas estratégias surgiram objetivando o aproveitamento destas respostas no controle da massa e gordura corporal, como, por exemplo, a realização do exercício aeróbico no estado de jejum (GONZALEZ et al., 2013), uma vez que o estado nutricional e o tipo de nutriente fornecido antes do exercício tem demonstrado um importante papel nas respostas metabólicas agudas a sessão. (GILLEN et al., 2013; VAN PROEYEN et al., 2011; VAN PROEYEN; SZLUFCHIK; NIELENS, 2010).

O jejum promove baixos níveis de glicogênio e insulina e, conseqüentemente, maior utilização de gorduras como substrato durante o exercício e, por outro lado, o exercício realizado no estado alimentado diminui este efeito. (CIVITARESE et al., 2005; HOROWITZ et al., 1997). A maioria dos estudos demonstra que a ingestão de carboidratos antes do exercício reduz significativamente a oxidação de gorduras (AHLBORG; BJORKMAN, 1987; BENNARD; DOUCET, 2006; COYLE et al., 1985; FEBBRAIO et al., 2000a; FEBBRAIO; STEWART, 1996; FIELDING et al., 1987; GLEESON; MAUGHAN; GREENHAFF, 1986; HOROWITZ et al., 1997; KIRWAN; O'GORMAN; EVANS, 1998; MCMURRAY; WILSON; KITCHELL, 1983; SHERMAN et al., 1989; SHERMAN; PEDEN; WRIGHT, 1991; SPARKS; SELIG; FEBBRAIO, 1998; THOMAS; BROTHERHOOD; BRAND, 1991; WRIGHT; SHERMAN; DEMBACH, 1991), sendo esta redução atribuída, em parte, à menor disponibilidade

de ácidos graxos para a oxidação (ACHTEN; JEUKENDRUP, 2004; HOROWITZ et al., 1997) e, a outra parcela, devido aos efeitos de hiperglicemia ou hiperinsulinemia causados pela refeição. (COYLE et al., 1997). Porém, ainda há questões controversas em relação a este assunto (PAOLI et al., 2011), dentre elas, até então não está bem claro se o maior estímulo da atividade lipolítica presente no estado de jejum, resultaria em uma significativamente maior utilização de gorduras como substrato energético durante o exercício.

Diversos estudos têm investigado as respostas metabólicas frente ao exercício realizado no estado de jejum e, apesar da maioria relatar maior oxidação de gorduras nessas condições quando comparado ao estado alimentado, ainda há uma inconsistência nos achados da literatura acerca disto. Além disso, esta prática vem sendo amplamente utilizada atualmente por pessoas que objetivam reduzir a gordura corporal. Com base nessas informações, o presente estudo teve como objetivo verificar o efeito do exercício realizado em jejum sobre o metabolismo de gorduras e carboidratos comparado com o estado alimentado em adultos, por meio de uma revisão sistemática, com metanálise, de ensaios clínicos randomizados.

2 MATERIAL(IS) E MÉTODOS

2.1 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) que compararam as respostas metabólicas agudas do exercício aeróbico, sendo este com duração máxima de 120 minutos ou que apresente avaliações neste determinado tempo (estudos com duração superior). O exercício deveria ser realizado por adultos (19 a 59 anos) no estado de jejum *versus* no estado alimentado - que compreende refeições que contenham no mínimo 25g de carboidratos (LEE; WOLEVER, 1998) - tendo avaliado os seguintes resultados: concentrações séricas de insulina, glicose, ácidos graxos livres imediatamente pré e pós a sessão de exercício e taxa de oxidação de gorduras durante o exercício. Ensaios de caráter crônico que não possuíam análise da resposta aguda foram excluídos. Em caso de ensaios com várias publicações (ou subestudos), o estudo foi incluído apenas uma vez.

2.2 Estratégia de busca

As bases de dados eletrônicas consultadas foram: MEDLINE (por meio da PubMed), Scopus e Cochrane. Além disso, foram realizadas buscas manuais nas referências dos estudos incluídos na revisão sistemática. A busca foi realizada em março de 2015 e foi composta pelos seguintes termos: “fasting”, “exercise”, “substrate”, “fat”, “glucose”, “insulin” e “adult”, associada a uma estratégia de alta sensibilidade para a busca de ensaios clínicos randomizados. (ROBINSON; DICKERSIN, 2002). As buscas foram limitadas a artigos publicados nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola. A estratégia de busca realizada na base de dados PubMed está disponível no anexo A. As demais estratégias utilizadas podem ser disponibilizadas mediante solicitação aos autores. Esta revisão sistemática e metanálise foi elaborada e está sendo apresentada em concordância com as orientações do Guideline "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)". (LIBERATI et al., 2009; SHAMSEER et al., 2015).

2.3 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada de forma independente e duplicada, sem restrição quanto à data de publicação. Os títulos e resumos de todos os artigos identificados pela estratégia de busca foram avaliados independentemente por dois investigadores (A.F.V. e L.C.), de forma duplicada. Além dos estudos possivelmente elegíveis, aqueles cujos resumos não forneciam informações suficientes a respeito dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados para posterior avaliação do artigo completo. Na segunda fase, os mesmos revisores, de maneira independente, avaliaram os artigos na íntegra e fizeram a sua seleção de acordo com os critérios de elegibilidade. Desacordos entre os revisores foram resolvidos por consenso, e, em casos de persistência do desacordo, a avaliação era feita por um terceiro revisor (R.R.C.). Para evitar possíveis duplas contagens de participantes incluídos em mais de um relatório dos mesmos autores/grupos de trabalho, foram avaliados os períodos de recrutamento de participantes e áreas de recrutamento, e os autores foram contatados para esclarecimentos.

2.4 Extração dos dados

Dois revisores (A.F.V. e L.C.) conduziram, de forma independente, a extração dos dados no que diz respeito às características metodológicas dos estudos, intervenções e resultados por meio de formulários padronizados. Assim como na fase de seleção dos estudos, os desacordos foram resolvidos por consenso ou por um terceiro revisor (R.R.C.). Caso não fossem encontrados no relatório publicado os dados necessários, o respectivo autor era contatado para fornecer os dados faltantes e, na ausência de retorno ou alternativas de extração dos dados, o estudo ou o desfecho faltante foi excluído. Os resultados apresentados graficamente e que não foram disponibilizados mediante solicitação aos autores dos estudos, foram obtidos através do programa "Digitizelt". Caso não houvesse a possibilidade de extrair alguma média ou desvio padrão do gráfico em algum ponto necessário, a variável foi excluída.

Nesta fase também foram excluídos os estudos com participantes diabéticos e os que realizaram protocolos em que eram fornecidos carboidratos durante o exercício para evitar possíveis vieses nos resultados. O desfecho primário extraído foi a média absoluta total de oxidação de gorduras durante o exercício e os secundários foram os deltas absolutos das concentrações de insulina, glicose e ácidos graxos livres. Os deltas foram calculados a partir dos valores extraídos dos tempos imediatamente pré e último minuto de exercício (pós) para os estudos com duração de no máximo 120 minutos. Para os estudos com duração superior, o tempo 120 foi considerado o último minuto de exercício (pós). O desvio padrão do delta foi imputado de acordo com a equação proposta por Higgins e colaboradores. (HIGGINS; DEEKS; ALTMAN, 2008).

Nos estudos cuja média absoluta total de oxidação de gorduras durante o exercício não era apresentada no documento publicado, a mesma foi solicitada aos autores e, se as médias dos valores de VO₂ e VCO₂ fossem disponibilizadas, as mesmas eram aplicadas na fórmula de Péronnet & Massicotte, visando determinar a taxa de oxidação de gorduras. (PÉRONNET; MASSICOTTE, 1991). Quando a oxidação de gorduras era apresentada em valor energético (kcal), estas médias foram divididas por 9,75kcal para a obtenção do valor em gramas. (JEUKENDRUP; WALLIS, 2005). Caso estes dados não fossem disponibilizados pelos autores ou não houvesse a possibilidade de calcular a média absoluta total oxidada durante o

exercício, a variável ou o estudo foi excluído. Os dados que não foram apresentados nas unidades de medidas pré-estabelecidas pelos autores foram convertidos, salientando que a oxidação de gorduras foi avaliada em gramas, as concentrações de ácidos graxos livres e glicose em mmol/l e as concentrações de insulina em pmol/l. Estudos com dois ou mais grupos comparadores com a mesma população foram incluídos com apenas um comparador, sendo este escolhido de acordo com o tempo entre a refeição e o exercício ou com as características nutricionais das refeições que mais se assemelham aos demais estudos incluídos, visando maior padronização. Estudos com dois ou mais grupos intervenção também foram incluídos com apenas um grupo e escolhidos de acordo com características semelhantes aos demais estudos.

2.5 Avaliação do risco de viés

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluiu a adequada geração da sequência de randomização, sigilo da alocação, cegamento dos participantes e/ou terapeuta, cegamento dos avaliadores dos desfechos e descrição das perdas e exclusões, conforme proposto pela Cochrane. (HIGGINS, 2011). Apesar de serem critérios utilizados para qualificar estudos crônicos, os mesmos foram adaptados para avaliar os estudos incluídos na presente metanálise. Quando estas características eram descritas no documento publicado, considerou-se que os critérios foram atendidos e estes foram classificados como “baixo risco” e, caso contrário, como “alto risco”. Os estudos que não descreveram estes dados foram classificados como “risco não claro”. A descrição das perdas e exclusões foi considerada “baixo risco” quando o número de participantes analisados foi apresentado nas legendas dos gráficos e tabelas dos estudos. A avaliação da qualidade foi realizada de forma independente por dois revisores (A.F.V. e L.C.).

2.6 Análise dos dados

Os resultados foram apresentados como diferenças médias e diferenças dos deltas entre os tratamentos com intervalos de confiança de 95% (IC). Os cálculos foram realizados utilizando modelos de efeitos aleatórios. A heterogeneidade estatística dos efeitos de tratamento entre os estudos foi avaliada pelo teste Q de

Cochran e teste de inconsistência I^2 , em que se considerou que valores acima de 50% indicavam heterogeneidade alta. (HIGGINS et al., 2003). As metanálises compreenderam as comparações do exercício aeróbico realizado no estado de jejum *versus* no estado alimentado sobre a oxidação de gorduras durante o mesmo e as variações (expressas pelos valores dos deltas) da glicose, ácidos graxos livres e insulina do momento pré para o último minuto de exercício (pós). O valor de $\alpha \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Para as variáveis que apresentaram heterogeneidade alta, foram realizadas análises de sensibilidade de acordo com os seguintes critérios: tempo de duração do exercício, intensidade do exercício, sexo dos participantes, IMC dos participantes, nível de treinamento dos participantes, valores pré exercício de cada variável, tempo entre a refeição e o início do exercício e quantidade de carboidrato consumido na refeição pré exercício. Todas as análises foram realizadas utilizando o Review Manager versão 5.3 (Colaboração Cochrane).

3 RESULTADOS

3.1 Descrição dos estudos

De 10405 estudos identificados na busca às bases de dados, 23 preencheram os critérios de inclusão e mais quatro estudos foram adicionados com base na pesquisa das listas de referências dos estudos incluídos, totalizando 27 artigos. Destes, três estudos (BERGMAN; BROOKS, 1999; ISACCO et al., 2012; MONTAIN et al., 1991) foram incluídos duas vezes por terem atendido aos critérios de elegibilidade por dois grupos com diferentes populações, ressaltando que as referências “Bergman & Brooks, 1999a” e “Montain et al., 1991a” referem-se às populações compostas por homens treinados, “Bergman & Brooks, 1999b ” e “Montain et al., 1991b” às populações compostas por homens não treinados, “Isacco et al., 2012a” à população composta por mulheres que não faziam uso de pílula anticoncepcional e “Isacco et al., 2012b” à população composta por mulheres que faziam uso de pílula anticoncepcional. Sendo assim, 30 comparações foram utilizadas para a realização das metanálises. A figura 1 demonstra o fluxograma de estudos nesta revisão. Os estudos incluídos possuíam um total de 270 e 269 participantes nos grupos jejum e alimentado, respectivamente. Destes, 80% foram

realizados com amostras do sexo masculino, 13,3% do sexo feminino e 6,6% utilizaram homens e mulheres nas análises. A tabela 1 resume as características desses estudos.

Figura 1 - Fluxograma dos estudos incluídos

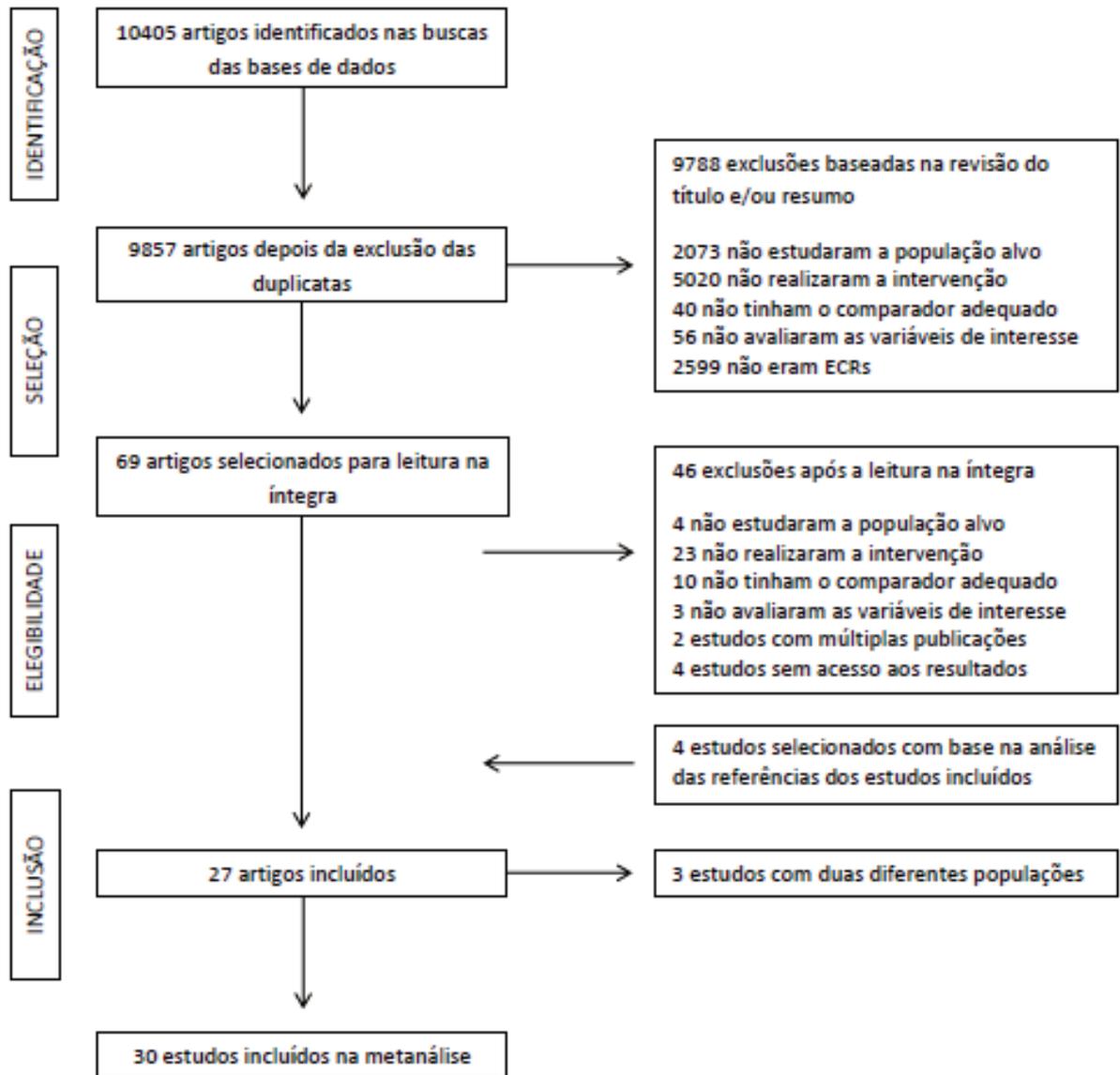


Tabela 1 - Características dos estudos incluídos

Estudo	Idade \pm DP (anos)	Sexo	Nível de treinamento	Duração do exercício (minutos)	Intensidade do exercício	Tempo entre refeição e exercício (minutos)	Quantidade de carboidratos da refeição pré exercício (g)
Aziz et al., 2010	27,3 \pm 7,2	Masculino	Fisicamente ativos	60	65%VO _{2max}	180 a 240	126,68
Bergman & Brooks, 1999a	25,1 \pm 4,76	Masculino	Fisicamente ativos	90	60%VO _{2pico}	180	119,62
Bergman & Brooks, 1999b	22,1 \pm 3,44	Masculino	Sedentários	120	40%VO _{2pico}	180	119,62
Bouhlef et al., 2006	19 \pm 2	Masculino	Fisicamente ativos	30	20, 30, 40, 50, 60% W _{max}	Não cita	Não cita
Coyle et al., 1985	25 \pm 5,03	Masculino	Fisicamente ativos	105	70%VO _{2max}	240	141,8
Coyle et al., 1997	22 \pm 4,9	Masculino	Fisicamente ativos	40	50%VO _{2max}	60 e 10	96,6
Dohm et al., 1986	28,7 \pm 3,9	Masculino	Fisicamente ativos	90 ou até exaustão (aproximadamente 80)	70-75% VO _{2max}	120 a 240	47
Farah & Gill, 2012	28,1 \pm 10,7	Masculino	Sedentários	60	50%VO _{2max}	30	56,47
Gonzalez et al., 2013	23,2 \pm 4,3	Masculino	Fisicamente ativos	59	61,1%VO _{2pico}	120	66,6
Guéye et al., 2003	22,5 \pm 1,7	Masculino	Fisicamente ativos	60	75%FC _{max}	Não cita	Não cita
Horowitz et al., 1997	26,5 \pm 9,31	Masculino	Fisicamente ativos	60	44%VO _{2pico}	60	60
Isacco et al., 2012a	22,9 \pm 3,57	Feminino	Sedentários	45	65%VO _{2max}	180	72,25
Isacco et al., 2012b	21,18 \pm 1,89	Feminino	Sedentários	45	65%VO _{2max}	180	73,37
Kirwan et al., 2001a	22 \pm 2,45	Masculino	Fisicamente ativos	Até exaustão (120)	60%VO _{2pico}	45	75
Kirwan et al., 2001b	24 \pm 4,9	Feminino	Fisicamente ativos	Até exaustão (120)	60%VO _{2pico}	45	75
Little et al., 2009	23,3 \pm 3,8	Masculino	Fisicamente ativos	90 (45)	V _{max}	180	85,99
Little et al., 2010	22,8 \pm 3,2	Masculino	Fisicamente ativos	105	V _{max}	120	Não cita (1,5g/kg)

Continuação

Massicotte et al., 1990	24,8±6,93 (jejum) 22,1±5,81 (alimentado)	Masculino	Fisicamente ativos	120 (60)	52%VO _{2max}	180	50
Maughan & Gleeson, 1988	34±8,94	Masculino	Fisicamente ativos	Até exaustão (90)	70%VO _{2max}	45	69,8
Montain et al., 1991a	Não cita	Masculino	Fisicamente ativos	30	70%VO _{2pico}	120	131,6
Montain et al., 1991b	Não cita	Masculino	Fisicamente ativos	30	70%VO _{2pico}	120	154,6
Paul et al., 1996	24,9±3,4	Misto	Fisicamente ativos	90	60%VO _{2pico}	90	32,45
Ramos-Jiménez et al., 2014	22,5±3,75	Misto	Fisicamente ativos	8 a 15	98%FC _{max}	70	Não cita (60% VET da refeição)
Satabin et al., 1987	25,2±17,7	Masculino	Fisicamente ativos	110	60%VO _{2max}	60	100
Schabort et al., 1999	26±7,94	Masculino	Fisicamente ativos	105	70%VO _{2max}	180	100
Shin et al., 2013	23,3±2,55	Masculino	Fisicamente ativos	60	50%VO _{2max}	30	66,4
Whitley et al., 1998	21±10,82	Masculino	Fisicamente ativos	90	70%VO _{2max}	240	215
Willcutts et al., 1988	23,7±2,4	Feminino	Fisicamente ativos	30 (23)	62%VO _{2max}	90	109,27
Wu et al., 2003	26,8±3,3	Masculino	Fisicamente ativos	60	65%VO _{2max}	180	141
Ziogas & Thomas, 1998	27,4±3,8	Masculino	Fisicamente ativos	60	60%VO _{2max}	180	111,51

Legenda - Duração do exercício: Tempo total de duração do exercício avaliado no estudo (tempo pós exercício extraído).

Dentre os estudos excluídos, um deles não foi possível acessar o documento na íntegra (DRENICK et al., 1977) e outros três se encaixavam em todos os critérios de elegibilidade porém não foram utilizados pelos seguintes motivos: indisponibilidade dos resultados (BORER et al., 2005), apresentação das médias (SHIMADA et al., 2013) e desvios padrões (ERDMANN; THOLL; SCHUSDZIARRA,

2010) graficamente, sem retorno de contato do autor e impossibilidade de extração pelo programa “Digitizelt”.

Dentre os incluídos, foi necessário excluir certas variáveis de alguns estudos por não apresentarem as médias absolutas, como no caso da oxidação de gorduras durante o exercício (COYLE et al., 1997; HOROWITZ et al., 1997; LITTLE et al., 2009; SCHABORT et al., 1999; SHIN et al., 2013), e pela impossibilidade de extração dos valores dos desvios padrões das variáveis avaliadas: insulina (FARAH; GILL, 2013; MAUGHAN; GLEESON, 1988; PAUL et al., 1996; SATABIN et al., 1987), glicose (MAUGHAN; GLEESON, 1988; PAUL et al., 1996; WHITLEY et al., 1998) e ácidos graxos livres (MAUGHAN; GLEESON, 1988; MONTAIN et al., 1991). Todos estes dados foram solicitados aos autores e os mesmos não foram disponibilizados.

3.2 Risco de viés

Dos estudos incluídos, 80% apresentaram geração de sequência de randomização adequada, 6,6% relataram ocultação de alocação, 20% haviam cegado os participantes e/ou terapeuta, 6,6% haviam cegado os avaliadores dos desfechos e 66,6% descreveram perdas de seguimento e exclusões (Figuras 2 e 3).

Figura 2 - Risco de viés dos estudos incluídos

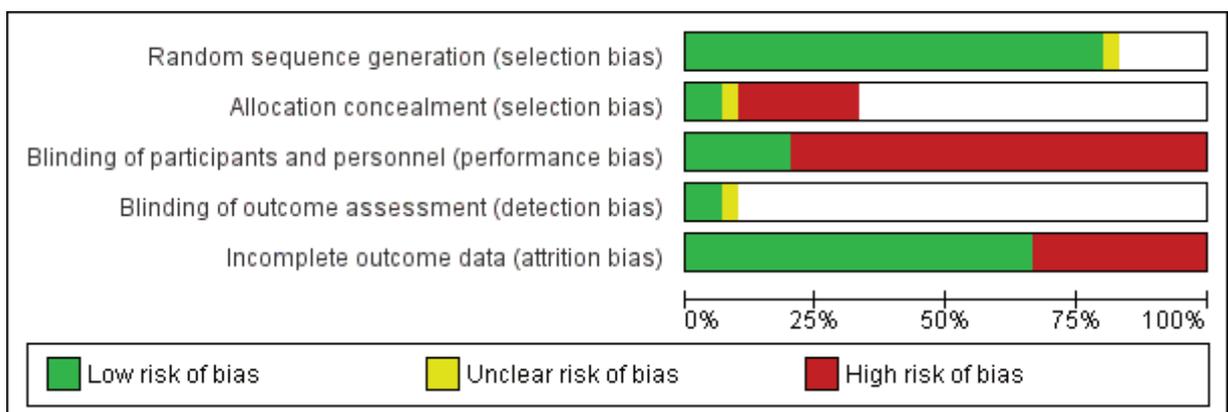


Figura 3 - Sumário do risco de viés dos estudos incluídos

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)
Aziz et al., 2010	?	?	-	?	+
Bergman & Brooks., 1999a	+		-		-
Bergman & Brooks., 1999b	+		-		-
Bouhlei et al., 2006			-		-
Coyle et al., 1985	+		-		+
Coyle et al., 1997	+		-		+
Dohm et al., 1986		-	-		+
Farah & Gill., 2013	+		-		+
Gonzalez et al., 2013	+		-		+
Guéye et al., 2003		-	-		-
Horowitz et al., 1997			-		+
Isacco et al., 2012a	+		-		-
Isacco et al., 2012b	+		-		-
Kirwan et al., 2001a	+		+		+
Kirwan et al., 2001b	+		+		+
Little et al., 2009	+		+	+	-
Little et al., 2010	+		+	+	+
Massicotte et al., 1990	+		-		-
Maughan & Gleeson., 1988	+	+	+		-
Montain et al., 1991a	+	-	-		+
Montain et al., 1991b	+	-	-		+
Paul et al., 1996		-	+		+
Ramos-Jiménez et al., 2014	+		-		+
Satabin et al., 1987	+		-		+
Schabert et al., 1999	+		-		+
Shin et al., 2013	+	+	-		+
Whitley et al., 1998	+	-	-		+
Willcutts et al., 1988	+		-		-
Wu et al., 2003	+		-		+
Ziogas & Thomas., 1998	+	-	-		+

3.3 Efeitos das intervenções

3.3.1 Oxidação de gorduras

Dados de onze estudos (BERGMAN; BROOKS, 1999; FARAH; GILL, 2013; GONZALEZ et al., 2013; ISACCO et al., 2012; LITTLE et al., 2010; MASSICOTTE et al., 1990; MAUGHAN; GLEESON, 1988; PAUL et al., 1996; WHITLEY et al., 1998; WILLCUTTS et al., 1988; WU et al., 2003) foram disponibilizados totalizando 117 indivíduos avaliados (Figura 4). O exercício aeróbico realizado no estado de jejum está associado a um aumento significativo na oxidação de gorduras durante o exercício quando comparado ao estado alimentado (4,59g; IC 95%: 2,52 a 6,66; I²: 39%). Ou seja, quando o exercício aeróbico é realizado no estado de jejum, ocorre um aumento de aproximadamente 4,59g na oxidação de gorduras, quando comparado à execução do mesmo exercício realizado no estado alimentado com refeições que contenham carboidratos.

3.3.2 Ácidos graxos livres

Dados de dezesseis estudos (COYLE et al., 1985, 1997; DOHM et al., 1986; GONZALEZ et al., 2013; HOROWITZ et al., 1997; ISACCO et al., 2012; KIRWAN et al., 2001a,b; LITTLE et al., 2010; MASSICOTTE et al., 1990; PAUL et al., 1996; SATABIN et al., 1987; SCHABORT et al., 1999; SHIN et al., 2013; WHITLEY et al., 1998; WU et al., 2003) foram disponibilizados totalizando 144 indivíduos avaliados (Figura 5), considerando que apenas um dos estudos não utilizou a mesma amostra para as duas intervenções (SCHABORT et al., 1999). O delta dos ácidos graxos livres do momento pré para o momento pós exercício não demonstrou ser significativamente diferente quando o mesmo é realizado no estado de jejum ou estado alimentado (-0,00mmol/l; IC 95%: -0,07 a 0,06; I²: 90%).

Devido à alta heterogeneidade ($p < 0,00001$) encontrada na análise desta variável, foram realizadas análises de sensibilidade e da mesma forma encontrou-se heterogeneidade significativa para a maioria das análises, de acordo com os critérios: tempo de duração do exercício (igual ou inferior a 60 minutos: I²: 93%; $p < 0,00001$; superior a 60 minutos: I²: 83%; $p < 0,00001$), intensidade do exercício (inferior a 70%VO_{2max}: I²: 92%; $p < 0,00001$; igual ou superior a 70%VO_{2max}: I²: 74%;

$p = 0,004$), sexo dos participantes (masculino: $I^2: 90\%$; $p < 0,00001$; feminino: $I^2: 90\%$; $p < 0,00001$), IMC dos participantes (inferior a 25kg/m^2 : $I^2: 90\%$; $p < 0,00001$; superior a 25kg/m^2 : $I^2: 0\%$; $p = 0,76$), nível de treinamento dos participantes (fisicamente ativos: $I^2: 90\%$; $p < 0,00001$; sedentários: $I^2: 0\%$; $p = 0,65$), valores pré exercício no jejum (inferior a 1mmol/l : $I^2: 90\%$; $p < 0,00001$), tempo entre a refeição e o início do exercício (inferior a 100 minutos: $I^2: 85\%$; $p < 0,00001$; superior a 100 minutos: $I^2: 82\%$; $p < 0,00001$) e quantidade de carboidrato consumido na refeição pré exercício (inferior a 100g: $I^2: 87\%$; $p < 0,00001$; igual ou superior a 100g: $I^2: 90\%$; $p < 0,00001$). A análise de sensibilidade referente ao critério “valores pré exercício no jejum superior a 1mmol/l ” não foi realizada pois apenas um estudo apresentou esta característica. Os critérios “IMC superior a 25kg/m^2 ” e “sedentários” não apresentaram heterogeneidade significativa, porém a análise de sensibilidade para os mesmos foi realizada com apenas dois estudos cada. Em razão da manutenção da alta heterogeneidade e/ou baixo número de estudos, os dados apresentados graficamente são referentes à análise geral (desconsiderando as análises de sensibilidade).

3.3.3 Glicose

Dados de vinte e dois estudos (AZIZ et al., 2010; BOUHLEL et al., 2006; COYLE et al., 1985, 1997; DOHM et al., 1986; FARAH; GILL, 2013; GONZALEZ et al., 2013; GUÉYE et al., 2003; HOROWITZ et al., 1997; ISACCO et al., 2012; KIRWAN et al., 2001a,b; LITTLE et al., 2009, 2010; MASSICOTTE et al., 1990; MONTAIN et al., 1991; RAMOS-JIMÉNEZ et al., 2014; SATABIN et al., 1987; SCHABORT et al., 1999; SHIN et al., 2013; WU et al., 2003; ZIOGAS; THOMAS, 1998) foram disponibilizados totalizando 226 indivíduos avaliados (Figura 6), considerando que apenas um dos estudos não utilizou a mesma amostra para as duas intervenções (SCHABORT et al., 1999). A glicose foi associada a uma variação significativamente maior do momento pré para o momento pós exercício quando o mesmo é realizado no estado alimentado, quando comparado com o estado de jejum ($0,60\text{mmol/l}$; IC 95%: 0,23 a 0,97; $I^2: 97\%$).

Devido à alta heterogeneidade ($p = 0,001$) encontrada também nesta variável, foram realizadas análises de sensibilidade e novamente encontrou-se heterogeneidade significativa para a maioria das análises, de acordo com os

critérios: tempo de duração do exercício (igual ou inferior a 60 minutos: I^2 : 95%; $p < 0,00001$; superior a 60 minutos: I^2 : 99%; $p < 0,00001$), intensidade do exercício (inferior a $70\%VO_{2max}$: I^2 : 98%; $p < 0,00001$; igual ou superior a $70\%VO_{2max}$: I^2 : 80%; $p < 0,00001$), sexo dos participantes (masculino: I^2 : 95%; $p < 0,00001$; feminino: I^2 : 99%; $p < 0,00001$), IMC dos participantes (inferior a $25kg/m^2$: I^2 : 99%; $p < 0,00001$; superior a $25kg/m^2$: I^2 : 82%; $p = 0,0008$), nível de treinamento dos participantes (fisicamente ativos: I^2 : 97%; $p < 0,00001$; sedentários: I^2 : 16%; $p = 0,30$), valores pré exercício no jejum (inferior a $5mmol/l$: I^2 : 95%; $p < 0,00001$; superior a $5mmol/l$: I^2 : 99%; $p < 0,00001$), tempo entre a refeição e o início do exercício (inferior a 100 minutos: I^2 : 98%; $p < 0,00001$; superior a 100 minutos: I^2 : 69%; $p < 0,0001$) e quantidade de carboidrato consumido na refeição pré exercício (inferior a 100g: I^2 : 98%; $p < 0,00001$; igual ou superior a 100g: I^2 : 44%; $p = 0,08$). O critério “sedentários” não apresentou heterogeneidade significativa, porém a análise de sensibilidade para o mesmo foi realizada com apenas dois estudos. Por outro lado, o critério “quantidade de carboidrato consumido na refeição pré exercício igual ou superior a 100g” foi analisado com oito intervenções ($n = 66$), e também não apresentou heterogeneidade significativa. No entanto, demonstrou, neste caso, que o exercício quando realizado no estado de jejum, não parece ser significativamente diferente quando realizado no estado alimentado em relação ao delta da glicose ($p = 0,91$). Em razão da manutenção da alta heterogeneidade e/ou baixo número de estudos, os dados apresentados graficamente são referentes à análise geral (desconsiderando as análises de sensibilidade). Os resultados mais detalhados referentes à análise de sensibilidade realizada para esta variável, relativa ao critério “quantidade de carboidrato consumido na refeição pré exercício igual ou superior a 100g”, podem ser disponibilizados mediante solicitação.

3.3.4 Insulina

Dados de quinze estudos (COYLE et al., 1985, 1997; DOHM et al., 1986; GONZALEZ et al., 2013; HOROWITZ et al., 1997; ISACCO et al., 2012; KIRWAN et al., 2001a,b; LITTLE et al., 2010; MASSICOTTE et al., 1990; MONTAIN et al., 1991; SCHABORT et al., 1999; SHIN et al., 2013; WHITLEY et al., 1998; WU et al., 2003) foram disponibilizados totalizando 140 indivíduos avaliados (Figura 7), considerando que apenas um dos estudos não utilizou a mesma amostra para as duas

intervenções (SCHABORT et al., 1999). O exercício realizado no estado alimentado foi associado a uma variação significativamente maior nas concentrações de insulina, quando comparado com o estado de jejum (102,17pmol/l; IC 95%: 71,51 a 132,84; I²: 94%).

Devido à alta heterogeneidade ($p < 0,00001$), da mesma forma obtida nas demais variáveis sanguíneas, foram realizadas análises de sensibilidade, e encontrou-se heterogeneidade significativa para a maioria das comparações, de acordo com os critérios: tempo de duração do exercício (igual ou inferior a 60 minutos: I²: 82%; $p < 0,00001$; superior a 60 minutos: I²: 95%; $p < 0,00001$), intensidade do exercício (inferior a 70%VO_{2max}: I²: 91%; $p < 0,00001$; igual ou superior a 70%VO_{2max}: I²: 89%; $p < 0,00001$), sexo dos participantes (masculino: I²: 93%; $p < 0,00001$; feminino: I²: 96%; $p < 0,00001$), IMC dos participantes (inferior a 25kg/m²: I²: 90%; $p < 0,00001$; superior a 25kg/m²: I²: 98%; $p < 0,00001$), nível de treinamento dos participantes (fisicamente ativos: I²: 95%; $p < 0,00001$; sedentários: I²: 0%; $p = 0,39$), valores pré exercício no estado alimentado (inferior a 200pmol/l: I²: 92%; $p < 0,00001$; superior a 200pmol/l: I²: 83%; $p < 0,00001$), tempo entre a refeição e o início do exercício (inferior a 100 minutos: I²: 95%; $p < 0,00001$; superior a 100 minutos: I²: 91%; $p < 0,00001$) e quantidade de carboidrato consumido na refeição pré exercício (inferior a 100g: I²: 91%; $p < 0,00001$; igual ou superior a 100g: I²: 92%; $p < 0,00001$). O critério “sedentários” não apresentou heterogeneidade significativa, porém a análise de sensibilidade para o mesmo foi realizada com apenas duas intervenções. Em razão da manutenção da alta heterogeneidade e/ou baixo número de estudos, os dados apresentados graficamente são referentes à análise geral (desconsiderando as análises de sensibilidade).

Figura 4 - Oxidação de gorduras durante o exercício realizado no estado de jejum *versus* no estado alimentado

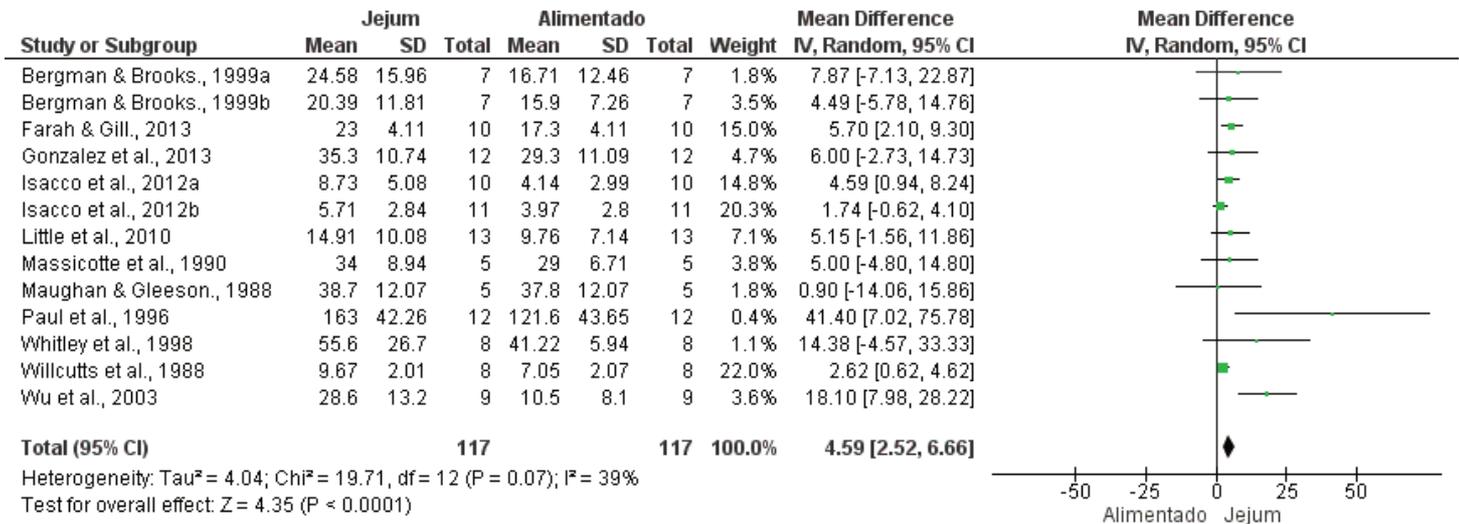


Figura 5 - Delta das concentrações de ácidos graxos livres relativas ao exercício realizado no estado de jejum *versus* no estado alimentado

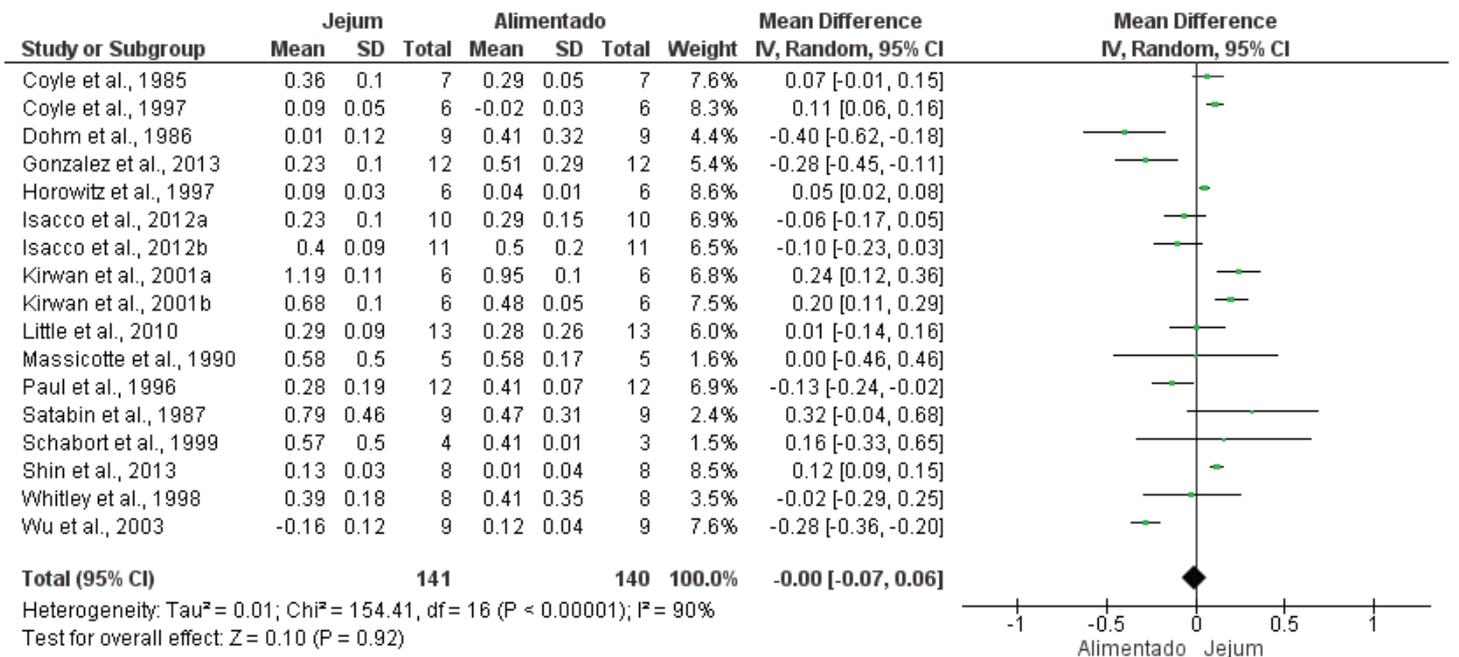


Figura 6 - Delta das concentrações de glicose relativas ao exercício realizado no estado de jejum *versus* no estado alimentado

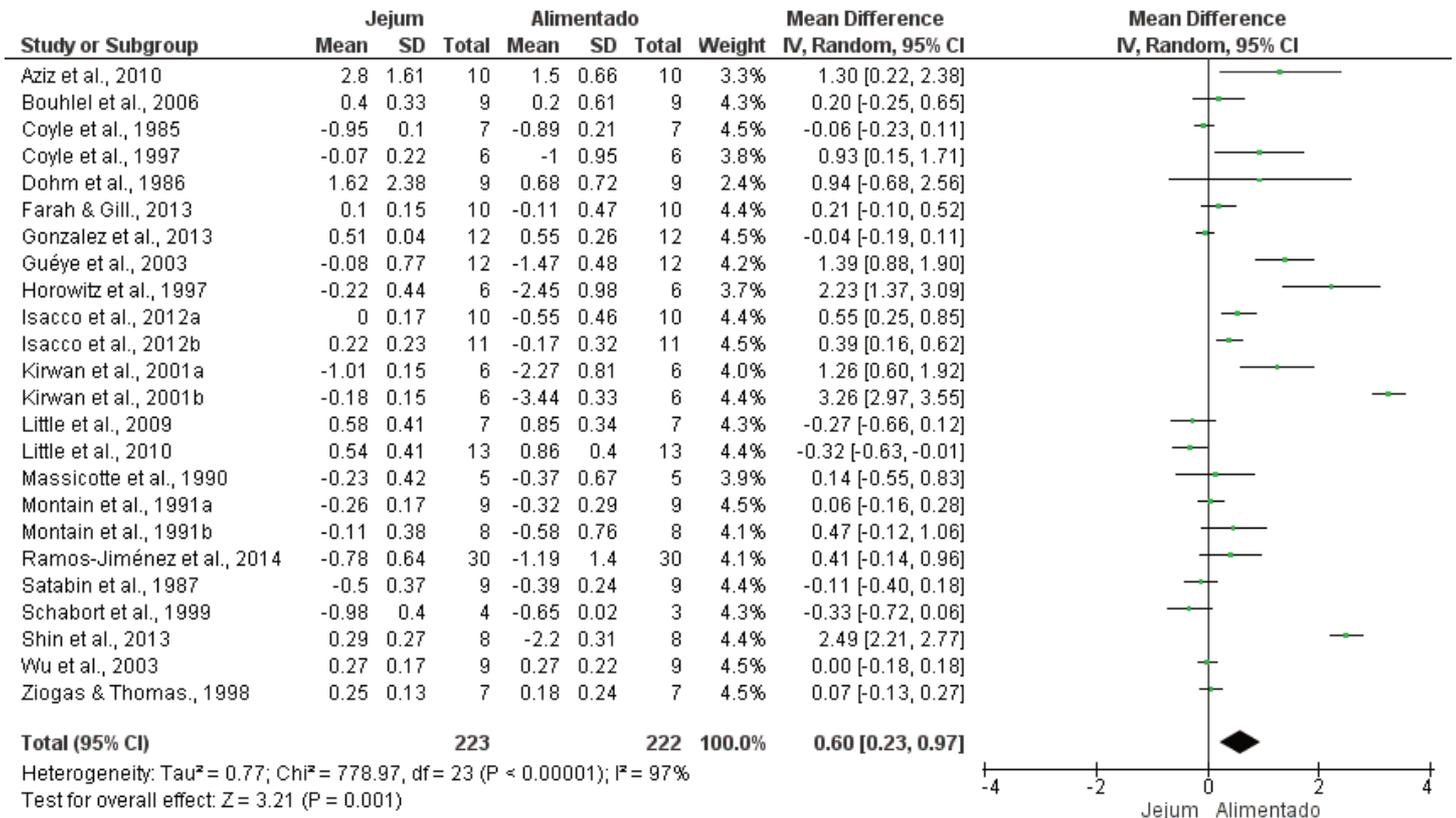
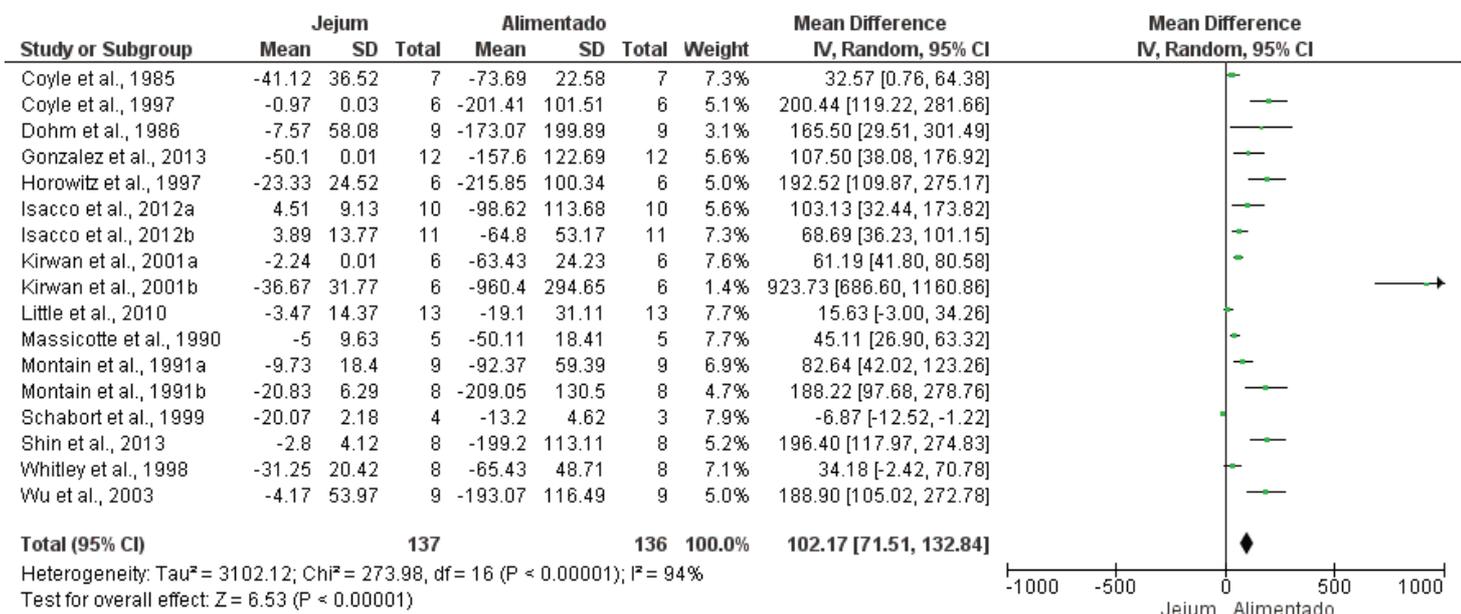


Figura 7 - Delta das concentrações de insulina relativas ao exercício realizado no estado de jejum *versus* no estado alimentado



4 DISCUSSÃO

O maior achado desta revisão sistemática com metanálise foi que o exercício aeróbico realizado no estado de jejum está associado a um aumento significativo de 4,59g na oxidação de gorduras durante sua realização. Além disso, não há diferença na variação das concentrações de ácidos graxos livres entre as intervenções. No entanto, quando o exercício é realizado no estado alimentando, o mesmo induz maior variação nas concentrações de glicose e insulina.

Carboidratos e gorduras são as mais importantes fontes de combustível durante o repouso e o exercício. (JEUKENDRUP, 2003). De modo geral, a atividade lipolítica do tecido adiposo é regulada pelo equilíbrio entre os hormônios estimulantes, como as catecolaminas, e aqueles que inibem a enzima responsável pela lipólise (lipase hormônio sensível), em especial a insulina. (HOROWITZ; KLEIN, 2000). Em virtude de uma maior exigência energética muscular e uma aumentada disponibilidade de ácidos graxos (HOROWITZ; KLEIN, 2000), mediada pelo maior estímulo adrenérgico (ARNER et al., 1990; HALL et al., 1987), o exercício por si só é capaz de aumentar a oxidação de gorduras quando comparado ao estado de repouso. (KROGH; LINDHARD, 1920).

Uma das respostas primárias ao jejum é a mobilização de uma parte das reservas de triglicerídeos contidos no tecido adiposo, levando a um aumento nas concentrações de ácidos graxos livres circulantes no plasma e conseqüentemente uma maior disponibilidade desta fonte de combustível para os músculos. (CAHILL et al., 1966). Estes fundamentos podem explicar os achados do presente estudo, sugerindo que, quando o exercício é realizado no estado de jejum, a atividade lipolítica encontra-se ainda mais aumentada devido à atuação dos hormônios estimulantes da lipólise e limitada ação da insulina. Por outro lado, o aumento das concentrações plasmáticas de ácidos graxos livres durante o exercício é atenuada com a ingestão de carboidratos antes da realização do mesmo, por meio da inibição da lipólise mediada pela insulina. (HOROWITZ et al., 1997). Sugere-se também que o aumento das concentrações de insulina pode inibir diretamente a transferência de gorduras através da membrana celular muscular e/ou membranas mitocondriais. (SPRIET, 2014). Sendo assim, em conseqüência da menor disponibilidade de ácidos graxos livres e também pela inibição da oxidação de lipídeos intramuscular, a

oxidação de gorduras durante o exercício realizado no estado alimentado é reduzida. (COYLE et al., 1997).

Além da dieta, a contribuição dos substratos energéticos para a realização do exercício depende de outros fatores, incluindo intensidade, duração e nível de treinamento. (JEUKENDRUP, 2003). A oxidação de gorduras tende a ser maior, quando comparada à utilização de carboidratos como substrato, em intensidades baixas a moderadas, no máximo até 60-65%VO_{2max}, porém possui propensão de diminuir em intensidades acima de 75%VO_{2max}. (ACHTEN; JEUKENDRUP, 2003; VAN LOON et al., 2001). Estes dados corroboram os achados do presente estudo, no qual a maioria das intervenções incluídas na metanálise relativa à oxidação de gorduras durante o exercício foram realizadas com intensidades entre 40-65%VO_{2max} (BERGMAN; BROOKS, 1999; FARAH; GILL, 2013; GONZALEZ et al., 2013; ISACCO et al., 2012; MASSICOTTE et al., 1990; PAUL et al., 1996; WILLCUTTS et al., 1988; WU et al., 2003) e as demais, dentre aquelas cujos valores exatos foram informados no relatório publicado, não passaram de 70%VO_{2max} (MAUGHAN; GLEESON, 1988; WHITLEY et al., 1998). Sobre a duração do exercício, os estudos incluídos foram avaliados até 120 minutos, e sugere-se que, após 2 horas de exercício, os padrões de utilização dos substratos tornam-se semelhantes entre o estado de jejum e alimentado. (COYLE et al., 1985). Ou seja, pode ocorrer um aumento na oxidação de gorduras também no estado alimentado em certo tempo de duração e este evento pode ser causado por uma redução das reservas de glicogênio muscular que ocorre nas fases avançadas do exercício prolongado. (JEUKENDRUP, 2003). Além disso, a maioria dos estudos incluídos foi realizada com indivíduos fisicamente ativos (BERGMAN; BROOKS, 1999; GONZALEZ et al., 2013; LITTLE et al., 2010; MASSICOTTE et al., 1990; MAUGHAN; GLEESON, 1988; PAUL et al., 1996; WHITLEY et al., 1998; WILLCUTTS et al., 1988; WU et al., 2003) e a literatura indica que a oxidação de gorduras durante o exercício submáximo é aprimorada com o treinamento físico aeróbico. (HENRIKSSON, 1977; JANSSON; KAIJSER, 1987).

Conforme descrito anteriormente, está bem estabelecido na literatura que as concentrações de ácidos graxos livres plasmáticas são maiores no estado de jejum quando comparado com o estado alimentado (JEUKENDRUP, 2003; SAHLIN; HARRIS, 2008; SPRIET; WATT, 2003), porém a magnitude de variação, do momento pré para o pós, proporcionada pelo exercício aeróbico parece não ter

diferença entre as duas condições, conforme foi encontrado no presente estudo. De modo geral, durante os primeiros 15 minutos de exercício as concentrações plasmáticas de ácidos graxos livres geralmente diminuem, pois a taxa de utilização pelo músculo excede a taxa de liberação pela lipólise. Porém, após este período, a taxa de liberação torna-se maior do que a utilização muscular e, então, as concentrações de ácidos graxos no plasma aumentam novamente. (JEUKENDRUP, 2003). Com base nos resultados apresentados na presente metanálise, este evento parece ocorrer da mesma forma no estado de jejum e no alimentado.

Diferentemente do delta dos ácidos graxos livres, que não apresentou diferença significativa entre as comparações, o presente estudo demonstrou que a variação das concentrações de glicose e insulina do momento pré para o pós exercício foi significativamente maior no estado alimentado. Uma possível explicação para este resultado em relação à insulina seria que a ingestão de carboidratos antes do exercício é capaz de resultar em um considerável aumento nas concentrações de insulina (HARGREAVES; HAWLEY; JEUKENDRUP, 2004), podendo permanecer ainda elevada por volta de 3 horas após a refeição (ISACCO et al., 2012), e tende a ir retornando aos valores basais na medida em que o exercício é realizado. (COYLE et al., 1985; GONZALEZ et al., 2013). Neste caso, vale ressaltar que grande parte dos estudos utilizados para a realização da metanálise ofereceu a refeição pré exercício com até 180 minutos de antecedência (COYLE et al., 1997; GONZALEZ et al., 2013; HOROWITZ et al., 1997; ISACCO et al., 2012; KIRWAN et al., 2001a,b; LITTLE et al., 2010; MASSICOTTE et al., 1990; MONTAIN et al., 1991; SCHABORT et al., 1999; SHIN et al., 2013; WU et al., 2003), portanto é provável que as concentrações insulínicas ainda permanecessem elevadas no início das intervenções realizadas no estado alimentado e as mesmas foram decrescendo no decorrer do exercício.

Quanto à glicose, a maior variação gerada pelo exercício realizado no estado alimentado pode ser atribuída ao aumento das concentrações de glicose no plasma, devido à ingestão de carboidratos antes do exercício e posterior queda da mesma, por consequência dos combinados efeitos da hiperinsulinemia e da captação de glicose para utilização como substrato energético para atividade contrátil muscular. (FEBBRAIO et al., 2000a,b; MARMY-CONUS et al., 1996). Por outro lado, o jejum é capaz de causar um aumento na liberação de glicerol, devido a hidrólise das moléculas de triglicérides das células adiposas, sendo este um precursor valioso

para a gliconeogênese hepática, contribuindo para a disponibilidade de glicose. (MAUGHAN; FALLAH; COYLE, 2010). Sendo assim, estas informações podem explicar as menores oscilações nas concentrações da glicose no estado de jejum e a maior variação no estado alimentado. Quando a análise de sensibilidade foi realizada para esta variável, de acordo com o critério “quantidade de carboidrato consumido na refeição pré exercício igual ou superior a 100g”, a metanálise não apontou uma diferença significativa na variação da glicose entre o estado de jejum e estado alimentado. Uma possível hipótese para este comportamento seria que a ingestão de refeições ricas em carboidratos pode aumentar a disponibilidade de glicose durante o exercício. (CHRYSSANTHOPOULOS et al., 1994; HARGREAVES; HAWLEY; JEUKENDRUP, 2004).

A presente revisão sistemática com metanálise foi realizada com o máximo rigor metodológico possível, porém algumas limitações merecem ser destacadas. Primeiramente, a inclusão de diferentes intensidades e durações de exercícios, sexos, tempos entre as refeições e os exercícios, tipos de refeições, qualidades e quantidades de carboidratos. Apesar das diferenças metodológicas entre os estudos incluídos, buscou-se ao máximo uma padronização dos dados examinados. Pelo fato de diversos artigos antigos terem sido incluídos neste estudo, notaram-se certas limitações metodológicas e falhas nas apresentações dos dados. Ressalta-se, principalmente, a grande quantidade de ECRs com resultados apresentados apenas através de gráficos e a falta de fornecimento destes dados (médias e desvios padrões) pelos autores dificultou a precisão da extração. Além disso, uma alta heterogeneidade foi identificada nas metanálises relativas às variáveis sanguíneas, sendo necessária cautela na interpretação destes resultados.

É importante ressaltar que, embora os nossos resultados tenham demonstrado uma maior oxidação de gorduras durante o exercício realizado no estado de jejum, é necessário ter cuidado com a prescrição desta estratégia na prática, pois esta metanálise foi realizada apenas com estudos de caráter agudo. Os atuais achados não devem ser extrapolados para condições crônicas com o objetivo de redução da gordura corporal, sem que se tenham evidências de sua efetividade e segurança.

5 CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática com metanálise sugere que o exercício aeróbico realizado no estado de jejum está associado com maior oxidação de gorduras, quando comparado com o estado alimentado com refeições que contenham carboidratos. Apesar da alta heterogeneidade dos dados, parece não haver diferença entre exercitar-se em jejum ou alimentado em relação à variação das concentrações de ácidos graxos livres do momento pré para o pós exercício, enquanto esta variação demonstrou ser maior no estado alimentado em relação às concentrações de glicose e insulina. No entanto, futuras metanálises e ECRs, inclusive de caráter crônico, são necessários para confirmar estes achados e para identificar seus reais benefícios ou consequências para a saúde a longo prazo.

Effect of exercise performed in fasted state on fat and carbohydrate metabolism in adults: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials

Abstract: This study aimed to systematically review the effect of aerobic exercise performed in fasted state on fat and carbohydrate metabolism in adults. Searches were conducted using databases as PubMed, Scopus and Cochrane and references from selected studies. Randomized clinical trials that compared the metabolic effects of aerobic exercise performed in fasted versus fed state were accepted. The evaluated outcomes were fat oxidation during the exercise and insulin, glucose and free fatty acids concentrations before and immediately after the exercise. Two independent reviewers extracted the data. The results were presented as average differences and delta differences between treatments with confidence interval of 95%. From 10405 identified articles, 30 studies with the total amount of 273 participants were included. There was a significant increase of fat oxidation during the exercise performed in fasted state when compared with fed state. The delta from free fatty acids concentrations wasn't significantly different between the interventions, but the deltas from glucose and insulin concentrations were significantly higher in exercise performed in fed state. It has been concluded that aerobic exercise performed in fasted state is associated with higher fat oxidation when compared to the fed state. Besides, the free fatty acids concentrations variation from the beginning to the end of

the exercise doesn't seem different between the interventions. However, this variation, when related glucose and insulin concentrations, is higher in the fed state.

Key words: Fast. Exercise. Substrate. Review.

REFERÊNCIAS

ACHTEN, J.; JEUKENDRUP, A. E. Maximal fat oxidation during exercise in trained men. **Int J Sports Med**, v. 24, p. 603-608, 2003.

ACHTEN, J.; JEUKENDRUP, A. E. Optimizing fat oxidation through exercise and diet. **Nutr**, v. 20, p. 716-727, 2004.

AHLBORG, G.; BJORKMAN, O. Carbohydrate utilization by exercising muscle following pre-exercise glucose ingestion. **Clin Physiol**, v. 7, n. 3, p. 181-195, 1987.

ARNER, P. et al. Adrenergic regulation of lipolysis in situ at rest and during exercise. **J Clin Invest**, v. 85, p. 893-898, 1990.

AZIZ, A. R. et al. Effects of Ramadan fasting on 60 min of endurance running performance in moderately trained men. **Br J Sports Med**, v. 44, p. 516-521, 2010.

BENNARD, P.; DOUCET, E. Acute effects of exercise timing and breakfast meal glycemic index on exercise-induced fat oxidation. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 31, p. 502-511, 2006.

BERGMAN, B. C.; BROOKS, G. A. Respiratory gas-exchange ratios during graded exercise in fed and fasted trained and untrained men. **J Appl Physiol**, v. 86, n. 2, p. 479-487, 1999.

BORER, K. T. et al. Exercise energy expenditure is not consciously detected due to oro-gastric, not metabolic, basis of hunger sensation. **Appetite**, v. 45, n. 2, p. 177-181, 2005.

BOUHLEL, E. et al. Effect of Ramadan fasting on fuel oxidation during exercise in trained male rugby players. **Diabetes Metab**, v. 32, p. 617-624, 2006.

CAHILL, G. F. JR. Fuel metabolism in starvation. **Annu Rev Nutr**, v. 26, p. 1-22, 2006.

CAHILL, G. F. JR et al. Hormone-fuel interrelationships during fasting. **J Clin Invest**, v. 45, p. 751-769, 1966.

CHRYSSANTHOPOULOS, C. et al. Comparison between carbohydrate feedings before and during exercise on running performance during a 30-km treadmill time trial. **Int J Sports Med**, v. 4, p. 374-386, 1994.

CIVITARESE, A. E. et al. Glucose ingestion during exercise blunts exercise-induced gene expression of skeletal muscle fat oxidative genes. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 289, n. 6, p. E1023-E1029, 2005.

COYLE, E. F. et al. Substrate usage during prolonged exercise following a preexercise meal. **J Appl Physiol**, v. 59, p. 429-433, 1985.

COYLE, E. F. et al. Fatty acid oxidation is directly regulated by carbohydrate metabolism during exercise. **Am J Physiol**, v. 273, n. 2, p. E268-E275, 1997.

DOHM, G. L. et al. Metabolic responses to exercise after fasting. **J Appl Physiol**, v. 61, n. 4, p. 1363-1368, 1986.

DONNELLY, J. E. et al. American college of sports medicine position stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. **Med Sci Sports Exerc**, v. 41, n. 2, p. 459-471, 2009.

DRENICK, E. J. et al. The effect of exercise on substrates and hormones during prolonged fasting. **Int J Obes**, v. 1, n. 1, p. 49-61, 1977.

ERDMANN, J.; THOLL, S.; SCHUSDZIARRA, V. Effect of carbohydrate- and protein-rich meals on exercise-induced activation of lipolysis in obese subjects. **Horm Metab Res**, v. 42, p. 290-294, 2010.

FARAH, N. M. F.; GILL, J. M. R. Effects of exercise before or after meal ingestion on fat balance and postprandial metabolism in overweight men. **Br J Nutr**, v. 109, n. 12, p. 2297-2307, 2013.

FEBBRAIO, M.; STEWART, K. Carbohydrate feeding before prolonged exercise: effect of glycemic index on muscle glycogenolysis. **J Appl Physiol**, v. 81, p. 1115-1120, 1996.

FEBBRAIO, M. A. et al. Effects of carbohydrate ingestion before and during exercise on glucose kinetics and performance. **J Appl Physiol**, v. 89, n. 6, p. 2220-2226, 2000a.

FEBBRAIO, M. A. et al. Preexercise carbohydrate ingestion, glucose kinetics, and muscle glycogen use: effect of the glycemic index. **J Appl Physiol**, v. 89, p. 1845-1851, 2000b.

FIELDING, R. et al. Effects of pre-exercise carbohydrate feedings on muscle glycogen use during exercise in well-trained runners. **Eur J Appl Physiol**, v. 56, n. 2, p. 225-229, 1987.

GILLEN, J. B. et al. Interval training in the fed or fasted state improves body composition and muscle oxidative capacity in overweight women. **Obesity (Silver Spring)**, v. 21, n. 11, p. 2249-2255, 2013.

GLEESON, M.; MAUGHAN, R.; GREENHAFF, P. Comparison of the effects of pre-exercise feedings of glucose, glycerol and placebo on endurance and fuel homeostasis. **Eur J Appl Physiol**, v. 55, n. 6, p. 645-653, 1986.

GONZALEZ, J. T. et al. Breakfast and exercise contingently affect postprandial metabolism and energy balance in physically active males. **Br J Nutr**, v. 110, p. 721-732, 2013.

GUÉYE, L. et al. Physiological adaptations to exercise during a short-term fasting. **Scr Med (brno)**, v. 76, n. 5, p. 291-296, 2003.

HALL, P. E. et al. The influence of betaadrenoceptor blockade on the lipolytic response to exercise. **J Clin Pharm Ther**, v. 12, p. 101-116, 1987.

HARGREAVES, M.; HAWLEY, J. A.; JEUKENDRUP A. Pre-exercise carbohydrate and fat ingestion: effects on metabolism and performance. **J Sports Sci**, v. 22, n. 1, p. 31-38, 2004.

HENRIKSSON, J. Training induced adaptation of skeletal muscle and metabolism during submaximal exercise. **J Physiol (Lond)**, v. 270, p. 661-675, 1977.

HIGGINS, J. P. T. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analysis. In: HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. [updated March 2011]. **The Cochrane Collaboration**, 2011. Disponível em: <<http://handbook.cochrane.org/CCAa>>. Acesso em: 10 set. 2015.

HIGGINS, J. P. T.; DEEKS, J. J.; ALTMAN, D. G. (editors). Chapter 16: Special topics in statistics. In: HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. [updated September 2008]. **The Cochrane Collaboration**, 2008. Disponível em: <<http://www.cochrane-handbook.org>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

HIGGINS, J. P. et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ**, v. 327, n. 7414, p. 557-60, 2003.

HOROWITZ, J. F.; KLEIN, S. Lipid metabolism during endurance exercise. **Am J Clin Nutr**, v. 72, p. 558S-563S, 2000.

HOROWITZ, J. F. et al. Lipolytic suppression following carbohydrate ingestion limits fat oxidation during exercise. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 273, p. E768-E775, 1997.

ISACCO, L. et al. Oral contraception and energy intake in women: Impact on substrate oxidation during exercise. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 37, p. 646-656, 2012.

JANSSON, E.; KAIJSER, L. Substrate utilization and enzymes in skeletal muscle of extremely endurance-trained men. **J Appl Physiol**, v. 62, p. 999-1005, 1987.

JEUKENDRUP, A. E. Modulation of carbohydrate and fat utilization by diet, exercise and environment. **Biochem Soc Trans**, v. 31, n. 6, p. 1270-1273, 2003.

JEUKENDRUP, A. E.; WALLIS, G. A. Measurement of substrate oxidation during exercise by means of gas exchange measurements. **Int J Sports Med**, v. 26, n. 1, p. S28-S37, 2005.

KIRKWOOD, L.; ALDUJAILI, E.; DRUMMOND, S. Effects of advice on dietary intake and/or physical activity on body composition, blood lipids and insulin resistance following a low-fat, sucrose-containing, high-carbohydrate, energyrestricted diet. **Int J Food Sci Nutr**, v. 58, n.5, p. 383-397, 2007.

KIRWAN, J. P. et al. Effects of moderate and high glycemic index meals on metabolism and exercise performance. **Metab**, v. 50, n. 7, p. 849-855, 2001a.

KIRWAN, J. P. et al. Effects of a moderate glycemic meal on exercise duration and substrate utilization. **Med Sci Sports Exerc**, v. 33, n. 9, p. 1517-1523, 2001b.

KIRWAN, J. P.; O'GORMAN, D.; EVANS, W. J. A moderate glycemic meal before endurance exercise can enhance performance. **J Appl Physiol**, v. 84, p. 53-59, 1998.

KLEMPPEL, M. C.; KROEGER, C. M.; VARADY, K. A. Alternate day fasting (ADF) with a high-fat diet produces similar weight loss and cardio-protection as ADF with a low-fat diet. **Metab Clin Exp**, v. 62, p. 137-143, 2013.

KROGH, A.; LINDHARD, J. The relative value of fat and carbohydrate as sources of muscular energy. **Biochem J**, v. 14, p. 290-363, 1920.

LEE, B. M.; WOLEVER, T. M. S. Effect of glucose, sucrose and fructose on plasma glucose and insulin responses in normal humans: comparison with white bread. **Eur J Clin Nutr**, v. 52, p. 924-928, 1998.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **Ann Intern Med**, v. 151, n. 4, p. W-65-W-94, 2009.

LITTLE, J. P. et al. The effects of low- and high-glycemic index foods on high-intensity intermittent exercise. **Int J Sports Physiol Perform**, v. 4, p. 367-380, 2009.

LITTLE, J. P. et al. Effect of low and high glycemic-index meals on metabolism and performance during high-intensity, intermittent exercise. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 20, p. 447-456, 2010.

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

MARMY CONUS, N. et al. Pre-exercise glucose ingestion and glucose kinetics during exercise. **J Appl Physiol**, v. 81, p. 853-857, 1996.

MASSICOTTE, D. et al. Oxidation of exogenous carbohydrate during prolonged exercise in fed and fasted conditions. **Int J Sports Med**, v. 11, n. 4, p. 253-258, 1990.

MAUGHAN, R. J.; FALLAH, J.; COYLE, E. F. The effects of fasting on metabolism and performance. **Br J Sports Med**, v. 44, p. 490-494, 2010.

MAUGHAN, R. J.; GLEESON, M. Influence of a 36h fast followed by refeeding with glucose, glycerol or placebo on metabolism and performance during prolonged exercise in man. **Eur J Appl Physiol**, v. 57, p. 570-576, 1988.

MCMURRAY, R. G.; WILSON, J. R.; KITCHELL, B. S. The effects of fructose and glucose on high intensity endurance performance. **Res Q Exerc Sport**, v. 54, n. 2, p. 156-162, 1983.

MONTAIN, S. J. et al. Exercise metabolism at different time intervals after a meal. **J Appl Physiol**, v. 70, n. 2, p. 882-888, 1991.

PAOLI, A. et al. Exercising fasting or fed to enhance fat loss? Influence of food intake on respiratory ratio and excess postexercise oxygen consumption after a bout of endurance training. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 21, p. 48-54, 2011.

PAUL, G. L. et al. Oat, wheat or corn cereal ingestion before exercise alters metabolism in humans. **J Nutr**, v. 126, p. 1372-1381, 1996.

PÉRONNET, F.; MASSICOTTE, D. Table of nonprotein respiratory quotient: An update. **Can J Sport Sci**, v. 16, p. 23-29, 1991.

RAMOS-JIMÉNEZ, A. et al. Fasting and postprandial glycemia in response to a strenuous workout in healthy subjects with family history of diabetes and borderline insulin resistance. **Exp Clin Cardiol**, v. 20, n. 6, p. 139-161, 2014.

ROBINSON, K. A.; DICKERSIN, K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. **Int J Epidemiol**, v. 31, n. 1, p. 150-153, 2002.

SAHLIN, K.; HARRIS, R. C. Control of lipid oxidation during exercise: role of energy state and mitochondrial factors. **Acta Physiol (Oxf)**, v. 194, n. 4, p. 283-291, 2008.

SATABIN, P. et al. Metabolic and hormonal responses to lipid and carbohydrate diets during exercise in man. **Med Sci Sports Exerc**, v. 19, n. 3, p. 218-223, 1987.

SCHABORT, E. J. et al. The effect of a preexercise meal on time to fatigue during prolonged cycling exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v. 31, n.3, p. 464-471, 1999.

SHAMSEER, L. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **BMJ**, v. 349, n. g7647, p. 1-25, 2015.

SHAW, K. et al. Exercise for overweight or obesity. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 18, n. 4, p. CD003817, 2006.

SHERMAN, W. et al. Effects of 4h preexercise carbohydrate feedings on cycling performance. **Med Sci Sports Exerc**, v. 21, n. 5, p. 598-604, 1989.

SHERMAN, W.; PEDEN, M.; WRIGHT, D. Carbohydrate feedings 1 h before exercise improves cycling performance. **Am J Clin Nutr**, v. 54, p. 866-870, 1991.

SHIMADA, K. et al. Effects of post-absorptive and postprandial exercise on 24 h fat oxidation. **Metab Clin Exp**, v. 62, p. 793-800, 2013.

SHIN, Y. H. et al. Effects of a pre-exercise meal on plasma growth hormone response and fat oxidation during walking. **Prev Nutr Food Sci**, v. 18, n. 3, p. 175-180, 2013.

SPARKS, M.; SELIG S.; FEBBRAIO, M. Pre-exercise carbohydrate ingestion: effect of the glycemic index on endurance exercise performance. **Med Sci Sports Exerc**, v. 30, p. 844-849, 1998.

SPRIET, L. L. New insights into the interaction of carbohydrate and fat metabolism during exercise. **Sports Med**, v. 44, p. S87-S96, 2014.

SPRIET, L. L.; WATT, M. J. Regulatory mechanisms in the interaction between carbohydrate and lipid oxidation during exercise. **Acta Physiol Scand**, v. 178, n. 4, p. 443-452, 2003.

TENG, N. I.; SHAHAR, S.; MANAF, Z. A.; DAS, S. K.; TAHA, C. S.; NGAH, W. Z. Efficacy of fasting calorie restriction on quality of life among aging men. **Physiol Behav**, v. 104, p. 1059-1064, 2011.

THOMAS, D. E.; BROTHERHOOD, J. R.; BRAND, J. C. Carbohydrate feeding before exercise: effect of glycemic index. **Int J Sports Med**, v. 12, p. 180-186, 1991.

VAN LOON, L. J. et al. The effects of increasing exercise intensity on muscle fuel utilization in humans. **J Physiol**, v. 536, p. 295-304, 2001.

VAN PROEYEN, K.; SZLUFCHIK, K.; NIELENS, H. Training in the fasted state improves glucose tolerance during fat-rich diet. **J Physiol**, v. 588, p. 4289-4302, 2010.

VAN PROEYEN, K. et al. Beneficial metabolic adaptations due to endurance exercise training in the fasted state. **J Appl Physiol**, v. 110, n. 1, p. 236-245, 2011.

VARADY, K. A.; BHUTANI, S.; CHURCH, E. C.; KLEMPPEL, M. C. Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults. **Am J Clin Nutr**, v. 90, p. 1138-1143, 2009.

WHITLEY, H. A. et al. Metabolic and performance responses during endurance exercise after high-fat and high-carbohydrate meals. **J Appl Physiol**, v. 85, n. 2, p. 418-424, 1998.

WILLCUTTS, K. F. et al. Energy metabolism during exercise at different time intervals following a meal. **Int J Sports Med**, v. 9, n. 3, p. 240-243, 1988.

WRIGHT, D.; SHERMAN, W.; DEMBACH, A. Carbohydrate feedings before, during or in combination improve cycling endurance performance. **J Appl Physiol**, v. 71, n. 3, p. 1082-1088, 1991.

WU, C. L. et al. The influence of high-carbohydrate meals with different glycaemic indices on substrate utilisation during subsequent exercise. **Br J Nutr**, v. 90, p. 1049-1056, 2003.

ZIOGAS, G.; THOMAS, T. R. Dietary preparation before rest and exercise testing. **Nutr**, v. 14, n. 1, p. 11-16, 1998.

ANEXO A - ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA NA BASE DE DADOS PUBMED

(((((("fasting"[MeSH Terms] OR "fasting"[All Fields]) OR ("fasting"[MeSH Terms] OR "fasting"[All Fields] OR ("fasted"[All Fields] AND "state"[All Fields]) OR "fasted state"[All Fields])) AND ("exercise"[MeSH Terms] OR ("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR "exercises"[All Fields] OR "exercise therapy"[MeSH Terms] OR ("exercise"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "exercise therapy"[All Fields]) OR ("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR ("physical"[All Fields] AND "exercise"[All Fields]) OR "physical exercise"[All Fields]) OR ("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR ("physical"[All Fields] AND "exercises"[All Fields]) OR "physical exercises"[All Fields]) OR ("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR ("aerobic"[All Fields] AND "exercises"[All Fields]) OR "aerobic exercises"[All Fields]) OR ("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR ("aerobic"[All Fields] AND "exercise"[All Fields]) OR "aerobic exercise"[All Fields]) OR ("running"[MeSH Terms] OR "running"[All Fields]) OR ("jogging"[MeSH Terms] OR "jogging"[All Fields]) OR ("swimming"[MeSH Terms] OR "swimming"[All Fields]) OR ("walking"[MeSH Terms] OR "walking"[All Fields]) OR ("exercise test"[MeSH Terms] OR ("exercise"[All Fields] AND "test"[All Fields]) OR "exercise test"[All Fields]) OR (maximal[All Fields] AND ("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields])) OR (submaximal[All Fields] AND ("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields])) OR (acute[All Fields] AND ("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields])) OR (rowing[All Fields] AND ergometer[All Fields]) OR (cycle[All Fields] AND ergometer[All Fields]) OR treadmill[All Fields])) AND ("substrate cycling"[MeSH Terms] OR "energy metabolism"[MeSH Terms] OR ("energy metabolism"[MeSH Terms] OR ("energy"[All Fields] AND "metabolism"[All Fields]) OR "energy metabolism"[All Fields] OR ("energy"[All Fields] AND

"metabolisms"[All Fields]) OR "energy metabolisms"[All Fields]) OR ("energy metabolism"[MeSH Terms] OR ("energy"[All Fields] AND "metabolism"[All Fields]) OR "energy metabolism"[All Fields]) OR ("energy metabolism"[MeSH Terms] OR ("energy"[All Fields] AND "metabolism"[All Fields]) OR "energy metabolism"[All Fields] OR ("energy"[All Fields] AND "expenditure"[All Fields]) OR "energy expenditure"[All Fields]) OR ("energy metabolism"[MeSH Terms] OR ("energy"[All Fields] AND "metabolism"[All Fields]) OR "energy metabolism"[All Fields] OR ("energy"[All Fields] AND "expenditures"[All Fields]) OR "energy expenditures"[All Fields]) OR ("energy metabolism"[MeSH Terms] OR ("energy"[All Fields] AND "metabolism"[All Fields]) OR "energy metabolism"[All Fields] OR "bioenergetics"[All Fields]) OR ("energy metabolism"[MeSH Terms] OR ("energy"[All Fields] AND "metabolism"[All Fields]) OR "energy metabolism"[All Fields] OR "bioenergetic"[All Fields]) OR ("basal metabolism"[MeSH Terms] OR ("basal"[All Fields] AND "metabolism"[All Fields]) OR "basal metabolism"[All Fields]) OR ("citric acid cycle"[MeSH Terms] OR ("citric"[All Fields] AND "acid"[All Fields] AND "cycle"[All Fields]) OR "citric acid cycle"[All Fields]) OR ("glycolysis"[MeSH Terms] OR "glycolysis"[All Fields]) OR ("oxidation-reduction"[MeSH Terms] OR "oxidation-reduction"[All Fields] OR ("oxidation"[All Fields] AND "reduction"[All Fields]) OR "oxidation reduction"[All Fields]) OR ("electron transport"[MeSH Terms] OR ("electron"[All Fields] AND "transport"[All Fields]) OR "electron transport"[All Fields]) OR ("lipid peroxidation"[MeSH Terms] OR ("lipid"[All Fields] AND "peroxidation"[All Fields]) OR "lipid peroxidation"[All Fields]) OR ("oxidative phosphorylation"[MeSH Terms] OR ("oxidative"[All Fields] AND "phosphorylation"[All Fields]) OR "oxidative phosphorylation"[All Fields])) AND ("lipids"[MeSH Terms] OR ("blood"[Subheading] OR "blood"[All Fields] OR "blood"[MeSH Terms]) AND ("lipids"[MeSH Terms] OR "lipids"[All Fields])) OR (endogenous[All Fields] AND ("lipids"[MeSH Terms] OR "lipids"[All Fields])) OR "glucose"[MeSH Terms] OR ("blood glucose"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "glucose"[All Fields]) OR "blood glucose"[All Fields]) OR (endogenous[All Fields] AND ("glucose"[MeSH Terms] OR "glucose"[All Fields])) OR "insulin"[MeSH Terms] OR (endogenous[All Fields] AND ("insulin"[MeSH Terms] OR "insulin"[All Fields])) OR ("blood"[Subheading] OR "blood"[All Fields] OR "blood"[MeSH Terms]) AND ("insulin"[MeSH Terms] OR "insulin"[All Fields])) OR ("fatty acids, nonesterified"[MeSH Terms] OR ("fatty"[All Fields] AND "acids"[All Fields] AND "nonesterified"[All Fields]) OR "nonesterified fatty acids"[All Fields] OR

("nonesterified"[All Fields] AND "fatty"[All Fields] AND "acids"[All Fields])) OR ("fatty acids, nonesterified"[MeSH Terms] OR ("fatty"[All Fields] AND "acids"[All Fields] AND "nonesterified"[All Fields]) OR "nonesterified fatty acids"[All Fields] OR ("free"[All Fields] AND "fatty"[All Fields] AND "acids"[All Fields]) OR "free fatty acids"[All Fields]) OR ("fatty acids, nonesterified"[MeSH Terms] OR ("fatty"[All Fields] AND "acids"[All Fields] AND "nonesterified"[All Fields]) OR "nonesterified fatty acids"[All Fields] OR "nafa"[All Fields]))) AND "adult"[MeSH Terms]