



IMPORTÂNCIA DO TRIPTOFANO NO TEMPERAMENTO EQUINO

Homo sapiens e *Equus caballus* são duas espécies de mamíferos que interagem desde a antiguidade e tem como característica básica a sobrevivência de seus antepassados até a atualidade. Uma particularidade que os une é a grande capacidade de adaptação a condições adversas que assegurou a sua sobrevivência às transformações e evolução através do tempo. Na África, em descobertas recentes, foram encontrados, no mesmo sítio arqueológico, ossos do proto-homem e do proto-cavalo datados da mesma época — 3.5 milhões de anos. Mas, quais os fatores biológicos que permitiram ao *Equus* sobreviver com a mesma competência do *Homo*, por todos esses milhões de anos?

O principal fator desencadeante da capacidade inata do *Equus* em sobreviver é a sua rápida resposta a estímulos ambientais que possam indicar perigo ou ameaça, estes, desencadeiam uma série de reações cognitivas, sensorio-perceptivas e neurovegetativas. O conjunto dessas reações designa o medo, principal emoção envolvida nas experiências de ansiedade. A partir deste ponto de vista, a ansiedade pode ser considerada como uma disposição orgânica que confere ao indivíduo melhores condições de preservação de sua integridade dentro de seu contexto ambiental.

A ansiedade pode chegar a prejudicar a vida do animal tomando proporções patológicas. Neste caso ela se caracteriza por sensações de perigo e medo sem que haja uma ameaça real, ou sem que esta ameaça seja proporcional à intensidade da emoção. Os animais submetidos a situações ansiogênicas e a drogas ansiolíticas em concentrações ou doses compatíveis com aquelas necessárias ao tratamento clínico representam importante material de pesquisas para validar os chamados modelos experimentais com ansiolíticos. Um dos modelos experimentais mais utilizados é o teste de conflito ou punição. Este consiste em treinar um animal a pressionar uma barra para obter uma recompensa. Aprendido este comportamento, passa-se a aplicar um choque nas suas patas após cada pressão da barra. Com a progressiva intensificação do choque, o animal passa a viver uma situação de conflito entre suas expectativas de recompensa e punição e passa a refrear seu comportamento. Porém, o choque passa a vir junto com a recompensa. Os animais do grupo experimental recebem injeções de tranquilizantes passando a não temer mais o choque e apresentando o comportamento punido.

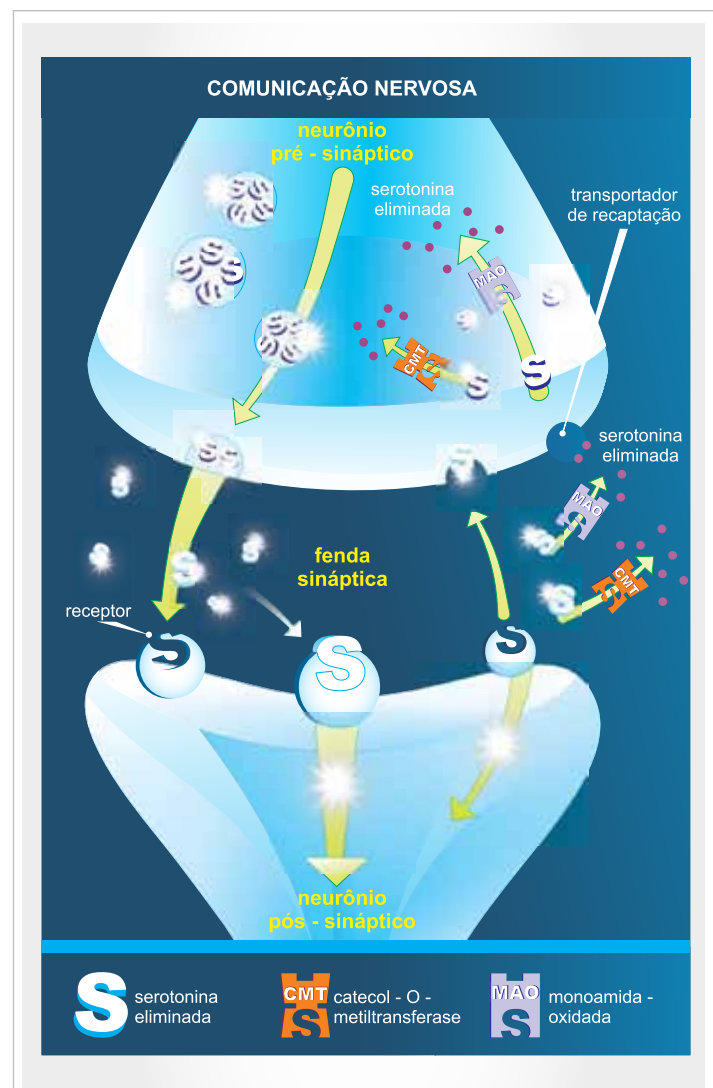
Este modelo experimental é de grande importância para os estudos de farmacologia e principalmente por ser o que melhor permite estabelecer correlações tanto quantitativas quanto qualitativas entre a ação ansiolítica no animal e no homem. Através desses testes verificou-se que as drogas que bloqueiam os receptores de serotonina liberavam o comportamento punido, tendo efeito anti-conflito semelhante ao das drogas ansiolíticas.

A serotonina 5-HT (5 hidroxitriptofano) é uma substância importantíssima no estudo neuroquímico da ansiedade. Tanto o bloqueio de seus receptores quanto o bloqueio da sua síntese, produzem efeitos ansiolíticos. Comprovou-se, também, que a 5-HT exerce um duplo papel na regulação da ansiedade. Ela exerce um papel ansiogênico na matéria cinzenta peri-aquedutal dorsal (MCPD).

Esta parte do cérebro parece ter a capacidade de avaliar o grau de ameaça para, em seguida, instruir estruturas executivas quanto ao tipo de reação de defesa a ser programado. A MCPD deve ser acionada somente em casos de perigo iminente. Assim sendo, faz sentido que os sistemas neuronais serotoninérgicos inibam a MCPD, enquanto facilitam o processamento de informações relativas à defesa. Deste ponto de vista o

duplo papel da 5-HT pode ser considerado como tendo um valor adaptativo.

Supõe-se que as diferentes vias serotoninérgicas e seus vários subtipos de receptores participem de forma seletiva em cada modalidade de distúrbio emocional e na sua resposta farmacológica, o que explica, de certa forma, as peculiaridades das respostas terapêuticas encontradas na clínica.



Estrutura da Sinapse

AMINOÁCIDOS

A principal contribuição das proteínas da dieta consiste em fornecer aminoácidos para os vários processos realizados no organismo animal. O organismo animal necessita de aminoácidos diferentes, sendo alguns "não-essenciais" (produzidos pelo próprio organismo) e os restantes "essenciais" como não são sintetizados pelo organismo, tem de advir da alimentação; são aminoácidos essenciais: valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, metionina, treonina, lisina, triptofano e histidina (McARDLE et al., 2003). Os aminoácidos são elementos estruturais e podem ser consumidos como energia participando da conversão da energia do piruvato que ocorre no fígado. Com o esforço moderado, os aminoácidos como, por exemplo, os de cadeia ramificada atingem a mitocôndria, participando da síntese de glutamina, a qual segue para os tecidos para a formação de glutamato. Enfim, observa-se que o consumo de aminoácidos de cadeia ramificada visa à manutenção da funcionalidade do Ciclo de Krebs, e tanto a síntese de alanina quanto a de glutamina são a forma encontrada para remover da musculatura os grupos aminos tóxicos resultantes da degradação celular (LANCHA JUNIOR, 2004). Os aminoácidos de cadeia ramificada podem substituir a glicose nas vias de energia (SIZER e WHITNEY, 2003). No fim da década de 70, os aminoácidos foram sugeridos como o terceiro combustível para a musculatura esquelética, principalmente em indivíduos caquéticos sendo utilizados já após os carboidratos e as gorduras (GLEESON, 2005).

Muitas funções são atribuídas aos aminoácidos, dentre elas, é possível destacar aumento da síntese de proteínas musculares e redução da sua degradação, encurtamento do tempo de recuperação, aumento da resistência muscular, diminuição da fadiga muscular, fonte de energia durante dieta e preservação do glicogênio muscular. São encontrados aminoácidos em todas as fontes de proteína animal.

TRIPTOFANO

O triptofano é o aminoácido neutro precursor da síntese do neurotransmissor serotonina. Variações nos níveis séricos do triptofano podem alterar a concentração de serotonina no cérebro. Desse modo, os níveis plasmáticos de triptofano são manipulados como um meio de potencializar os efeitos de drogas antidepressivas e para auxiliar no entendimento da fisiopatologia da depressão (MEESUEN, 1988).

O triptofano se destaca dos demais por duas peculiaridades. Primeiro pertence ao grupo dos aminoácidos essenciais e, segundo, é um dos menos abundantes na dieta. Essas características são importantes quando levamos em conta o amplo papel que seus produtos finais desempenham no equilíbrio fisiológico normal e, a facilidade com que a produção destes pode ser afetada quando interrompida a escassa oferta do substrato aminoácido. Dentre esses produtos destaca-se a 5-HT (MEESUEN, 1988).

Uma vez absorvido, o triptofano pode ser carregado para o sistema nervoso central (SNC) onde será convertido em 5-HT, ou então permanecer na periferia. O triptofano destinado ao SNC terá seu primeiro obstáculo na barreira hematoencefálica. A baixa permeabilidade desta ao triptofano exige que este utilize a proteína transportadora de aminoácidos neutros grandes num processo de transporte ativo. O triptofano não é o único representante desse grupo e sua vaga no transportador será disputada com os demais aminoácidos (OLDENDORF e SZABO, 1976).

A importância do transportador é fundamental. Através dele é explicado o efeito paradoxal da dieta nos níveis de triptofano do líquido. Quando o indivíduo ingere uma refeição hiperproteica, é fácil supor que os aumentos nos níveis séricos de triptofano, ofertado pelas proteínas, possibilitarão uma passagem maior deste ao SNC. Todavia, o contrário acontece: após as refeições, os níveis de triptofano no líquido decrescem (FERNSTROM e FALLER, 1978). Esse efeito é explicado pelo transportador. O triptofano é um dos aminoácidos menos abundantes na dieta, o transportador será saturado pelos demais aminoácidos que terão acesso automático ao SNC, enquanto a sorte do triptofano é relegada ao metabolismo periférico (OLDENDORF e SZABO, 1976).

A ingestão de carboidratos também causa um efeito paradoxal nos níveis de triptofano. Apesar da ausência do triptofano nos carboidratos, estes, quando ingeridos, provocam um aumento no triptofano do SNC. Este processo é desencadeado pela ingestão de carboidratos, que provoca a liberação de insulina. Esse hormônio anabolizante estimula a captação dos aminoácidos de cadeia ramificada, leucina, isoleucina e valina pelos músculos. Desse modo, diminui a competição pelo transportador (FERNSTROM e WURTMAN, 1971).

Estudos realizados por PEREZ-CRUET et al. (1974) avaliou os efeitos de

uma dieta equilibrada nos níveis cerebrais de triptofano, demonstrando que esta provocava uma diminuição do aminoácido no líquido. Acredita-se que, quando carboidratos e proteínas são ingeridos nas proporções de uma refeição normal, o efeito das proteínas, no sentido de diminuir a oferta de triptofano ao SNC, será predominante.

Entretanto, quando o triptofano é impossibilitado de alcançar o SNC, seu metabolismo periférico ocorre de duas maneiras:

a) Através de uma rota reversível que compreende incorporação do triptofano na síntese proteica no fígado e em outros tecidos (CHRISTENSEN, 1964, MUNRO, 1970). Esses depósitos de triptofano podem ser mobilizados, sendo ele posteriormente ofertado ao SNC (BLOXAM et al., 1974).

b) Via uma rota irreversível que compreende a enzima hepática L-triptofano-2,3-dioxigenase, ordinariamente conhecida como triptofano-pirrolase.

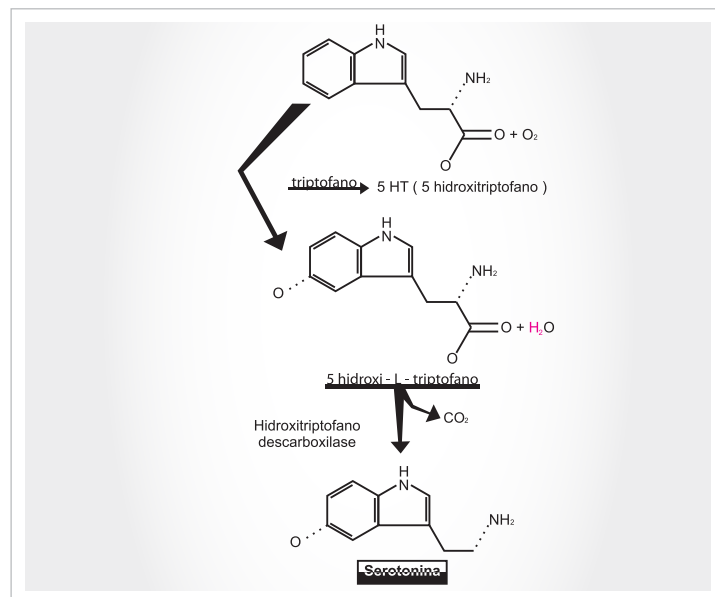
A secreção dessa enzima e a sua meia vida são estimulados pelos níveis séricos de triptofano e quanto maiores os níveis séricos desse maior será a sua secreção (GREEN et al., 1980). Neste processo existe também a participação de corticóides. (JOSEPH et al., 1976, YOUNG e ORAVEC, 1979).

A maioria dos estudos propostos a correlacionar o triptofano com o sistema serotoninérgico utiliza a metodologia de depleção de triptofano na dieta. Quando se administra uma dieta de restrição de triptofano a animais, ocorre uma diminuição do seu nível sérico, assim como diminuição dos níveis cerebrais de triptofano, 5-HT e ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA) (BIGGIO et al., 1974).

A transformação de triptofano em 5-HT ocorre dentro dos corpos dos neurônios serotoninérgicos, principalmente aqueles localizados no núcleo mediano da rafe entre dois hemisférios do mesencéfalo (que controla a ansiedade) (GALLAGHER e AGHAJANTAN, 1976). O processo envolve duas enzimas. A primeira, a triptofano hidroxilase, é a enzima limitante da síntese de 5-HT. Encontra-se somente 50% saturada nos sítios do SNC, onde a 5-HT é produzida (YOUNG e GALTHIER, 1981) e, converte o triptofano em 5-hidroxitriptofano encontrado em pequena quantidade, pois sua conversão a 5-HT é rápida. Uma vez produzida, a 5-HT é armazenada em vesículas pré-sinápticas localizadas nos terminais axônicos, sendo posteriormente utilizados nos neurotransmissores (PUZILLOUT et al., 1979).

O metabolismo da 5-HT envolve outra enzima (monoaminoxidase - MAO) encontrada em quantidade abundante envolvida em processos de degradação da 5-HT a ácido 5-HIAA. Como na síntese, o metabolismo de 5-HT envolve uma rota de dois passos. A MAO oferece à enzima aldeído desidrogenase o primeiro metabólito da 5-HT, 5-hidroxiindol acetaldeído, e essa o converte em 5-HIAA. O último é um metabólito facilmente medido e considerado um marcador da função serotoninérgica. Seus níveis estão elevados quando há um aumento na produção de 5-HT.

Em decorrência das teorias que associam a diminuição dos níveis de serotonina à etiologia da depressão, o triptofano tem sido testado como antidepressivo. Há diversos estudos publicados sobre o efeito do triptofano como antidepressivo, entretanto, não há consenso sobre sua eficácia. (MELTZER et al., 1987). A principal vantagem do triptofano é que ele possui poucos efeitos adversos. Em varias pesquisas onde foram seus efeitos adversos de forma isolada, ou comparados com um placebo não se constatou efeitos negativos pelo seu uso. (MURPHY et al. 1974, SOURKES, 1983; YOUNG, 1994; THOMSOM et al., 1982).



Metabolização do Triptofano



■ IMPORTÂNCIA DAS VITAMINAS

As vitaminas são moléculas orgânicas (contem carbono), que funcionam principalmente como catalisadores para as reações dentro do corpo. Os catalisadores são substâncias que permitem que uma reação química ocorra usando menos energia e menos tempo do que precisaria em condições normais. Se estiverem em falta, como no caso de deficiência vitamínica, as funções normais do corpo podem falhar, deixando o animal suscetível a doenças.

As vitaminas não podem ser sintetizadas pelos animais e podem ser classificadas como hidrossolúveis (complexo B e vitamina C) e lipossolúveis (vitaminas A, D, E e K).

A **vitamina B12** ou cianocobalamina é necessária para prevenir anemia. Auxilia a formação e longevidade das células. Essa vitamina também é necessária à digestão apropriada, absorção dos alimentos, síntese de proteínas e metabolismo de carboidratos e lipídeos. Além disso, a vitamina B12 previne danos aos nervos, mantém a fertilidade e promove o crescimento e desenvolvimento normais.

A **colina (B4)** é um componente dietético necessário para a função normal de todas as células. Ela ou seus metabólitos, incluindo fosfolipídios, betaína e acetilcolina, asseguram a integridade estrutural e funções sinalizadoras das membranas celulares. A colina é um precursor para a biossíntese de fosfatidilcolina (FC), um fosfolipídio predominante (>50%) na maioria das membranas dos mamíferos. A FC apresenta um importante papel na absorção intestinal de lipídios. Por se tratar de nutrientes reguladores da digestão, absorção e metabolização dos lipídios, carnitina, colina e fosfatidilcolina necessitam de atenção especial, uma vez que um desajuste nas suas concentrações plasmáticas pode levar ao desenvolvimento de doenças, deficiência no crescimento e da memória.

A colina participa do metabolismo dos grupos metil, em processos de desintoxicação e eliminação de compostos tóxicos, faz parte da mediação de impulsos nervosos como constituinte da acetilcolina (ACh).

■ GLICOSE

É a menor unidade de CHO (carboidratos, hidratos de carbono ou glicídios) prontamente utilizável pelo organismo animal, sendo uma das mais abundantes formas de energia celular. A glicose pode ser estocada no organismo na forma de glicogênio (hepático – reserva geral, muscular – reserva local), constituindo-se em importante reserva de energia das células para o processo de glicólise. A glicose age em todos os tecidos na regeneração de ATP, doando energia para a regeneração do ADP.

■ GLICINA

É importante por favorecer o aproveitamento da glicose. Participa de 1/3 da estrutura primária do colágeno. Estimula a liberação de glucagon. A glicina é um neurotransmissor inibitório no sistema nervoso central, especialmente na medula espinhal, tronco cerebral e retina.

REFERÊNCIAS

ASHCROFT, G.W.; ECLLESTON, D. & CRAWFORD, T.B. – 5-Hydroxyindole metabolism in rat brain: a study of intermediate metabolism using the technique of tryptophan loading. *J Neurochem* 12: 483-492, 1965.

BIGGIO, G.; FADDA, F.; FANNI, P. et al. – Rapid depletion of serum tryptophan, brain tryptophan, serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid by tryptophan-free diet. *Life Sci* 14: 1321-1329, 1974.

BLOXAM, D.L.; WARREN, W.H. & WHITE, P.J. – Involvement of the liver in the regulation of tryptophan availability: possible role in the responses of liver and brain to starvation. *Life Sci* 15: 1443-1445, 1974.

CHRISTENSEN, H.N. – Free amino acids and peptide in tissues. In: Munro, H.N. & Allison, J.B. (eds.) – *Mammalian Protein Metabolism*. vol. 1. New York, Academic Press, 1964, p. 105-124.

FERNSTROM, J.D. & WURTMAN, R.J. – Brain serotonin content: increase following ingestion of a carbohydrate diet. *Science* 174: 1023-1025, 1971.

FERNSTROM, J.D. & FALLER, D.V. – Neutral amino acids in brain: changes in response to food ingestion. *J Neurochem* 30: 1513-1538, 1978

GALLAGHER, D.W. & AGHAJANTAN, G.K. – Inhibition of firing of raphe nucleus by tryptophan and 5-hydroxytryptophan blockade by inhibiting serotonin synthesis with Ro-4-4602. *Neuropharmacol* 15: 149-156, 1976.

GLEESON, M. Interrelationship between physical activity and branched-chain amino acids. *J. Nutr.*, 135: 1591-1595, 2005.

GREEN, A.R.; ARONSON, J.K.; CURZON, G. & WOODS, H.F. – Metabolism of an oral tryptophan load. II. Effect of pretreatment with the putative tryptophan pyrrolase inhibitors nicotinamide or allopurinol. *Br J Clin Pharmacol* 10: 617-619, 1980.

HARTMANN, E. & GREENWALD, D. – Tryptophan and human sleep: an analysis of 43 studies, In: Schlossberger, H.G.; Kohen, W.; Linzen, B. & Steinhart, H. (eds.) – *Progress in Tryptophan and Serotonin Research*. Berlin, Walter and Gruyter, 1984, p. 297-304.

LANCHA Jr, AH. Nutrição e metabolismo aplicados à atividade motora. São Paulo: Atheneu; 2004.

McARDLE, W.D.; KATCH, F.I.; KATCH, V.L. Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.

MEEUSEN R, DE MEIRLEIR K. Exercise and brain neurotransmission. *Sports Med* 1995;20:160-88.

MELTZER, H.Y. & LOWY, M.T. – The serotonin hypothesis of depression. In: Meltzer, H.Y. (ed.) – *Psychopharmacology: the Third Generation of Progress*. Raven Press, New York, 1987, p. 513-526.

MUNRO, H.N. – Free amino pools and their role in regulation. In: Munro, H.N. (ed.) – *Mammalian Protein Metabolism*. vol. IV. New York, Academic Press, 1970, p. 299-386.

MURPHY, D.L.; BAKER, M.; GOODWIN, F.K. et al. – L-tryptophan in affective disorders. Indoleamine changes and differential clinical effects. *Psychopharmacol* 34: 11-20, 1974.

OLDENDORF, W.H. & SZABO, J. – Amino acids assignment to one of three blood-brain Barrier amino acid carriers. *Am J Physiol* 230: 94-98, 1976.

PEREZ-CRUET, J.; CHASE, T.N. & MURPHY, D.L. – Dietary regulation of brain tryptophan metabolism by plasma ratio of free tryptophan and neutral amino acids in humans. *Nature* 148: 693-695, 1974.

PUIZILLOUT, J.J.; GAUDIN-CHAZAL, G.; DASZUTA, A. et al. – Release of endogenous serotonin from "encephale isole" cats. II. Correlations with raphe neuronal activity and sleep and wakefulness. *J Physiol (Paris)* 75: 531-537, 1979.

SIZER, F.S.; WHITNEY, E.N. Nutrição: conceitos e controvérsias. São Paulo: Manole; 2003.

SOURKES, T.L. – Toxicology of monoamine precursors. In: van Praag, H.M & Mendlewicz, J. (eds.) – *Management of Depressions with Monoamine Precursors: Advances in Biological Psychiatry*. vol. 10. Karger, Basel, 1983, p.160-175.

THOMSON, J.; RANKIN, H.; ASHCROFT, G.W. et al. – The treatment of depression in general practice: a comparison of L-tryptophan, amitriptyline, and a combination of L-tryptophan and amitriptyline with placebo. *Psychol Med* 12: 741-751, 1982.

YOUNG, S.N. – The effect of tryptophan availability on mood and behavior. In: Kochen, W. & Steinhart, H. (eds.) – *Progress in Tryptophan and Serotonin Research*. Berlin, Walter de Gruyter, 1994, p. 37-64.

YOUNG, S.N. & ORAVEC, M. – The effect of growth hormone on the metabolism of a tryptophan load in liver and brain of hypophysectomized rats. 517-522, 1979.