

Ano V, v.2 2025 | submissão: 22/11/2025 | aceito: 24/11/2025 | publicação: 26/11/2025

A interação neuroendócrina na regulação do metabolismo energético e a modulação pelo exercício físico: uma revisão sistemática e implicações clínicas

The neuroendocrine interaction in energy metabolism regulation and modulation by physical exercise: a systematic review and clinical implications

Yuri Galeno Pinheiro Chaves de Freitas - Médico Endocrinologista e Metabologista. Especialista em Clínica Médica e Medicina Esportiva. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)

Resumo

A homeostase energética e a regulação metabólica constituem processos fisiológicos complexos, orquestrados por uma rede intrincada de sinais neuroendócrinos que integram o sistema nervoso central, o tecido adiposo, o pâncreas e o músculo esquelético. O presente artigo científico propõe uma análise profunda e técnica sobre os mecanismos moleculares e hormonais que regem a flexibilidade metabólica, com ênfase na modulação induzida pelo exercício físico e intervenções nutricionais. A metodologia baseia-se em uma revisão bibliográfica sistemática e crítica, abrangendo literatura de alto impacto até 2024. O estudo estrutura-se em sete eixos temáticos densos, explorando desde a fisiopatologia da resistência à insulina até o papel das mioquinas e adipocinas na comunicação inter-órgãos. Discute-se como a prescrição precisa do exercício atua como um potente modulador endócrino, capaz de reverter fenótipos metabólicos desfavoráveis. Os resultados indicam que a abordagem clínica da obesidade e do diabetes deve transcender a farmacologia, incorporando estratégias de estilo de vida fundamentadas na cronobiologia e na fisiologia do esforço. Conclui-se que a educação em saúde metabólica, baseada em evidências robustas, é a ferramenta mais eficaz para mitigar a carga global das doenças crônicas não transmissíveis.

Palavras-chave: Endocrinologia do Exercício. Flexibilidade Metabólica. Diabetes Mellitus. Mioquinas. Regulação Neuroendócrina.

Abstract

Energy homeostasis and metabolic regulation constitute complex physiological processes, orchestrated by an intricate network of neuroendocrine signals integrating the central nervous system, adipose tissue, pancreas, and skeletal muscle. This scientific article proposes a profound and technical analysis of the molecular and hormonal mechanisms governing metabolic flexibility, emphasizing modulation induced by physical exercise and nutritional interventions. The methodology relies on a systematic and critical bibliographic review, covering high-impact literature up to 2024. The study is structured into seven dense thematic axes, exploring everything from the pathophysiology of insulin resistance to the role of myokines and adipokines in inter-organ communication. It discusses how precise exercise prescription acts as a potent endocrine modulator capable of reversing unfavorable metabolic phenotypes. The results indicate that the clinical approach to obesity and diabetes must transcend pharmacology, incorporating lifestyle strategies grounded in chronobiology and exercise physiology. It is concluded that metabolic health education, based on robust evidence, is the most effective tool to mitigate the global burden of non-communicable chronic diseases.

Keywords: Exercise Endocrinology. Metabolic Flexibility. Diabetes Mellitus. Myokines. Neuroendocrine Regulation.

1. Introdução

A endocrinologia moderna, ao longo das últimas duas décadas, deslocou-se de uma visão estritamente glandulocêntrica para uma perspectiva sistêmica e integrativa, onde o tecido adiposo e o músculo esquelético são reconhecidos como os maiores órgãos endócrinos do corpo humano. A prevalência global de doenças metabólicas, como a obesidade, o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e a

Ano V, v.2 2025 | submissão: 22/11/2025 | aceito: 24/11/2025 | publicação: 26/11/2025

síndrome metabólica, atingiu proporções epidêmicas, exigindo uma reavaliação das estratégias terapêuticas convencionais. A compreensão da fisiologia do exercício não apenas como um gasto calórico, mas como um estímulo molecular capaz de alterar a expressão gênica e a sensibilidade hormonal, é fundamental para o médico contemporâneo. A "conversa cruzada" (*crosstalk*) entre músculo, gordura e cérebro, mediada por citocinas, hormônios e neuropeptídeos, forma a base do que chamamos de saúde metabólica. A falha nesses mecanismos de comunicação resulta na rigidez metabólica, característica central das patologias crônicas que assolam a sociedade moderna (ADA, 2024).

O problema central abordado nesta investigação reside na lacuna entre o conhecimento científico avançado sobre metabolismo e a aplicação clínica prática na prevenção e tratamento de doenças. Apesar da vasta literatura sobre os benefícios do exercício, a prescrição médica muitas vezes carece de especificidade em termos de intensidade, volume e tipo de atividade para otimizar respostas hormonais específicas. Além disso, a desinformação disseminada em meios não acadêmicos sobre suplementação e reposição hormonal agrava o quadro de saúde pública, levando a intervenções iatrogênicas. A hipótese defendida neste estudo é que a intervenção no estilo de vida, quando fundamentada na neuroendocrinologia avançada e na medicina esportiva de precisão, possui eficácia superior ou comparável à farmacoterapia isolada na reversão da resistência à insulina e na promoção da longevidade. A análise a seguir dissecará os mecanismos dessa interação, fornecendo um arcabouço teórico para a atuação do endocrinologista e do médico do esporte.

2. A fisiologia molecular da resistência à insulina e a sinalização intracelular

A resistência à insulina é o denominador comum da maioria das doenças metabólicas e representa um estado de inflamação crônica de baixo grau. No nível molecular, a via de sinalização da insulina, que envolve o receptor de insulina (IR), os substratos do receptor de insulina (IRS-1/2) e a cascata da PI3K-Akt, é fundamental para a translocação do transportador de glicose GLUT4 para a membrana celular. Em estados de supernutrição e sedentarismo, o acúmulo de metabólitos lipídicos, como diacilglicerol e ceramidas, no citoplasma das células musculares e hepáticas, ativa quinases de estresse (PKC, JNK) que fosforilam o IRS em resíduos de serina, bloqueando a sinalização normal da insulina. Esse fenômeno, descrito detalhadamente por Shulman e colaboradores, é a base da lipotoxicidade que precede a hiperglicemia franca no diabetes tipo 2.

O tecido adiposo visceral desempenha um papel patogênico central ao secretar adipocinas pró-inflamatórias, como TNF-alfa, IL-6 e resistina, que exacerbam a resistência à insulina sistêmica. A disfunção mitocondrial no músculo esquelético, caracterizada pela incapacidade de oxidar ácidos graxos de forma eficiente, leva a um ciclo vicioso de acúmulo de gordura ectópica e estresse oxidativo. A compreensão desses mecanismos é vital para o endocrinologista, pois define os alvos

Ano V, v.2 2025 | submissão: 22/11/2025 | aceito: 24/11/2025 | publicação: 26/11/2025

terapêuticos. O exercício físico atua justamente restaurando a função mitocondrial, aumentando a biogênese de mitocôndrias via ativação de PGC-1 α e melhorando a capacidade oxidativa do tecido, atuando como um potente "sensibilizador" de insulina independente da perda de peso.

A via da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) é um sensor energético celular crítico que é ativado durante o exercício físico e o jejum. A ativação da AMPK promove a captação de glicose independente de insulina, a oxidação de ácidos graxos e a inibição da síntese de lipídios e proteínas (via mTOR). Fármacos como a metformina mimetizam parcialmente esse efeito, mas o exercício físico é o ativador fisiológico mais potente da AMPK. A manipulação dessa via através de estratégias de treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) tem mostrado resultados promissores na reversão rápida da resistência à insulina em populações clínicas.

O papel do retículo endoplasmático (RE) no estresse celular e na resistência à insulina também tem ganhado destaque. A resposta a proteínas mal dobradas (UPR) no RE, desencadeada pelo excesso de nutrientes, ativa vias inflamatórias que prejudicam a ação da insulina. Estudos recentes sugerem que o exercício físico regular melhora a proteostase e reduz o estresse do RE, oferecendo mais um mecanismo pelo qual a atividade física protege contra o diabetes. A integração desses conhecimentos moleculares permite ao médico prescrever exercícios não apenas como "queima de calorias", mas como uma terapia molecular direcionada.

A inflamação do hipotálamo, induzida por dietas ricas em gorduras saturadas, leva à resistência à leptina e à insulina central, desregulando o apetite e o gasto energético. Este fenômeno de "gliose hipotalâmica" perpetua a obesidade. Intervenções que reduzem a inflamação sistêmica, incluindo o exercício aeróbico e dietas anti-inflamatórias ricas em ômega-3 e polifenóis, podem ajudar a restaurar a sensibilidade hipotalâmica, facilitando a perda de peso sustentável. O tratamento da obesidade, portanto, deve focar na neurobiologia da regulação do peso corporal.

A genética e a epigenética também desempenham papéis cruciais. Polimorfismos em genes como TCF7L2 e FTO predisõem ao diabetes e à obesidade, mas a epigenética (metilação do DNA, modificação de histonas) modula a expressão desses genes em resposta ao ambiente. O exercício físico tem o poder de alterar o perfil epigenético do músculo esquelético e do tecido adiposo, "silenciando" genes associados à doença e ativando genes associados à saúde metabólica. Isso demonstra que o destino metabólico não é fixo, mas plástico e responsivo ao estilo de vida.

A sarcopenia, perda de massa e função muscular associada ao envelhecimento ou à doença, é um fator agravante da resistência à insulina, uma vez que o músculo é o principal local de captação de glicose pós-prandial. A "obesidade sarcopênica" é um fenótipo de alto risco cardiovascular. A endocrinologia do esporte foca na preservação da massa magra através do treinamento de força e da otimização hormonal (quando indicado e seguro), sendo uma estratégia essencial para a longevidade metabólica e funcional do paciente idoso ou diabético.

Ano V, v.2 2025 | submissão: 22/11/2025 | aceito: 24/11/2025 | publicação: 26/11/2025

A cronobiologia, ou o estudo dos ritmos biológicos, revela que a sensibilidade à insulina varia ao longo do dia, sendo maior pela manhã. A "crono-nutrição" e o momento do exercício podem otimizar o controle glicêmico. Estudos indicam que o exercício realizado à tarde pode ser mais eficaz para o controle glicêmico em diabéticos, enquanto o exercício matinal pode favorecer a oxidação de gordura. O endocrinologista deve considerar o relógio biológico ao desenhar planos terapêuticos, personalizando a intervenção para o cronotipo do paciente.

A microbiota intestinal emergiu como um novo órgão endócrino, produzindo ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) e hormônios como GLP-1 que regulam o metabolismo. A disbiose intestinal está associada à inflamação e resistência à insulina. O exercício físico e a dieta adequada modulam positivamente a composição da microbiota, reforçando a integridade da barreira intestinal e reduzindo a endotoxemia metabólica. A abordagem integrativa deve, portanto, contemplar a saúde intestinal como parte do tratamento metabólico.

Conclui-se que a resistência à insulina é uma patologia multifatorial que exige uma abordagem multitarget. O conhecimento profundo das vias de sinalização intracelular permite ao médico entender não apenas *que* o exercício funciona, mas *como* ele funciona, permitindo uma prescrição mais assertiva e convincente para o paciente, transformando a atividade física em uma ferramenta farmacológica endógena.

3. O músculo esquelético como órgão endócrino: o papel das mioquinas

A descoberta de que o músculo esquelético, durante a contração, secreta centenas de peptídeos chamados mioquinas, revolucionou a endocrinologia. O músculo não é apenas o motor do movimento, mas um órgão secretor que se comunica com o tecido adiposo, fígado, pâncreas, ossos e cérebro. A interleucina-6 (IL-6) derivada do músculo foi a primeira mioquina identificada e, diferentemente da IL-6 inflamatória produzida por macrófagos, a IL-6 muscular tem efeitos anti-inflamatórios sistêmicos e melhora a sensibilidade à insulina, estimulando a lipólise e a oxidação de glicose (Pedersen & Febbraio, 2012).

A irisina, uma mioquina descoberta mais recentemente, é clivada da proteína de membrana FNDC5 em resposta ao exercício e tem a capacidade de induzir o "escurecimento" (*browning*) do tecido adiposo branco, transformando-o em tecido adiposo bege, que é termogenicamente ativo. Isso aumenta o gasto energético e melhora a homeostase da glicose. A manipulação dos níveis de irisina através do exercício é uma estratégia promissora para combater a obesidade e suas comorbidades metabólicas, demonstrando a conexão direta entre a atividade muscular e o metabolismo lipídico.

A miostatina é uma mioquina que inibe o crescimento muscular. O exercício de resistência reduz os níveis de miostatina e aumenta a follistatina, promovendo a hipertrofia. Além do efeito local, a redução da miostatina tem efeitos metabólicos sistêmicos, prevenindo o acúmulo de gordura e

Ano V, v.2 2025 | submissão: 22/11/2025 | aceito: 24/11/2025 | publicação: 26/11/2025

melhorando a sensibilidade à insulina. O equilíbrio entre miostatina e outras mioquinas anabólicas, como o IGF-1 mecanicamente induzido (MGF), determina a saúde muscular e metabólica, sendo um alvo de interesse na prevenção da fragilidade em idosos.

O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), embora classicamente associado ao sistema nervoso, também é produzido pelo músculo esquelético em resposta ao exercício. O BDNF muscular atua de forma autócrina e parácrina para aumentar a oxidação de gorduras e a regeneração muscular. Além disso, o exercício aumenta os níveis de BDNF circulante que atravessa a barreira hematoencefálica, promovendo neuroplasticidade e protegendo contra doenças neurodegenerativas e depressão, evidenciando o eixo músculo-cérebro na saúde mental e metabólica.

A Interleucina-15 (IL-15) é outra mioquina com potentes efeitos anabólicos no músculo e catabólicos no tecido adiposo. Estudos mostram que a superexpressão de IL-15 reduz a adiposidade visceral e melhora a sensibilidade à insulina. A modulação dessa mioquina através do treinamento de força pode ser uma estratégia chave para melhorar a composição corporal, especialmente em pacientes com obesidade sarcopênica, onde a perda de gordura deve ser acompanhada da manutenção ou ganho de massa magra.

A Decorina, secretada pelo músculo durante a contração, liga-se à miostatina e inibe sua atividade, promovendo hipertrofia. Além disso, a SPARC (Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine) e a FGF21 (Fibroblast Growth Factor 21) são mioquinas que regulam o metabolismo da glicose e lipídios. A complexidade do secretoma muscular é vasta e ainda estamos apenas arranhando a superfície de seu potencial terapêutico. O exercício físico é a única intervenção conhecida capaz de orquestrar a liberação simultânea e equilibrada de todas essas moléculas benéficas.

A resistência aos efeitos das mioquinas, análoga à resistência à insulina ou leptina, é um campo de investigação emergente. O sedentarismo e a inflamação crônica podem prejudicar a sinalização dessas moléculas nos tecidos-alvo. Portanto, a regularidade do exercício é crucial para manter a sensibilidade dos tecidos às mioquinas. O conceito de "exercício como remédio" ganha um substrato molecular sólido com a biologia das mioquinas, justificando sua prescrição como terapia de primeira linha.

A interação entre mioquinas e adipocinas (hormônios do tecido adiposo) determina o estado inflamatório sistêmico. Em indivíduos obesos, o tecido adiposo secreta adipocinas pró-inflamatórias que sobrepujam as mioquinas anti-inflamatórias. O exercício regular inverte esse balanço, reduzindo a inflamação sistêmica e protegendo contra aterosclerose e diabetes. O endocrinologista deve ver o treinamento físico como uma ferramenta para reequilibrar esse diálogo endócrino perturbado pela obesidade.

A aplicação clínica desse conhecimento envolve a prescrição de exercícios que maximizem a secreção de mioquinas. Exercícios que envolvem grandes grupos musculares e alta intensidade

Ano V, v.2 2025 | submissão: 22/11/2025 | aceito: 24/11/2025 | publicação: 26/11/2025

parecem ser mais eficazes na liberação dessas substâncias. A combinação de exercícios aeróbicos e de força é ideal para ativar diferentes vias de sinalização e perfis de mioquinas, oferecendo um benefício metabólico completo.

Conclui-se que o reconhecimento do músculo como órgão endócrino coloca o educador físico e o médico do esporte como moduladores hormonais. A prescrição de exercício não altera apenas a biomecânica, mas a bioquímica sistêmica do paciente. O futuro da endocrinologia passará, inevitavelmente, pelo uso estratégico da contração muscular para tratar doenças sistêmicas.

4. Diabetes e esporte: desafios do controle glicêmico no atleta e no Amador

O manejo do diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2) no contexto do exercício físico apresenta desafios fisiológicos distintos e complexos. Para o paciente com DM1, o exercício representa um risco duplo: hipoglicemia durante ou após o esforço, e hiperglicemia paradoxal em atividades anaeróbicas intensas. A regulação fina da insulina exógena e da ingestão de carboidratos é essencial. O endocrinologista deve educar o paciente sobre como diferentes modalidades (aeróbico vs. resistido vs. HIIT) afetam a glicemia, ajustando as doses de insulina basal e bolus para evitar oscilações perigosas e garantir a segurança e performance.

A tecnologia tem transformado o cuidado do atleta com diabetes. O uso de Sensores Contínuos de Glicose (CGM) permite a visualização em tempo real das tendências glicêmicas durante o treino, permitindo intervenções proativas. As bombas de insulina com sistemas de alça fechada híbrida (*hybrid closed-loop*) ajustam automaticamente a infusão basal baseada na glicemia, mas ainda exigem *inputs* do usuário sobre o exercício. O médico deve dominar a interpretação desses dados (TIR - Tempo no Alvo, GMI) para refinar a estratégia terapêutica do paciente ativo (SBD, 2024).

No DM2, o foco é a melhora da sensibilidade à insulina e a redução do risco cardiovascular. No entanto, muitos pacientes com DM2 apresentam comorbidades como hipertensão, neuropatia e retinopatia que exigem adaptações na prescrição do exercício. O risco de isquemia miocárdica silenciosa deve ser avaliado. O endocrinologista deve prescrever exercícios que sejam seguros e eficazes, considerando as limitações biomecânicas e cardiovasculares, e ajustar antidiabéticos orais (como sulfonilureias) que podem causar hipoglicemia durante o esforço.

A resposta hormonal ao estresse do exercício envolve a liberação de hormônios contrarreguladores (glucagon, catecolaminas, cortisol, GH) que aumentam a produção hepática de glicose. Em diabéticos, a falta de resposta insulínica compensatória ou a resistência à insulina pode levar a desequilíbrios agudos. Em exercícios de alta intensidade, o aumento súbito de catecolaminas pode causar hiperglicemia transitória. Estratégias como o desaquecimento aeróbico após treino de força podem ajudar a estabilizar a glicemia. O conhecimento da fisiologia do estresse é vital para o manejo.

Ano V, v.2 2025 | submissão: 22/11/2025 | aceito: 24/11/2025 | publicação: 26/11/2025

A nutrição esportiva no diabetes é um pilar fundamental. A ingestão de carboidratos deve ser periodizada de acordo com a demanda energética do treino e os níveis de insulina ativa. O uso de carboidratos de baixo índice glicêmico pré-treino e de rápida absorção intra-treino (se necessário) deve ser calculado com precisão. A hidratação também é crítica, pois a desidratação pode mimetizar ou agravar a hiperglicemia. O endocrinologista deve trabalhar em conjunto com nutricionistas para criar planos alimentares que sustentem a performance sem descontrolar o diabetes.

O fenômeno da hipoglicemia tardia (noturna) pós-exercício é uma preocupação maior em pacientes insulino-dependentes. O exercício aumenta a sensibilidade à insulina por horas após o término, e a reposição do glicogênio muscular drena glicose da corrente sanguínea. Ajustes na insulina basal noturna e lanches estratégicos antes de dormir são manobras necessárias para prevenir eventos hipoglicêmicos graves durante o sono, que podem ser fatais ou causar convulsões.

A cetoacidose diabética (CAD) é um risco em pacientes com DM1 que se exercitam com deficiência absoluta de insulina. O exercício em estado de hiperglicemia com cetose pode acelerar a produção de corpos cetônicos e levar à acidose. A monitorização de cetonas capilares ou urinárias é obrigatória em situações de hiperglicemia pré-treino inexplicada. A educação do paciente sobre as "regras de parada" é uma responsabilidade médica inegociável para garantir a prática segura.

O impacto psicológico do diabetes no esporte não deve ser subestimado. O medo da hipoglicemia é uma barreira significativa para a prática de atividade física. O suporte educacional e o empoderamento do paciente, ensinando-o a gerenciar sua própria glicemia em diferentes cenários, aumentam a autoeficácia e a adesão ao exercício. O esporte deve ser fonte de saúde e prazer, não de ansiedade adicional para o paciente crônico.

O doping e o uso indevido de substâncias no esporte amador e profissional são temas de relevância para o endocrinologista. O uso de insulina como agente anabólico em não-diabéticos é perigoso e proibido. Da mesma forma, o uso de esteroides anabolizantes, GH e estimulantes afeta o metabolismo da glicose e o perfil lipídico. O médico do esporte deve estar atento a sinais de abuso e atuar na prevenção e redução de danos, mantendo a ética e a saúde do paciente em primeiro lugar.

Conclui-se que o manejo do diabetes no esporte é uma arte que combina fisiologia, farmacologia e tecnologia. O objetivo não é apenas normalizar a hemoglobina glicada, mas permitir que o paciente diabético atinja seu potencial atlético máximo com segurança. A especialização nessa interface é essencial para atender a uma população crescente que busca não apenas sobreviver à doença, mas viver com alta performance.

5. Flexibilidade metabólica: o santo graal da performance e saúde

Flexibilidade metabólica define-se como a capacidade do organismo de alternar eficientemente entre a oxidação de substratos lipídicos (gorduras) e glicídicos (carboidratos) de

Ano V, v.2 2025 | submissão: 22/11/2025 | aceito: 24/11/2025 | publicação: 26/11/2025

acordo com a disponibilidade de combustível e a demanda energética. Em indivíduos saudáveis e treinados, o músculo utiliza gordura em repouso e baixas intensidades, preservando glicogênio, e transita rapidamente para glicose em altas intensidades ou após refeições. Na obesidade e no diabetes, essa capacidade é perdida ("rigidez metabólica"), resultando em acúmulo de lipídios e resistência à insulina. Restaurar a flexibilidade metabólica é o objetivo central da intervenção endocrinológica no estilo de vida.

A mitocôndria é a organela chave na flexibilidade metabólica. A densidade e a função mitocondrial determinam a capacidade de oxidar gorduras. O sedentarismo leva à disfunção mitocondrial. O exercício físico, especialmente o treinamento de endurance na Zona 2 (baixa intensidade), estimula a biogênese mitocondrial e a eficiência da beta-oxidação. Estratégias nutricionais como o jejum intermitente ou dietas *low-carb* temporárias também podem estimular a maquinaria enzimática de oxidação de gorduras, melhorando a flexibilidade.

A transição metabólica durante o exercício é regulada pelo "Crossover Point", ponto onde a energia derivada de carboidratos ultrapassa a de gorduras. Atletas de elite possuem um "Crossover Point" desviado para a direita, ou seja, conseguem queimar gordura em intensidades mais altas, poupando glicogênio para momentos decisivos. O treinamento polarizado e a periodização nutricional ("train low, compete high") são métodos usados para treinar o metabolismo a ser mais eficiente no uso de lipídios, melhorando a performance de endurance e a saúde metabólica.

A resistência à insulina é, em essência, uma manifestação de rigidez metabólica. O músculo incapaz de oxidar gordura acumula metabólitos lipídicos que bloqueiam a entrada de glicose. Ao melhorar a capacidade oxidativa através do exercício, "limpa-se" o citoplasma muscular, restaurando a sinalização da insulina. O endocrinologista deve explicar esse mecanismo ao paciente para justificar a importância do exercício aeróbico contínuo na reversão do diabetes tipo 2 e da esteatose hepática.

O papel do tecido adiposo na flexibilidade metabólica envolve a capacidade de armazenar lipídios de forma saudável (expansão hiperplásica) e liberá-los quando necessário (lipólise eficiente). Na obesidade, o tecido adiposo torna-se inflamado e resistente à insulina, liberando ácidos graxos livres constantemente na circulação, o que prejudica a função muscular e hepática. O tratamento visa reduzir essa lipólise basal descontrolada e melhorar a capacidade de armazenamento subcutâneo seguro, ou promover a oxidação desses lipídios.

A nutrição de precisão e a periodização de carboidratos são ferramentas para manipular a flexibilidade metabólica. Ingerir carboidratos de acordo com o gasto energético previsto evita a sobrecarga crônica de insulina e permite janelas de oxidação de gordura. A "dieta flexível" não se refere apenas à escolha de alimentos, mas à adaptação da ingestão de macronutrientes ao estado metabólico do momento. O endocrinologista deve guiar o paciente para sair do padrão de alimentação constante e industrializada que promove a rigidez.

Ano V, v.2 2025 | submissão: 22/11/2025 | aceito: 24/11/2025 | publicação: 26/11/2025

Suplementos e fármacos podem auxiliar, mas não substituem o estilo de vida. Agentes como L-carnitina, agonistas de PPAR e inibidores de SGLT2 podem influenciar o uso de substratos, mas o estímulo primário deve ser a demanda energética gerada pelo exercício. A medicina de precisão busca identificar quais intervenções funcionam melhor para cada perfil genético e metabólico, personalizando a estratégia para recuperar a flexibilidade perdida.

O monitoramento da flexibilidade metabólica pode ser feito em laboratório através da calorimetria indireta com teste de esforço, medindo o Quociente Respiratório (QR). Um QR alto em repouso indica pobre oxidação de gordura. Na prática clínica, a melhora da sensibilidade à insulina, a redução da circunferência abdominal e a estabilidade da energia ao longo do dia são marcadores clínicos indiretos de recuperação da flexibilidade.

O envelhecimento tende a reduzir a flexibilidade metabólica, contribuindo para o ganho de peso e doenças age-related. Manter-se metabolicamente flexível é, portanto, uma estratégia anti-aging. A manutenção da massa muscular e da atividade mitocondrial através do exercício vigoroso ao longo da vida é a intervenção mais potente conhecida para preservar a função metabólica jovem em indivíduos idosos.

Conclui-se que a flexibilidade metabólica é um indicador de saúde integrativa. Ela reflete a harmonia entre dieta, atividade física e genética. O papel do médico é identificar onde está o bloqueio metabólico e desenhar um plano de estilo de vida que force o organismo a recuperar sua capacidade adaptativa inata, prevenindo doenças e otimizando a performance humana.

6. Eixo hipotálamo-hipófise e o impacto do overtraining e da deficiência energética

O equilíbrio hormonal é sensível ao estresse físico. O exercício é um estressor benéfico (hormese), mas quando a carga de treino excede a capacidade de recuperação, ou quando há baixa disponibilidade de energia (RED-S - *Relative Energy Deficiency in Sport*), ocorre uma desregulação do eixo hipotálamo-hipófise que afeta múltiplos sistemas. A deficiência energética suprime o eixo gonadal (hipogonadismo funcional), tireoidiano (síndrome do T3 baixo) e somatotrófico (resistência ao GH), enquanto ativa o eixo adrenal (aumento do cortisol). O endocrinologista deve estar atento a esses sinais em atletas e praticantes de atividade intensa.

A RED-S substituiu o conceito da Tríade da Mulher Atleta, reconhecendo que homens também são afetados e que as consequências vão além da saúde óssea e reprodutiva, afetando imunidade, síntese proteica, saúde cardiovascular e psicológica. A etiologia é o desbalanço entre a ingestão calórica e o gasto energético do exercício. O tratamento primário é nutricional: aumentar a disponibilidade de energia. A reposição hormonal sem correção da causa base é ineficaz e pode ser contraproducente. O diagnóstico requer alta suspeição clínica diante de fadiga, lesões recorrentes e queda de performance.

Ano V, v.2 2025 | submissão: 22/11/2025 | aceito: 24/11/2025 | publicação: 26/11/2025

O hipogonadismo masculino induzido pelo exercício é uma entidade clínica caracterizada por baixos níveis de testosterona em atletas de endurance com alto volume de treino. Diferente do abuso de esteroides, aqui a causa é fisiológica/adaptativa. O tratamento envolve redução do volume de treino e ajuste nutricional. A distinção entre esse quadro e o hipogonadismo orgânico é crucial para evitar terapias de reposição de testosterona desnecessárias que podem comprometer a fertilidade e a saúde cardiovascular, além de constituir doping.

A amenorreia hipotalâmica funcional em atletas femininas é uma resposta protetora do organismo à escassez de energia, desligando a função reprodutiva para economizar calorias. Isso leva a um estado de hipoestrogenismo que causa perda óssea rápida e irreversível (osteoporose precoce). A reposição de estrogênio (via transdérmica) pode ser necessária para proteção óssea, mas a restauração do peso e do balanço energético é a cura. O endocrinologista deve trabalhar com psicólogos e nutricionistas, pois frequentemente há transtornos alimentares associados.

O eixo tireoidiano é regulado negativamente pelo déficit calórico e pelo excesso de cortisol. A "síndrome do doente eutireoideo" em atletas manifesta-se com TSH normal ou baixo e T3 livre baixo. Isso é uma adaptação metabólica para reduzir o gasto energético basal. A reposição de hormônio tireoidiano (T4 ou T3) não é indicada e pode causar catabolismo muscular e arritmias. O tratamento é o repouso e a realimentação (*refeeding*). Diagnosticar corretamente evita tratamentos desnecessários.

O cortisol é o hormônio do estresse e é essencial para a adaptação ao exercício. No entanto, níveis cronicamente elevados devido ao overtraining têm efeitos catabólicos no músculo, osso e sistema imune, além de causar resistência à insulina e acúmulo de gordura visceral. O monitoramento da relação Testosterona/Cortisol é um marcador bioquímico de *overtraining*. O manejo do estresse, sono adequado e periodização do treino são fundamentais para normalizar o eixo adrenal.

O sono é o principal restaurador da função neuroendócrina. A privação de sono reduz a testosterona e o GH, aumenta o cortisol e a grelina (fome) e reduz a leptina (saciedade), criando um ambiente hormonal obesogênico e catabólico. A higiene do sono deve ser parte da prescrição médica para qualquer paciente que busca melhora metabólica ou de performance. Distúrbios do sono como a apneia obstrutiva são comuns em pacientes obesos e devem ser tratados agressivamente.

A disfunção do eixo GH-IGF1 afeta a recuperação tecidual e a composição corporal. O GH é secretado em pulsos durante o sono profundo e após exercício intenso. A deficiência energética reduz a produção de IGF-1 pelo fígado, prejudicando o anabolismo. O uso abusivo de GH exógeno no esporte, além de antiético, traz riscos de resistência à insulina, retenção hídrica e neoplasias. O foco deve ser otimizar a secreção endógena através de treino intenso e sono de qualidade.

O *overtraining* não é apenas muscular, é neuroendócrino e sistêmico. A síndrome de *overtraining* (OTS) é um estado de exaustão crônica difícil de reverter. A prevenção é a melhor

Ano V, v.2 2025 | submissão: 22/11/2025 | aceito: 24/11/2025 | publicação: 26/11/2025

estratégia. O endocrinologista deve monitorar sinais precoces como alterações de humor, distúrbios do sono, libido baixa e infecções frequentes em seus pacientes atletas, intervindo antes que o colapso hormonal ocorra.

Conclui-se que o sistema endócrino é o maestro da adaptação ao exercício. Quando respeitado, ele leva à supercompensação e performance. Quando abusado pela falta de energia ou excesso de treino, ele entra em modo de sobrevivência, prejudicando a saúde. O conhecimento dessas dinâmicas é essencial para o manejo seguro de atletas e pacientes ativos.

7. Obesidade como doença crônica: novas fronteiras farmacológicas e de estilo de vida

A obesidade foi redefinida como uma doença crônica, recidivante e baseada em uma disfunção da regulação neuroendócrina do balanço energético, e não como uma falha de caráter ou falta de vontade. O tecido adiposo disfuncional e o "set-point" hipotalâmico alterado defendem o peso elevado, tornando a perda de peso sustentável um desafio biológico. O tratamento moderno combina mudanças intensivas de estilo de vida com farmacoterapia potente que atua nos mecanismos de saciedade e gasto energético, visando não apenas a estética, mas a remissão de comorbidades como diabetes e esteatose.

Os análogos de GLP-1 e os novos co-agonistas (GLP-1/GIP/Glucagon) representam uma revolução no tratamento da obesidade. Essas drogas mimetizam hormônios intestinais que sinalizam saciedade ao cérebro e retardam o esvaziamento gástrico. Estudos mostram perdas de peso de 15% a 20%, aproximando-se dos resultados da cirurgia bariátrica. O endocrinologista deve saber indicar, titular e manejar os efeitos colaterais dessas medicações, integrando-as a um programa de reeducação alimentar e exercício para evitar a perda de massa magra associada ao emagrecimento rápido.

A preservação da massa magra durante o uso de potentes drogas antiobesidade é a nova fronteira da endocrinologia. A perda rápida de peso invariavelmente acarreta perda muscular se não houver estímulo anabólico. O exercício resistido (musculação) e a ingestão proteica adequada (1.2 a 1.6g/kg/dia) são prescrições obrigatórias concomitantes ao uso de análogos de GLP-1. O conceito de "obesidade sarcopênica iatrogênica" deve ser evitado a todo custo. O foco deve ser na melhora da composição corporal, não apenas na redução do número na balança.

A cirurgia metabólica continua sendo uma opção válida para casos graves ou diabetes descompensado, mas não é uma cura definitiva. A recidiva de peso ocorre em uma parcela significativa de pacientes devido a adaptações metabólicas e comportamentais. O acompanhamento pós-bariátrico pelo endocrinologista é vitalício, monitorando deficiências nutricionais (ferro, B12, cálcio), saúde óssea e risco de hipoglicemia reativa. O exercício físico é o principal preditor de manutenção do peso perdido a longo prazo pós-cirurgia.

A abordagem comportamental e o suporte psicológico são essenciais. A comida muitas vezes

Ano V, v.2 2025 | submissão: 22/11/2025 | aceito: 24/11/2025 | publicação: 26/11/2025

desempenha funções emocionais de regulação do humor. O tratamento da obesidade deve abordar a compulsão alimentar, a ansiedade e os gatilhos ambientais. O endocrinologista deve trabalhar em equipe multidisciplinar. A neurociência da recompensa alimentar explica por que é tão difícil resistir a alimentos hiperpalatáveis; o tratamento visa restaurar o controle sobre esses impulsos.

A estigmatização da obesidade (*weight bias*) é uma barreira ao tratamento e causa estresse crônico que piora a saúde metabólica. O médico deve praticar uma comunicação empática, livre de julgamentos, focada na saúde e na funcionalidade. Ambientes de saúde e de exercício devem ser acolhedores para pessoas com corpos maiores. A inclusão e o respeito são partes do tratamento eficaz.

A heterogeneidade da obesidade exige medicina de precisão. Nem todos os obesos respondem da mesma forma à mesma dieta ou droga. Fenotipagem clínica (comedor emocional, "beliscador", baixo gasto energético) pode guiar a escolha terapêutica. Testes genéticos e metabólicos podem, no futuro, personalizar ainda mais o tratamento. O objetivo é encontrar a estratégia certa para a biologia única de cada paciente.

A prevenção da obesidade infantil e em adolescentes é urgente. O ambiente obesogênico e o sedentarismo precoce estão criando uma geração com doenças metabólicas antes da idade adulta. A intervenção familiar, focada em hábitos saudáveis e atividade física lúdica, é a chave. O endocrinologista tem papel de advocacia na saúde pública para promover ambientes escolares e urbanos que favoreçam o movimento e a nutrição adequada.

A esteatose hepática metabólica (MASLD) é a manifestação hepática da síndrome metabólica e uma epidemia silenciosa. Não há drogas aprovadas especificamente para ela; o tratamento é a perda de peso e o exercício. O exercício aeróbico reduz a gordura hepática independentemente da perda de peso. A identificação e tratamento precoce da fibrose hepática previnem a cirrose e o câncer de fígado. O fígado é o centro do metabolismo; protegê-lo é proteger a saúde global.

Conclui-se que o tratamento da obesidade atingiu um nível de sofisticação sem precedentes. Temos ferramentas poderosas, mas elas devem ser usadas com sabedoria, dentro de um contexto de mudança de estilo de vida estruturada. O endocrinologista é o gestor dessa jornada de saúde, combinando a melhor ciência farmacológica com a fisiologia do exercício para devolver ao paciente o controle sobre sua biologia.

8. Conclusão

A análise abrangente realizada neste estudo reafirma a posição central da neuroendocrinologia e da medicina esportiva na gestão da saúde contemporânea. A dicotomia entre tratar a doença e promover a saúde dissolve-se quando compreendemos que os mecanismos moleculares ativados pelo exercício físico e pela nutrição adequada são os mesmos que, quando

Ano V, v.2 2025 | submissão: 22/11/2025 | aceito: 24/11/2025 | publicação: 26/11/2025

desregulados, levam à patologia. A trajetória profissional e a *expertise* acumulada, que transita da gestão pública à liderança de sociedades médicas e à prática clínica de elite, evidenciam que a solução para a crise das doenças metabólicas exige uma abordagem integrativa, técnica e, acima de tudo, educacional.

Fica demonstrado que a resistência à insulina e a inflamação crônica não são apenas consequências do ganho de peso, mas distúrbios de sinalização celular que podem ser revertidos através da prescrição precisa de atividade física. O reconhecimento do músculo esquelético como um órgão endócrino secretor de mioquinas coloca o treinamento físico no mesmo patamar de importância que a intervenção farmacológica. O médico que ignora a prescrição de exercício está, na prática, negligenciando uma das ferramentas terapêuticas mais potentes disponíveis na medicina baseada em evidências.

A gestão do diabetes no contexto esportivo e a otimização da performance em atletas exigem um domínio fino da fisiologia hormonal. A tecnologia de monitoramento contínuo e as novas insulinas permitem que pacientes diabéticos alcancem níveis de desempenho antes inimagináveis, desde que acompanhados por profissionais capacitados para ajustar as variáveis complexas de glicemia, nutrição e esforço. A segurança do paciente e a prevenção de eventos agudos são as prioridades que sustentam a prática da endocrinologia esportiva.

A flexibilidade metabólica emerge como o marcador definitivo de saúde. A capacidade de transitar eficientemente entre fontes de combustível é o que define um organismo resiliente. As estratégias de *timing* nutricional e periodização de treino discutidas neste artigo são as chaves para restaurar essa flexibilidade em pacientes metabolicamente rígidos (obesos/diabéticos) e para maximizá-la em atletas. A medicina de precisão metabólica é o futuro da intervenção clínica.

Os eixos hormonais são sistemas de adaptação ao estresse. O *overtraining* e a deficiência energética relativa no esporte (RED-S) são exemplos de como o "excesso de uma coisa boa" pode ser deletério. O endocrinologista atua como o guardião do equilíbrio, identificando sinais precoces de disfunção neuroendócrina e intervindo para restaurar a homeostase. A saúde hormonal é o alicerce sobre o qual a performance física é construída; sem ela, não há sustentabilidade no esporte.

A revolução farmacológica no tratamento da obesidade traz esperança, mas também responsabilidade. O uso de análogos de GLP-1 deve ser acompanhado de estratégias agressivas de preservação de massa muscular e reeducação comportamental. O risco de transformar a obesidade em sarcopenia deve ser ativamente mitigado. A medicina do estilo de vida não é substituída pelos fármacos; ela é potencializada por eles. O tratamento ético e eficaz combina o melhor da biotecnologia com o esforço pessoal guiado.

A disseminação do conhecimento científico é uma obrigação moral do especialista. Em uma era de desinformação digital, o médico deve atuar como um farol de evidência, traduzindo a

Ano V, v.2 2025 | submissão: 22/11/2025 | aceito: 24/11/2025 | publicação: 26/11/2025

complexidade molecular em orientações práticas e acessíveis para a população. A criação de plataformas educacionais e a atuação em sociedades médicas fortalecem o ecossistema de saúde, capacitando outros profissionais e empoderando pacientes.

A internacionalização da carreira médica e a troca de experiências entre diferentes sistemas de saúde enriquecem a prática clínica. A aplicação de protocolos desenvolvidos no Brasil em mercados como o norte-americano, e vice-versa, acelera a inovação e eleva o padrão de cuidado. A ciência não tem fronteiras, e as soluções para as doenças metabólicas devem ser globais e colaborativas.

A visão integrativa proposta neste artigo coloca o paciente no centro. Não tratamos glicemias ou hormônios; tratamos seres humanos com objetivos, medos e potenciais. A endocrinologia e a medicina esportiva, quando praticadas com excelência técnica e visão humanística, têm o poder de não apenas curar doenças, mas de desbloquear o potencial humano para uma vida plena e ativa.

Conclui-se, portanto, que a intersecção entre endocrinologia, metabolismo e exercício é uma das áreas mais dinâmicas e promissoras da medicina. O domínio desses conhecimentos permite ao médico atuar na causa raiz das doenças crônicas, promovendo uma verdadeira medicina de saúde, e não apenas de doença.

A relevância deste estudo reside na sistematização de conhecimentos dispersos em uma narrativa clínica coerente e aplicável. Ao unir a biologia molecular à prática de consultório, oferecemos um roteiro para a excelência no cuidado metabólico.

Em última análise, a missão do endocrinologista moderno é ser um educador e um estrategista de saúde, guiando seus pacientes através da complexidade da vida moderna rumo a um estado de equilíbrio metabólico e vitalidade.

Este artigo consolida a visão de que a ciência do metabolismo e a fisiologia do exercício são inseparáveis e que sua integração é o caminho para um futuro com menos doenças crônicas e mais qualidade de vida.

Referências

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Standards of Medical Care in Diabetes—2024**. Diabetes Care, 2024.

BOOTH, Frank W. et al. **Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy**. Journal of Applied Physiology, 2002.

COLBERG, Sheri R. et al. **Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association**. Diabetes Care, 2016.

FEBBRAIO, Mark A.; PEDERSEN, Bente K. **Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles**. FASEB Journal, 2002.



Ano V, v.2 2025 | **submissão: 22/11/2025** | **aceito: 24/11/2025** | **publicação: 26/11/2025**

GOODPASTER, Bret H.; SPARKS, Lauren M. **Metabolic Flexibility in Health and Disease**. Cell Metabolism, 2017.

HACKNEY, Anthony C. **Stress and the Neuroendocrine System: the Role of Exercise**. Progress in Molecular Biology and Translational Science, 2015.

HAWLEY, John A. et al. **Integrative Biology of Exercise**. Cell, 2014.

KAHN, Barbara B.; FLIER, Jeffrey S. **Obesity and insulin resistance**. Journal of Clinical Investigation, 2000.

MCARDLE, William D.; KATCH, Frank I.; KATCH, Victor L. **Exercise Physiology: Nutrition, Energy, and Human Performance**. 8. ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2015.

MOUNTJOY, Margo et al. **The IOC consensus statement: beyond the Female Athlete Triad—Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S)**. British Journal of Sports Medicine, 2014.

PEDERSEN, Bente K. **Muscles and their myokines**. Journal of Experimental Biology, 2011.

RIDDELL, Michael C. et al. **Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement**. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2017.

SHULMAN, Gerald I. **Cellular mechanisms of insulin resistance**. Journal of Clinical Investigation, 2000.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2023-2024**. Editora Clannad, 2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DO ESPORTE. **Diretriz de Medicina do Esporte da SBME**. Revista Brasileira de Medicina do Esporte, 2003.

VIRTUOSO, Jane et al. **Endocrinologia do Exercício**. Atheneu, 2018.

WILMORE, Jack H.; COSTILL, David L. **Physiology of Sport and Exercise**. 4. ed. Human Kinetics, 2008.