



Gabriel Wellington Vecchi

AVALIAÇÃO DAS RESERVAS DE GLICOGÊNIO APÓS TREINO AERÓBICO SOB EFEITO DE IBUPROFENO

Dissertação de Mestrado em Biocinética
Apresentada à Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física da Universidade de Coimbra

Abril/2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



FCDEF FACULDADE DE CIÊNCIAS DO
DESPORTO E EDUCAÇÃO FÍSICA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

AVALIAÇÃO DAS RESERVAS DE GLICOGÊNIO APÓS TREINO AERÓBICO SOB EFEITO DE IBUPROFENO.

Dissertação de mestrado apresentada à
Faculdade de Ciências do Desporto e
Educação Física da Universidade de Coimbra
com o objetivo de obtenção do título de
mestre em Biocinética.

Orientadora: Professora Doutora Paula
Cristina V. B. Tavares.

Coorientador: Professor Doutor Carlos
Alberto Fontes Ribeiro.

Gabriel Wellington Vecchi

Coimbra, 2015

É eternamente responsável pelo que conquistas

Antoine de Saint-Exupéry

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Professora Doutora Paula Bernardo Tavares e Professor Doutor Carlos Fontes Ribeiro, por acreditarem e me mostrarem o caminho da ciência.

Aos meus pais Ademar e Marta, dedico de todo coração este trabalho. Meu infinito agradecimento por sempre terem me apoiado e acreditado em minha capacidade. Isso só me fortaleceu e me fez tentar, não ser o melhor, mas a fazer o melhor de mim. Obrigada pelo amor incondicional!

À meu irmão Thiago, meu agradecimento especial, pois, a seu modo, sempre se orgulhou de mim e confiou em meu trabalho. Obrigada pela confiança!

Agradeço Ana Laura Cruz que, me motivou e, mostrou os caminhos para alcançar meu objetivo de fazer mestrado.

Aos meus amigos e minhas amigas de sempre, Fabiano Taddei, Victor Sacchi, André Cabral, Murilo Vecchi, Sandro Teles, Heitor Mosqueira, Eliane Gonçalves, Andreia Ribeiro, Aline Polisello, Moara Maia e Carla Helena, por só quererem o meu bem e tanto me valorizar como pessoa. Obrigada pela amizade!

Aos meus amigos do mestrado, pelos momentos vividos juntos, especialmente, a Priscila Santos e Gustavo Leso, que se tornaram verdadeiros amigos e, tornaram mais leve, meu trabalho. Aos poucos nos tornamos bons amigos. Obrigada por dividir comigo as angústias e alegrias.

À querida amiga Gizely Sangaleti que me encorajou a largar tudo, mostrando que, ``Covardes nunca começam. Fracos nunca terminam. Vencedores nunca desistem``.

A Maria Fernanda Massoni do Prado por sempre me apoiar com grande carinho. Obrigado por toda estrutura que tens me dado.

Ao meu querido amigo e diretor Amaral Crepaldi Filho, o qual quando ninguém acreditava em mim, sempre acreditou, defendeu e me orientou, mostrando sempre diretrizes e caminhos. Obrigado pelo carinho e apoio que tem comigo!

Com muito carinho não só agradeço, mas também dedico esta dissertação à Camila Piedade, a qual sem saber, me fez cada vez mais ir buscar novos caminhos e conhecimentos para seu benefício. Obrigado por toda confiança e carinho depositado. O que não te desafia, não te transforma.

Finalmente, gostaria de agradecer à Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física da Universidade de Coimbra por abrirem as portas para realizar este sonho que é a minha dissertação de mestrado. Proporcionaram-me mais que a busca de conhecimento técnico e científico, mas sim uma lição de vida.

RESUMO

O treinamento físico induz diversas adaptações no músculo esquelético e é considerado um método benéfico para melhoras fisiológicas do corpo humano. O acúmulo de ácido láctico e uma má alimentação estão associados a 90% dos relatos de dores e supostas lesões, os quais, muitas vezes levam o praticante de exercício a recorrer a algum medicamento. O Ibuprofeno, um medicamento anti-inflamatório não esteróide com efeito analgésico, tem sido utilizado cada vez mais por praticantes de ginásio com o intuito de, supostamente, prolongar o esforço físico através da diminuição do linear da dor. Porém, sua influência sobre as reservas energéticas ainda não está claro. O objetivo deste estudo é verificar o efeito do uso profilático de Ibuprofeno sobre as reservas energéticas de glicogênio muscular, hepático, plasmático e ainda relacioná-las com os níveis de lactato e IL-6 em ratos submetidos a treinos aeróbios. Para alcançar os objetivos, foram utilizados ratos Wistar, divididos em quatro grupos, o grupo controle, o grupo sob efeito de Ibuprofeno e dois a sofrer influência de exercício físico, tendo um deles sido administrado Ibuprofeno. Após sacrifício dos animais foram doseados os níveis de IL-6, glicogênio hepático e muscular. Os resultados mostraram uma alta concentração de glicogênio e lactato nos animais submetidos a treinamento sob influência de Ibuprofeno, evidenciando diferenças significativas. Possivelmente estes animais entraram em um estado não oxidativo, caracterizado por predominância do metabolismo anaeróbio. Acredita-se que por conta de possíveis alterações nas estruturas bioenergéticas das mitocôndrias, as mesmas não seriam capazes de exercer corretamente sua função e, possivelmente, esta alteração estaria ligada a perturbações causadas na síntese de óxido nítrico, por conta da ingestão de Ibuprofeno.

PALAVRAS-CHAVE: Exercício Físico, lactato, glucose, IL-6, glicogênio e Ibuprofeno.

ABSTRACT

Physical training induces several adaptations in skeletal muscle and is considered a beneficial method for physiological improvements of the human body. The accumulation of lactic acid and a poor diet are associated with 90% reports of pain and alleged injuries, which often lead the exercise practitioner to resort to any medicine. Ibuprofen, an anti-inflammatory non-steroidal drug with analgesic, has been used increasingly for the gym practitioners in order to allegedly extending the physical effort by reducing pain linear. However, their influence on energy reserves is not yet clear. The objective of this study is to investigate the effect of prophylactic use of ibuprofen on the energy reserves of muscle, liver, and plasma glycogen and still relate it to lactate levels and interleukin 6 in rats submitted to aerobic training. To achieve the objectives, Wistar rats were divided into 4 groups, the control group, the group under Ibuprofen effect and two to be influenced by exercise, and one had been administered ibuprofen. After finished the training protocol, all animals were sacrificed, to be realized the determination of levels of interleukin 6, hepatic and muscle glycogen, showing significantly statistical differences. The results showed a high concentration of glycogen and lactate in animals undergoing training under the influence of Ibuprofen. Possibly these animals entered in a not oxidative state, characterized by predominance of anaerobic metabolism. It is believed that because of possible changes in bioenergy structures of mitochondria, they would not be able to properly perform its function and possibly this change is linked to disturbances caused in nitric oxide synthesis, due to the intake of Ibuprofen.

KEYWORDS: Physical exercise, lactate, glucose, glycogen, IL-6 and Ibuprofen.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC - Acetil CoA carboxilase
AINEs Anti-inflamatórios não-esteroidais
Akt - Proteína quinase
ALG - Ácidos graxos livres
AMP - Monofosfato de adenosina cíclico
AMPK - Proteína quinase ativada
ATP - Trifosfato de adenosina
C – Animais do grupo controle
Ca²⁺ – Cálcio
CI – Animais do grupo controle sob influencia de Ibuprofeno
COX - Ciclooxigenase
eNOS - Óxido nítrico sintase endotelial
GLUT 4 - Transportador de glucose tipo 4
GP130 - Glicoproteína 130
IBU - Ibuprofeno
IL-6 - Interleucina 6
IL-6R – Receptor de interleucina 6
IRS - Substrato do receptor de insulina
LPS - Lipopolissacárideos
NO - Óxido nítrico
NOS- Óxido nítrico sintase
nNOS - Óxido nítrico sintase neuronal
PG – Prostaglandinas
PGF₂ – Prostaglandinas E₂
PGE₂ – Prostaglandinas F₂
PI3-k - Fosfatidilinositol 3 quinase
ROS - Espécie reativa de oxigênio
TC – Tecido conjuntivo
TNF - Fator de necrose tumoral
T – Animais treinados
TI – Aninais treinados sob influência de Ibuprofeno

ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS	III
RESUMO	IV
ABSTRACT	V
LISTA DE ABREVIATURAS.....	VI
ÍNDICE DE FIGURAS	IX
ÍNDICE DE TABELAS	X
ÍNDICE DE GRÁFICOS	XI
CAPÍTULO I.....	1
1. INTRODUÇÃO.....	2
2. ESTADO DA ARTE	3
2.1 Músculos esqueléticos	3
2.1.1 Propriedades estruturais das fibras musculares	5
2.2 Exercícios Físicos e respiração celular	6
2.3 Substratos energéticos e suas influências no exercício físico.....	11
2.3.1 Atividade muscular e mecanismos independentes de insulina.....	15
2.4 Músculos como um órgão endócrino	17
2.5 Processos de inflamação e recuperação.....	21
2.6 Ações dos Anti-inflamatórios não-esteroidais - AINES.....	23
2.6.1 Processo de dor e ação do AINE Ibuprofeno	24
2.6.2 Ação do Ibuprofeno versus exercício físico	26
CAPÍTULO II.....	32
3. OBJETIVOS	33
CAPÍTULO III	34
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	35
4.1 Desenho do estudo.....	35
4.2 Metodologia Comum.....	36
4.2.1 - Caracterização dos animais em estudo.....	36
4.2.2 Protocolo de treinamento dos animais.....	37
4.2.3 Obtenção das amostras de plasma	37
4.2.4 Isolamento do músculo esquelético e tecido hepático.....	38
4.3 Metodologia específica deste trabalho	38
4.3.1 Doseamento de glicogênio hepático e muscular.....	38
4.3.2 Colheita de amostras sanguíneas para análise de Lactato e Glicemia.....	40
4.3.3 Doseamento de Interleucina 6 (IL-6).....	40
4.3.4 Análises Estatísticas.	41

CAPÍTULO IV	42
5. RESULTADOS	43
5.1 Caracterização da amostra.	43
5.2 Análises de glicogênio.....	44
5.3 Análise de Interleucina 6 (IL-6)	46
5.4 Análises dos Índices Glicêmicos.	47
5.5 Análises de Lactatemia.	48
CAPÍTULO V	49
6. DISCUSSÃO.....	50
CAPITULO VI.....	58
7. CONCLUSÃO.....	59
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema representativo de uma fibra muscular e seus componentes.....	4
Figura 2. Processo de regulação da concentração de glucose.....	12
Figura 3. Mecanismo de ação de GLUT- 4.....	17
Figura 4. Papel biológico da contração induzida pela interleucina 6.....	20
Figura 5. Esquema de processo de inflamação.....	22
Figura 6. Ação do ácido Araquidônico.....	24
Figura 7. Mecanismo de ação dos AINES.....	26
Figura 8. Organograma experimental.....	35

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I. Dados obtidos referênte ao teste de perfomance.....	44
---	----

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Evolução massa corporal dos animais.....	43
Gráfico 2. Concentrações de glicogênio muscular e hepático.....	45
Gráfico 3. Concentrações séricas de interleucina 6	46
Gráfico 4. Relação glicêmica	47
Gráfico 5. Concentrações séricas de lactato.....	48

CAPÍTULO I
INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O acréscimo da frequência pela busca de atividades físicas tem ganhado cada vez mais adeptos, com o objetivo de melhorias á saúde. O exercício físico tem sido apontado por alguns autores como promotor de bem-estar e saúde aos seus praticantes, contribuindo favoravelmente com os sistemas circulatório, respiratório, imunológico, entre outros e, reduzindo os riscos de distúrbios relacionados ao sedentarismo. O aumento da atividade contráctil do músculo, devido ao exercício físico, leva a uma série de adaptações fisiológicas e bioquímicas. Estas mudanças são a base para a melhoria do desempenho físico e benefícios gerais na saúde.

No entanto, torna se preocupante o numero de praticantes de atividade física a buscarem algum tipo de medicamento, com suposta justificativa de burlar a dor, que ainda nem se quer foi instalada, transformando este hábito em uma rotina crônica. Como é o caso dos AINEs, pesquisas recentes mostram um numero de usuários, mais de 60 milhões de americanos de um modo geral, a consumi-los em uma base semanal.

Os grandes problemas dessa utilização descontrolada estão em seus efeitos secundários, descrito desde 1971, sabe-se que os AINEs interferem na síntese de proteína muscular, entre vários outros efeitos adversos. Nosso grupo de estudo já constata que ratos submetidos à ingestão crônica de ibuprofeno, leva a serias alterações dos capilares do músculo. Além do fato de que em trabalhos anteriores do nosso grupo de investigação ter verificado, também, uma diminuição da performance em ratos treinados durante oito semanas sob efeito de ibuprofeno. O que nos leva a acreditar que este medicamento estaria de alguma forma causando interferência sob as reservas energéticas dos animais em estudo. Das considerações feitas foi objetivo deste trabalho avaliar os conteúdos de glicogênio no fígado e músculo de ratos submetidos a um protocolo de treino aeróbico sob efeito de Ibuprofeno, para ver até que ponto o Ibuprofeno interfere nas reservas de glicogênio e relacioná-lo com os níveis plasmáticos de glucose e lactato. Pretendeu-se ainda, investigar o papel do Ibuprofeno nos níveis plasmáticos e teciduais de IL-6, uma vez que, tal como descrito na literatura, esta citocina tem íntima relação com os níveis de glicogênio.

2. ESTADO DA ARTE

O exercício físico tem sido apontado por alguns autores como promotor de bem-estar e saúde aos seus praticantes, contribuindo, favoravelmente, com os sistemas: circulatório, respiratório, imunológico e reduzindo os riscos de distúrbios relacionados ao sedentarismo. A prática da atividade física também pode resultar em algumas adaptações bioquímicas como, por exemplo, aumento das reservas energéticas e melhora do perfil metabólico de diversos tecidos (Alanna et al., 2014).

2.1 Músculos esqueléticos

O tecido muscular estriado esquelético constitui a maior parte da musculatura do corpo dos vertebrados, é responsável pela sustentação e movimentação corporal devido a sua capacidade de contração e de gerar a força que é aplicada sobre ossos e articulações. O músculo esquelético é formado por duas principais estruturas, as miofibrilas e o tecido conectivo (TC) (Tidball et al., 1986).

As miofibrilas são unidades base de um músculo, compostas por organelas tubulares dispostas em feixes longitudinais que preenchem quase, totalmente, o citoplasma das células musculares, em contato com as extremidades do sarcolema (membrana plasmática da célula muscular), são responsáveis pela função contrátil do músculo. Cada fibra muscular é uma célula (miócito) com vários núcleos e um grande número de miofibrilas no seu citoplasma, envoltos por uma membrana chamada sarcolema (Garreth, 1990).

Quando nos referimos TC, falamos do grupo de tecidos orgânicos responsáveis por unir, ligar, nutrir, proteger e sustentar os outros tecidos (Tidball et al., 1986). No caso das fibras musculares envoltas por TC, as quais recebem o nome de endomísio, dispõem-se paralelamente entre si e reúnem-se em feixes. Cada feixe contém de 10 a 300 fibras, é envolvido por TC, classificado como perimísio, e constitui um fascículo. Vários fascículos reunidos são recobertos por outro TC chamado de epimísio, os quais constituem um músculo. O TC é o arcabouço do músculo e permite que o estiramento exercido pelas fibras musculares seja aplicado efetivamente. A rede de tecido conectivo

cria um suporte e integra as miofibrilas, convertendo a contração individual de cada fibra em um movimento articular efetivo, permitindo assim uma locomoção eficiente. Cada miofibrila é conectada a duas terminações de tecido conectivo de tendão, chamadas de junção miotendinosa (Tidball et al., 1986; Garreth, 1990; Tidball, 1995).

No interior de uma fibra muscular existem os filamentos de actina e miosina, as duas principais proteínas contráteis do músculo (Junqueira et al., 2004). Compostas por miofibrilas de características cilíndricas, com diâmetro entre 1 e 2mm e estrias transversais com faixas claras e escuras. Os filamentos de miosina formam bandas escuras (Figura 1), chamadas anisotrópicas (banda A), e as de actina, as bandas claras, chamadas isotrópicas (banda I). Nos filamentos de miosina (banda A) encontram-se faixas mais claras chamadas de banda H, bem visíveis nas células musculares relaxadas e que vão desaparecendo a medida que a contração ocorre. Já no centro de cada banda I aparece uma linha mais escura, chamada linha Z (Juqueira et al., 2004). O intervalo entre duas linhas Z consecutivas é chamado de sarcômero e correspondem à unidade contrátil da fibra muscular como se pode observar na figura a seguir.

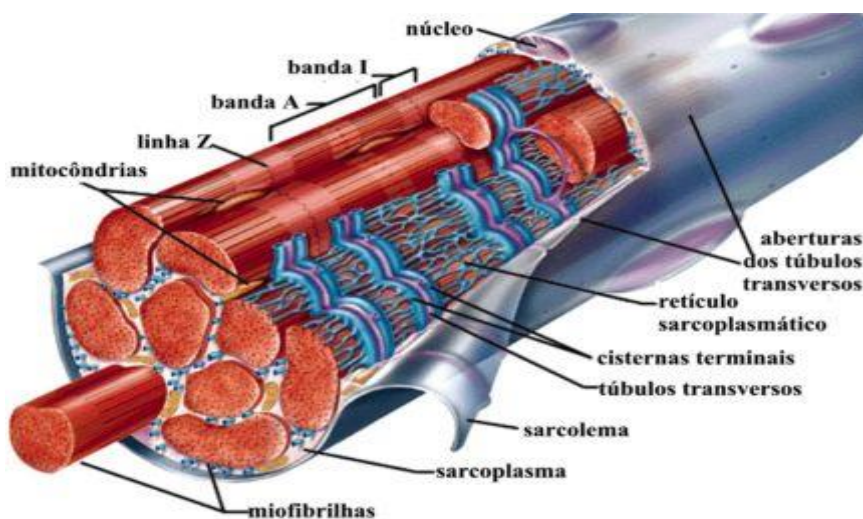


Figura 1. Esquema representativo de uma fibra muscular e seus componentes (Marinho, 2014).

§

2.1.1 Propriedades estruturais das fibras musculares

As propriedades estruturais e funcionais das fibras são, geralmente, referidas aos fenótipos de fibras, que podem mudar em resposta às influências hormonais e neurais de atividade que são expostas (Schiaffino et al., 2011). Assim a composição do músculo esquelético se dá por vários tipos de fibras, tendo características diferentes quanto ao tipo de contração que se classifica em lenta, fibras tipo I, e contração rápida, fibras tipo II (Lefeuvre et al., 1996).

Segundo Baldwin et al. (2001), a composição do músculo em relação aos diferentes tipos de fibras depende da função do músculo, por exemplo, durante uma corrida de longa distância os músculos envolvidos no requerido esforço possuem maior proporção de fibras de contração lenta (tipo I), que se caracterizam por abarcarem uma grande quantidade de mioglobina e mitocôndrias, permitindo a produção de ATP pela via oxidativa de glucose e ácidos graxos. Deste modo, se tornando uma fibra de perfil aeróbico com maior resistência a fadiga em atividades constantes, como é o caso da musculatura que sustenta a coluna vertebral.

Já as fibras tipo II, são de características de contração rápida com maior domínio sobre o metabolismo anaeróbio, sua principal desenvoltura vem a ser a predominância da via glicolítica e a fermentação láctica como fonte de ATP, são fibras que dispõem de baixo rendimento de carboidratos e um rápido índice de fadiga, como por exemplo, uma corrida de explosão ou até mesmo uma contração muscular com uma elevada carga (Schiaffino et al., 2011).

Porém, há subtipos de fibras que se ramificam a partir das fibras tipo II de contração rápida, com as seguintes denominações: fibras IIa e IIb (Pette et al., 1992). A classe de fibras classificadas como tipo IIa se distingue das fibras tipo I pelo fato de ter seu metabolismo com predominância anaeróbia, porém ainda apresenta vestígios de mitocôndrias e enzimas oxidativas, resultando na capacidade de exercer resistência, assim tornando a fibra IIa intermediária entre o tipo II e I (Baldwin et al., 2001). Contudo, as fibras tipo IIb apresentam predominância total no metabolismo anaeróbio, sendo praticamente isentas de mioglobinas e mitocôndrias, metabolizando apenas glucose, sem função de oxidação o que gera um elevado acúmulo de ácido láctico (Schiaffino et al., 2011).

2.2 Exercícios Físicos e respiração celular

O exercício físico pode ser utilizado como uma das ferramentas não medicamentosas mais acessíveis, menos dispendiosas e eficientes para a promoção e manutenção da saúde (Kelley et al., 2008). Assim, ajuda no melhor funcionamento do corpo humano, quando realizado de forma segura, respeitando os limites de cada indivíduo, ainda melhora significativamente as funções cardiorrespiratórias, musculares e articulares, dentre vários outros benefícios (Gaesser, 2007). Benefícios estes como a ativação e mobilização de enzimas e células específicas liberadas com o estímulo do exercício, tais como: células satélites residentes no músculo, citosinas e hormônios (Wahl et al., 2008), ativadas para induzir a regeneração e crescimento de tecidos corpóreos. Portanto, o exercício físico resulta em indução de adaptações moleculares que melhoram o desempenho físico, levando a uma melhora da saúde (Carmeli et al., 2004).

Indivíduos que buscam uma prática adequada, normalmente, desejam uma promoção de seu estado saudável, aumento de autoestima e rendimento físico, objetivos estes que podem ser atingidos através de diferentes programas de treinamento físico em que, geralmente, predominam dois tipos de exercícios distintos, aeróbico e anaeróbico (Cavinato et al., 2010).

Segundo Junqueira et al. (2012) os exercícios de via aeróbica utilizam como substrato glucose, lipídios e, em alguns casos, proteínas. Seu mecanismo metabólico para o balanço energético se dá pela síntese de ATP. A glucose, sendo o substrato de primeira escolha do organismo em um indivíduo saudável e bem alimentado, segue seu processo metabólico para gerar moléculas de ATP. No interior da célula, particularmente no citosol, ocorre a glicólise, que irá gerar piruvato a ser transportado para a matriz mitocondrial e convertido em acetil-coenzima A, que por sua vez alimentará o ciclo de Krebs. O próximo passo será o transporte de elétrons e hidrogênio para a cadeia respiratória, o qual ocorre na crista mitocondrial, onde no final do processo as moléculas de hidrogênio se ligam ao oxigênio, formando H_2O , evitando que o meio celular se torne ácido. Estes elétrons e hidrogênios também participam no processo de formação de novas moléculas de ATP (Junqueira et al., 2012).

No metabolismo anaeróbico o substrato para gerar energia é a glicose, que é degradada no processo de glicólise, formando piruvato. Porém, por se tratar de uma via energética rápida, esse piruvato não irá participar do ciclo de Krebs, permanecendo no citosol. Situação que dará origem ao ciclo de Cori, durante o qual o piruvato passa pela fermentação láctica sendo transformado em lactato, produto transportado então para o fígado. Este processo chamado de gliconeogênese irá sintetizar uma nova molécula de glicose. Esta glicose será utilizada pelo músculo, mas caso não haja necessidade, será mantida no fígado como glicogênio (Curi, 2003).

Com isso, torna-se compreensível a importância de uma boa alimentação a fim de ocorrer a oxidação das moléculas dos alimentos para prover a energia necessária aos processos celulares na forma de ATP e, ainda a regulação da glicemia, que envolve os hormônios insulina e glucagon (Jofili et al., 2010).

Outro ponto importante se ser referido, é a produção de lactato, que mostra-se reduzida quando associada a uma depleção dos estoques de glicogênio muscular, analisados em decorrência de uma dada carga de exercício (Tegtbur et al., 1993). O estudo de Bertuzzi et al. (2009) também relaciona a produção de lactato com eventos bioquímicos, nos quais a mitocôndria não é capaz de oxidar todos os piruvatos produzidos durante o esforço intenso, o que resultará na sua conversão em lactato pela enzima lactato desidrogenase. Quando se fala em lactato, não podemos deixar de descrever que a taxa de conversão da energia química para mecânica durante a contração muscular é considerada um dos principais eventos fisiológicos determinantes do desempenho físico. Em linhas gerais, assume-se que durante os esforços de curta duração e com alta intensidade, a molécula de adenosina trifosfato é ressintetizada, predominantemente pela degradação da fosfocreatina e do glicogênio muscular, com subsequente formação de lactato (Bertuzzi et al., 2009; Robergs et al., 2004; Jacobs, 1981).

Outro fator a ser relacionado com a produção de lactato é a liberação dos íons H^+ e conseqüentemente a diminuição do pH intramuscular, os quais seriam fatores de diminuição da função fisiológica de contração muscular. Assim as alterações no pH resultantes do acúmulo de H^+ teriam participação na inibição da liberação de Ca^{2+} , aumento do Ca^{2+} livre e inibição das enzimas associadas à glicólise (Bertuzzi et al., 2009; Carmeli et al., 2004).

Com base em estudos nos quais ratos Wistar foram estimulados através de sessão diafragmática elétrica transcutânea e, posteriormente, os níveis de lactato foram avaliados, observou-se que aos cinco minutos após a finalização da sessão houve um aumento do pico da lactemia, porém, seguida de uma redução, retornando aos seus valores normais. Costa et al. (2006) sugere que a taxa de produção encontra-se em equilíbrio com a remoção de lactato. Esta constatação está de acordo com vários estudos que tem mostrado que as concentrações plasmáticas de lactato têm ligação entre a velocidade que é produzida pelo músculo assim com a velocidade com que é removido. (Foss et al., 2002).

Bonen (2000) ao estudar os transportadores de lactato, como o caso das proteínas monocarboxilato em musculatura cardíaca e esquelética, constatou que o retorno aos níveis normais se deve pela oxidação causada pela própria musculatura esquelética. Já na musculatura cardíaca a proporção se encontra em menor contraste, pois há o processo de conversão de glucose hepática pela gliconeogênese. Quando o consumo de glucose ocorre de forma brusca, por conta de uma alta demanda de oxigênio para se obter energia mais rapidamente sob um processo anaeróbio, este processo desequilibra o sistema de produção e utilização de lactato, uma vez que a alta taxa de glicólise aumenta a proporção na concentração plasmática de lactato, e também as células hepáticas não conseguem realizar a gliconeogênese na mesma velocidade em que é produzido, havendo assim um acúmulo de lactato (Nelson, 2002).

Vários fatores podem interferir na produção do lactato, tais como: conteúdo de glicogênio muscular, o consumo agudo de glucose, entre outros. No entanto Jacobs (1981), em seu estudo, observou ao analisar a musculatura de indivíduos treinados e nutridos, que os níveis musculares e sanguíneos de lactato são menores em relação à situação do grupo controle, quando a depleção de glicogênio é induzida pela manipulação de dieta ou pelo exercício físico vigoroso. No entanto, sugere que esses valores seriam em consequência de um aumento da utilização de lactato durante o exercício, e não por uma diminuição em sua produção.

De forma alternativa, Robergs et al. (2004) tem proposto que por conta de múltiplos fatores bioquímicos na mitocôndria, esta não seria capaz de oxidar todos os piruvatos que são produzidos durante o esforço intenso, o que resultaria na sua conversão em lactado pela enzima lactato desidrogenase.

No ato de exercício físico, os estímulos físicos e químicos controlam a produção de óxido nítrico. Portanto o exercício estimula a síntese de óxido nítrico (NOS) pelas células endoteliais através de mecanismos químicos. Já o estímulo físico é feito pela força que o sangue exerce sobre a parede das artérias, designada força de cisalhamento, ou "shear stress" (Garcia, 2011). Estes mecanismos envolvem a interação de agonistas endógenos e exógenos como acetilcolina, bradicinina e ATP, sobre as células endoteliais.

O óxido nítrico tem sua síntese encontrada em duas isoformas, conhecidas por: constitutiva (cNOS) e induzível (iNOS). A isoforma constitutiva é originalmente encontrada no endotélio e nos neurônios, sendo então denominadas de eNOS (NOS endotelial) e nNOS (NOS neuronal). A isoforma nNOS, é encontrada no cérebro, na medula espinhal, nos gânglios simpáticos, em glândulas adrenais, entre outras estruturas como células epiteliais pulmonares, células da ilhota pancreática e do músculo esquelético (Moncada et al., 1991). Já a isoforma induzível (iNOS) é ativada a partir de alguns estímulos patológicos, como, por exemplo, citocinas, endotoxinas e fatores de necrose tumoral, e são independentes de íons Ca^{2+} . Sendo expressa em vários tipos celulares como macrófagos, linfócitos, neutrófilos, hepatócitos e células epiteliais (Moncada et al., 1991).

Ambas as isoformas encontram-se presentes nas células e são estimuladas por uma cascata bioquímica que pode ser dependente ou independente de íons cálcio. A ativação da NOS constitutiva é dependente da elevação de íons Ca^{2+} nas células endoteliais. Tanto a eNOS quanto a nNOS requerem um doador de elétron, a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida (NADPH), e cofatores como a flavina adenina dinucleotídeo (FAD), a flavina mononucleotídeo (FMN) e a tetrahidrobiopterina (BH4) (Vanhoutte, 2003; Boo et al., 2005).

Estudos mostram que as células endoteliais são capazes de sintetizar várias substâncias vasoativas, que foram classificadas em fatores relaxantes e fatores contráteis. Os fatores relaxantes derivados do endotélio são: o óxido nítrico (NO), a prostaciclina e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (Vanhoutte, 2003).

O aumento da produção de NO contribui para diminuir significativamente dos efeitos adrenérgicos que causam a constrição da artéria pulmonar durante a atividade física e dilata os vasos sanguíneos em repouso (Kane et al., 1994). Experimentos em

bovinos submetidos a exercício físico demonstraram que a infusão intravenosa de L-arginina, um substrato para a síntese de NO, reverte o efeito da inibição da síntese de óxido nítrico, sem afetar o tônus dos vasos sanguíneos pulmonares (Koizumi et al., 1994).

Tatchum-Talom et al. (2000) mostraram em seu estudo que adaptações fisiológicas ao exercício de natação, potencializa o relaxamento induzido por acetilcolina dos vasos sanguíneos e a ativação de nNOS nas células endoteliais dos pulmões, átrios, e aorta.

Os fatores contráteis derivados do endotélio são a endotelina e o tromboxano, e o NO, produzido pelas células endoteliais, um factor relaxante, o qual desempenha um papel de grande importância no controle cardiovascular, tanto no controle da resistência periférica vascular como na agregação plaquetária (Vanhoutte, 2003). O NO é um potente vasodilatador e assim seu papel no controle da PA é extremamente relevante.

Portanto, o óxido nítrico contribui de grande forma para a homeostase do corpo em atividade e pós-exercício. Um exemplo da importância deste agente foi demonstrado nos estudos de De-Palma et al. (2014), o qual documenta que após privarem a síntese de nNOS em ratos submetidos a treino em passadeira, encontraram sérias alterações nas estruturas bioenergéticas das mitocôndrias dos músculos esqueléticos, enquanto comparados com os músculos em descanso, notando também uma redução na massa muscular dos mesmos. Estabelecendo que um déficit na sinalização de óxido nítrico causa alterações mitocondriais e deficiências no músculo esquelético. Assim se coloca que o óxido nítrico detém diversas funções chave nas mitocôndrias, como por exemplo, induzir a biogênese mitocondrial e o controle respiratório da mitocôndria, além de controlar a expressão de várias enzimas do ciclo de Krebs. Portanto, o déficit na expressão de nNOS, apresenta uma produção reduzida de força, assim como uma menor adaptação para o exercício, desenvolvendo um quadro de fadiga após um certo linear de esforço (Percival et al., 2008).

§

2.3 Substratos energéticos e suas influências no exercício físico

A musculatura esquelética e o fígado constituem os principais órgãos de armazenamento de glicogênio, um polissacarídeo que desempenha um importante papel nas reservas energéticas do corpo humano. Constituindo menos de 1% do estoque energético e, podendo ser encontrado em maiores concentrações no fígado, com até 25%. Neste caso passa a ser chamado de glicogênio hepático. A principal função do glicogênio armazenado no fígado é alimentar a necessidade energética das células cerebrais e breves explosões de exercício muscular intenso (Ruggeri et al., 2013). Como já descrito em capítulos anteriores, o nosso corpo utiliza, como principal substrato energético o carboidrato, que é estocado em forma de glicogênio no músculo e é rapidamente consumido durante o exercício intenso ou moderado, sendo sua depleção crítica associada a um quadro de fadiga (Conlee, 1987).

O pâncreas é uma glândula mista do sistema digestivo e endócrino, que produz hormônios como a insulina e glucagon, sua glândula é composta por dois tipos de tecido que são os ácinos e as ilhotas de Langerhans. As ilhotas de Langerhans são constituídas por vários tipos celulares, se destacando as células alfa, que são responsáveis pela produção do glucagon e as células beta, que produzem a insulina (Iozzo et al., 2001).

O efeito mais importante da insulina é o de promover o transporte de glucose para o interior das células, principalmente, para as células do músculo esquelético, do tecido adiposo e do fígado. O fígado desempenha um importante papel na manutenção da glicemia do organismo (Lima-silva et al., 2007). Em indivíduos saudáveis, o nível elevado de glucose no sangue estimula a secreção de insulina, que por sua vez, ativa as enzimas glicoquinase que reagem com o íon fosfato e com a enzima glicogênio sintase, resultando na formação do glicogênio hepático e reduzindo o nível de glucose sanguínea (Arden et al., 2004).

Entretanto, quando o nível de glucose sanguínea começa a cair, o glicogênio hepático é fragmentado, estimulado pelo hormônio glucagon. Para ocorrer essa degradação, o hormônio glucagon ativa a enzima adenilciclase nas membranas das células hepáticas, fazendo com que haja um aumento de AMP (monofosfato de adenosina cíclico) que, por sua vez ativa a enzima fosforilase, promovendo por fim a

glicogenólise classificada como degradação do glicogênio hepático em glucose (Lima-Silva et al., 2007).

Outra forma de manutenção da glicemia pode ser explicada pelo modo como a glucose é produzida através do processo chamado de gliconeogênese, que contém sua estimulação pelo hormônio glucagon (Iozzo et al., 2001). Desse modo, como mostra a Figura 2, a regulação da concentração de glucose no sangue, mantida pela ação combinada dos hormônios pancreáticos, insulina e glucagon, regula rigidamente a concentração da glicemia plasmática basal, ao redor da concentração média de 80mg/dl.

Schiavo et al. (2003) referiram uma importante informação, de que, tanto o músculo quanto o fígado, ao alcançarem suas capacidades máximas de estocar glicogênio, armazenam o excesso na forma de gordura. Uma parte é sintetizada no fígado e exportada para as células adiposas na forma de lipoproteínas, como as LDL (lipoproteína de baixa densidade), HDL (lipoproteína de alta densidade) (Schiavo et al., 2003).

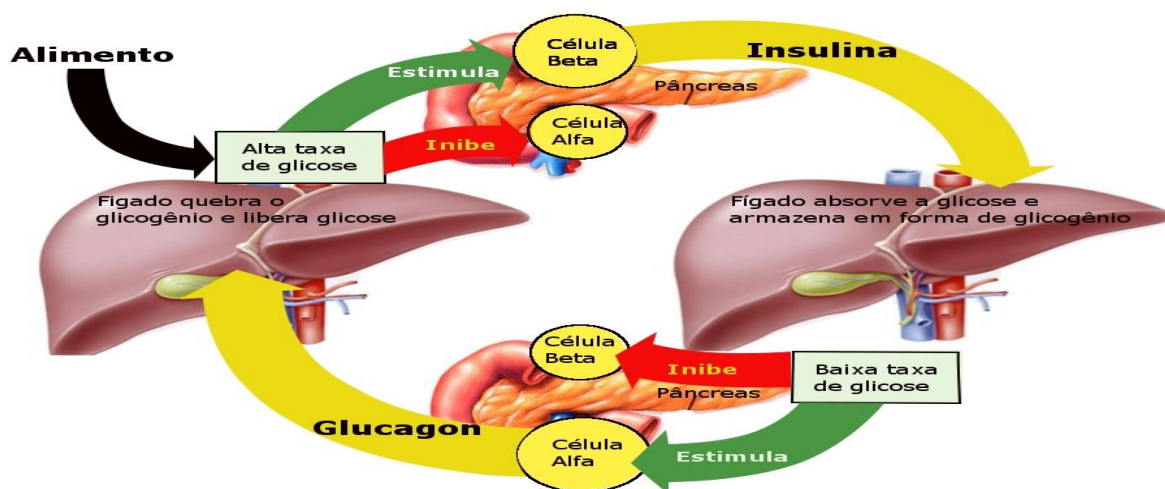


Figura 2. Regulação da concentração de glucose no sangue, mantida pela ação combinada dos hormônios pancreáticos, insulina e glucagon (Santos, 2014).

Já o glicogênio muscular é sustentado pela ação da insulina que age facilitando a captação e metabolização da glucose (Pauli, 2009; Schiavo et al., 2003; Cersosimo, 1987). Assim o tecido muscular esquelético, por desempenhar grande consumo energético no organismo, torna-se responsável por aproximadamente 30% do consumo

de energia corpórea. Além de ser um importante órgão responsável pela captação, liberação e estocagem de glicose (Pauli, 2009).

Devido à relação entre o exercício físico e a melhora na homeostase da glicemia, alguns pesquisadores procuraram delinear uma relação entre o exercício físico e a secreção de insulina pelas células pancreáticas.

A pesquisa de Oliveira et al. (2010), averiguou uma melhoria na capacidade de secreção de insulina, que foi observada em ilhéus pancreáticos, estimuladas com alta concentração de glicose, em ratos submetidos a treinamento de natação por 8 semanas.

A liberação de vários hormônios atuantes durante o exercício físico, tais como o glucagon, catecolaminas, cortisol e Gh, promove um aumento da circulação da glicose circulante (Cersosimo, 1987). O controle da disponibilidade dos substratos energéticos no exercício é determinado em grande parte por ajustes hormonais, principalmente, a diminuição da insulina, aumento do glucagon e das catecolaminas. A diminuição da insulina contribui para aumentar o efeito dos hormônios contrarreguladores sobre o fígado, favorecendo a produção de glicose. A diminuição da insulina, associada ao aumento do glucagon, promove a produção hepática de glicose, enquanto que a ação combinada da insulina e catecolaminas favoreça a mobilização dos lipídeos (Marliss et al., 2000).

Durante o exercício o consumo de ATP pode aumentar bruscamente, conforme a intensidade e duração do esforço (Hirabara, 2007). Levando-se em conta que o glicogênio muscular, pela via anaeróbia, proporciona energia sem oxigênio, acaba por contribuir com a maior parte da energia nos minutos iniciais do exercício. À medida que o exercício físico continua e as reservas de glicogênio diminuem, a glicose sanguínea passa a constituir o principal fornecedor de energia, enquanto o catabolismo das gorduras fornece um percentual cada vez maior da energia total (Mcardle et al., 2008).

Com o prolongamento do exercício, as reservas de glicogênio muscular diminuem gradualmente e, parte da energia consumida durante o esforço passa a ser fornecida pelos triglicerídeos, glicose hepática e ácidos graxos livres (AGL) circulantes no plasma (Benattil et al., 2007). Os ácidos graxos livres, como o substrato energético, são utilizados principalmente em exercícios mais prolongados, sendo a sua liberação dependente da duração e intensidade do exercício, assim como o estado nutricional do praticante de atividade física. Rogatto (2001) mostrou em estudo, que ratos sedentários

submetidos a treino de natação com uma sobrecarga de 50% do peso corporal, tinham as concentrações dos níveis séricos de AGL muito maiores do que as obtidas no grupo treinado.

Como já descrito anteriormente, a insulina estimula a captação de glucose nos tecidos, porém durante o exercício, a captação de glucose pelos músculos é aumentada e a liberação de insulina é diminuída. Essa redução visa evitar um estado de hipoglicemia. A menor concentração de insulina, possivelmente mediada pelos receptores adrenérgicos, favorece a mobilização de glicogênio hepático e ácidos graxos livres do tecido adiposo, mantendo os níveis da glicemia normais (Powers et al., 2000).

O esforço físico promove ainda a liberação do Gh pela estimulação da hipófise anterior, que inibe o consumo de glucose circulante e estimula a liberação de AGL pelo fígado. Este hormônio também atua na secreção das catecolaminas, cuja função é promover a glicogenólise hepática, assim, elevando os níveis glicêmicos (Powers et al., 2000).

A liberação de hormônios glicocorticoides também é estimulada no exercício, sendo sua secreção dependente da quantidade de hormônio adrenocorticotrófico liberado pela hipófise. Como já descrito anteriormente, durante o exercício físico, o cortisol estimula a produção de glucose pelo fígado, ativando a gliconeogênese, que diminui a utilização de glucose e acentua a liberação de glucagon pelas ilhotas pancreáticas. Assim uma sessão de exercício agudo, causa um aumento nas concentrações de cortisol, mantendo-se elevada até mesmo após o término da atividade (Kraemer et al., 1998).

Estes dados corroboram a pesquisa de Graaf-Roeelfsema et al. (2007), descreve que, quando um esforço físico chegar a uma alta intensidade baseado em seu linear, ocorrerá envolvimento do sistema nervoso autônomo e simpático, junto à ativação do eixo hipotalâmico- hipófisário- adrenal. A ativação do eixo hipotalâmico libera cortisol, dando início ao processo de gliconeogênese, inibindo assim a utilização de glucose pelos tecidos, priorizando a mobilização para o sistema nervoso central e a permitir que, durante o exercício, a glicemia permaneça constante. Wilmore et al. (1994) colocam que esse efeito previne o início da fadiga central.

Segundo os estudos de Balarin et al. (2005) realizados em equinos foi verificado que, após treino de corrida, houve um aumento significativo nos valores de glucose, a

indicar que a mobilização de glicose excedeu a utilização pelos músculos. Esta elevação de glicose após o exercício indica um aumento da glicogenólise como consequência do aumento sobre a demanda tecidual, embora o efeito do estresse causado pelo exercício seja importante para sua mobilização. Rose et al. (1994) descrevem que essa mobilização de glicose é devida ao aumento da atividade simpática, relacionada à intensidade do exercício e ao aumento do glucagon plasmático.

As concentrações elevadas de cortisol durante o exercício podem indicar um quadro de adaptação, tendo em vista o papel anti-inflamatório deste hormônio, com benefícios e prevenção à ação de substâncias pró-inflamatória produzidas pelo exercício agudo (McKeever et al., 2007).

Estes resultados sugerem a possibilidade de adaptação ao treinamento, pois há clara tendência para a existência de uma ação na tentativa de prevenir o início à fadiga central, pela manutenção normoglicêmica (Nybo, 2003). Diante destes fatos, inúmeras pesquisas vêm surgindo em torno das adaptações metabólicas que o exercício físico promove e no modo em que interferem positivamente no metabolismo da glicose.

2.3.1 Atividade muscular e mecanismos independentes de insulina

A ciência tem comprovado nos últimos anos que o exercício físico tem efeito importante nos mecanismos moleculares de captação de glicose no músculo esquelético por diferentes mecanismos moleculares, tanto em indivíduos saudáveis como nos portadores de resistência à insulina. A melhora da captação de glicose ocorre através de diversas vias de sinalização intracelular, dentre as vias que dependem do sinal insulínico se destaca a via fosfatidilinositol 3-quinase (PI3-q) (Pádua, 2009). A sinalização intracelular da insulina, quando ativada ao seu receptor, fosforila vários substratos proteicos em tirosina, incluindo substratos do receptor de insulina, as proteínas IRS (IRS-1 e IRS-2), (Carvalheira et al., 2002).

A fosforização destas proteínas cria zonas de ligação para a proteína citosólica PI3-q. Pauli, (2009) considera que esta proteína é uma molécula essencial para o transporte de glicose estimulada pela insulina, pois, sua ativação aumenta a fosforilação em serina da proteína quinase B (Akt), o que resulta na translocação de transportadores

de glucose tipo 4 (GLUT-4) para a membrana celular, como mostra a Figura 3, permitindo o transporte de glucose para o músculo e tecido adiposo, reduzindo assim a glicemia.

Adaptações na via molecular e a ativação de proteínas intracelulares em resposta ao exercício potencializam a ação da insulina e aumenta a translocação de GLUT-4 para a membrana celular (Teixeira-Lemos, 2011). Assim a capacidade do músculo oxidar gordura aumenta em resposta ao exercício aeróbico, um mecanismo importante o qual melhora a sensibilidade a insulina no músculo esquelético. O aumento da translocação do GLUT4 para a membrana plasmática via insulina parece ocorrer em resposta à redução dos estoques de glicogênio pós-exercício (Torres-leal et al., 2009).

A capacidade do GLUT-4 dirigir-se até a superfície da célula através de um mecanismo que não depende de insulina, se resume ao fato de que, músculos ativos podem captar glucose sem insulina (Mcardle et al., 2008). Estudos já demonstraram que a translocação de GLUT-4 pode ser estimulada pela ação contrátil do músculo esquelético. A atividade contrátil altera o status energético das células musculares esqueléticas e, dependendo da intensidade das contrações pode haver diminuições significantes nas concentrações energéticas celulares, levando a uma maior ativação de enzimas que atuam na translocação de GLUT-4 para a superfície celular (Goodyear et al., 1998; Ribeiro, 2011).

Segundo a revisão de Ribeiro (2011), alguns mecanismos como o aumento do cálcio (Ca^{2+}) intracelular durante a atividade física promovem um aumento na via de translocação de GLUT-4. A liberação de Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático para produzir contração muscular é responsável por ativar enzimas, como, proteínas quinases, que são associadas com a liberação de GLUT-4.

§

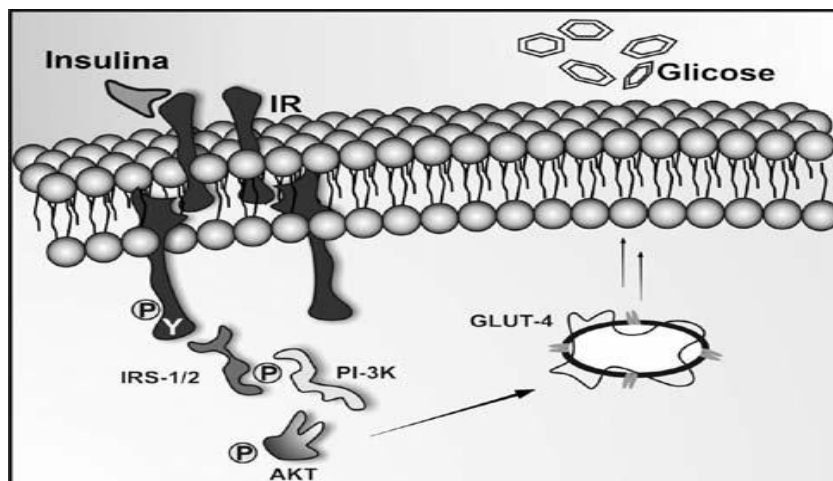


Figura 3. Via de sinalização da insulina na captação de glicose. A insulina, ao se ligar ao seu receptor de membrana, promove a auto fosforilação da sub unidade beta em resíduos de tirosina e desencadeia uma cascata de sinalizações, as quais convergem para as vesículas que contêm GLUT-4, promovendo o seu transporte para a membrana celular (Pauli, 2009).

2.4 Músculos como um órgão endócrino

Durante séculos, pesquisadores investigaram qual a ligação entre a contração muscular e alterações hormonais liberadas durante as atividades físicas, além de mediar as mudanças metabólicas de órgãos, tais como: fígado e tecido adiposo, chegando ao consenso que citocinas e outros peptídeos exercem efeito endócrino classificado como miocinas (Pedersen et al., 2007c).

Recentemente o músculo esquelético foi identificado como um órgão que produz e libera citocinas, dado que este músculo é o maior órgão do corpo humano. O exercício produz mudanças consideráveis no sistema imune, provocando um aumento no número de citocinas. No ano 2000, foram apresentados com clareza resultados que indicam que a contração do músculo esquelético libera quantidades significativas de interleucina 6 (IL-6) na circulação sanguínea (Pedersen et al., 2007b).

Segundo Schwantner et al. (2004), a IL-6 atua como uma citocina pró-inflamatória, quando expressa pelo músculo esquelético resultante de contração muscular ocasionada por atividade física, é expressa como uma miocina de propriedade anti-inflamatória. A IL-6 é normalmente secretada por células T e macrófagos. Por exemplo, durante uma infecção ou após um suposto trauma, que conduza à inflamação,

a expressão de IL-6 ocorre pela produção de macrófagos ativos e linfócitos T, tendo assim um enorme papel na resposta inflamatória aguda. Assim, atuam em receptores específicos da membrana das células, estimulando a produção de citocinas que, por fim, estimulam o crescimento dos linfócitos B que constituem o sistema imunológico (Schuster et al., 2013; Streetz et al., 2001).

Pesquisas apontam que de fato a IL-6 é um importante marcador metabólico (Carey et al., 2004). A identificação do músculo como um órgão que produz citocinas, levou rapidamente à descoberta de que estas citocinas derivadas do músculo poderiam explicar o importante papel na mediação de alterações metabólicas causadas pelo exercício (Pedersen et al., 2007a). A descoberta de que a contração muscular libera a IL-6, tem gerado muito interesse científico, por se tratar de uma descoberta contraditória. Por um lado, a IL-6 é produzida e liberada no pós-exercício, ao mesmo tempo em que há ação do pico de insulina, por outro lado, tem se associado a IL-6 com a obesidade, responsável por reduzir a ação da insulina (Ostrowski et al., 1999; Fischer, 2006).

No estudo de Starkie et al. (2001) foi constatado que, durante um processo inflamatório, existe um forte e rápido aumento de fator de necrose tumoral (TNF), o qual é seguido por um aumento da IL-6, porém em contraste, durante o exercício, um aumento na produção de IL-6 não está ligada por elevados níveis de TNF. Completando os estudos, a revisão de Pedersen et al. (2007c) descreve que o músculo esquelético expressa e libera miocinas na circulação sanguínea em resposta à contração muscular das fibras tanto tipo I quanto tipo II, as quais expressam IL-6. Posteriormente, a mesma exerce seu efeito localmente, como por exemplo, pela ativação da AMP-quinase. A IL-6 atua de forma autócrina ou parácrina através do hormônio Gp130, que resulta na ativação da AMP-quinase. Para aumentar a absorção de glucose e a oxidação das gorduras, a IL-6 também tem ação de aumento da produção de glucose hepática durante o exercício ou da lipólise no tecido adiposo.

Células musculares esqueléticas são capazes de produzir IL-6 em resposta a vários estímulos, tais como lipopolissacárideos (LSP), espécie reativa de oxigênio (ROS), citocinas inflamatórias e a própria contração muscular. Os LSP e ROS em citocinas inflamatórias como TNF e IL-1 podem induzir a produção de IL-6 através de vias de sinalização que envolvem as proteínas quinases ativadas por mitógenos (Frost et

al., 2003). Alguns estudos apontam que o exercício físico regular leva a um aumento da síntese de glicogênio, como descreve Keller et al. (2005) em consequência disto, um músculo treinado irá conseguir armazenar mais glicogênio muscular. Entretanto, um músculo destreinado durante o exercício agudo é altamente dependente de glicogênio como substrato. Como o treinamento leva a um aumento da oxidação de enzimas e uma capacidade reforçada para oxidar gordura, se dá a utilização de gordura como substrato durante o exercício. Isto significa que um músculo treinado utiliza menos glicogênio durante seu trabalho, o que sugere que a IL-6 está de algum modo relacionada com o conteúdo de glicogênio (Keller et al., 2005). A ativação do músculo e a expressão de IL-6 são dependentes de glicogênio, o que mostra que, em condições de baixa de glicogênio muscular, a taxa de expressão de IL-6 é mais rápida e, relativamente, mais IL-6 é produzida, ao mesmo trabalho relativo em comparação com uma alta de glicogênio muscular. Assim a resposta aguda da expressão de IL-6 é maior em sujeitos destreinados comparado com sujeitos treinados (Keller et al., 2005).

A ativação de AMPK (proteína quinase ativada) pode aumentar a captação de glucose (Fisher et al., 2002). Estudos mostraram que o tratamento agudo de células moleculares com IL-6 obteve aumento na captação de glucose basal e do transportador de glucose GLUT4, assim a IL-6 aumenta a absorção de glucose estimulada pela insulina. Conclui-se que, os efeitos da IL-6 sobre a captação de glucose in vitro parecem ser mediados por ativação de AMPK, uma vez que obteve-se resultados contrários em células isentas de AMPK. (Carey et al., 2006)

Evidências crescentes, segundo estudos de Pedersen (2007), sugerem que o TNF desempenha um papel direto na síndrome metabólica. Pacientes com diabetes tipo 2 mostraram uma alta expressão de TNF no músculo esquelético e no plasma (Pedersen, 2007). O TNF inibe a cascata de sinalização de insulina e várias proteínas reguladoras fundamentais, tais como o substrato do receptor de insulina e do substrato de proteína quinase, assim o TNF desempenha um papel patogênico direto no metabolismo da glucose, ou seja, fornece ligação direta de baixo grau de inflamação e resistência à insulina (Plomgaard et al., 2005).

Em relação ao exercício, a IL-6 é, tipicamente, a primeira citocina presente na circulação e está relacionada diretamente a inibição de TNF e IL-1, portanto a IL-6 se relaciona com uma ação anti-inflamatória (Fiers, 1991).

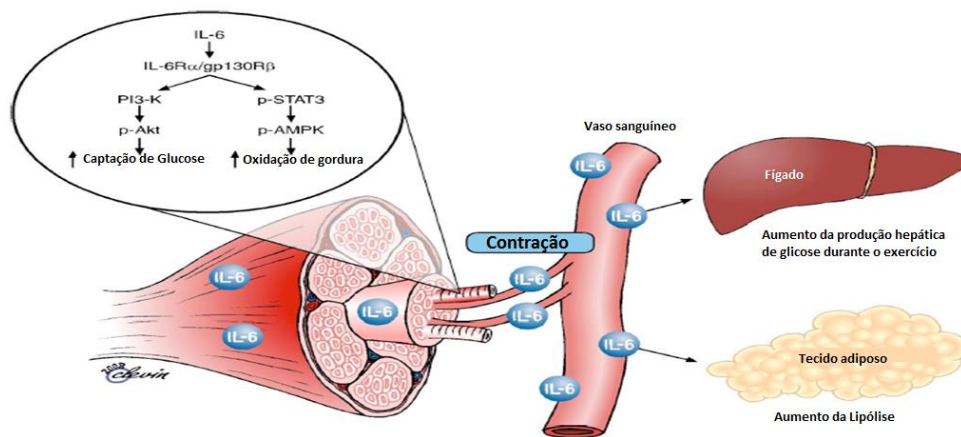


Figura 4. Papel biológico da contração induzida pela IL-6. O músculo esquelético expressa e libera miocinas na circulação sanguínea em resposta a contrações musculares das fibras tipo I e tipo II que expressam IL-6. Posteriormente exerce efeitos localmente dentro do músculo, por exemplo através da ativação de AMP-quinase. Assim IL-6 atua de forma autócrina ou parácrina para sinalizar o hormônio gp130R/IL-6R e provocar a ativação de AMP-quinase e/ou fosfatidilinositol-3-quinase, a fim de aumentar a absorção de glicose e oxidação das gorduras. A IL-6 é também conhecida por aumentar a glicose hepática produzida durante o exercício ou a lipólise no tecido adiposo. Adaptado de Pedersen et al. (2007c).

O exercício representa uma forma de estresse físico que desafia a homeostase do organismo humano. Atividades físicas prolongadas e exaustivas têm mostrado um aumento nas concentrações de várias citocinas presentes na circulação, durante e após a atividade. Dentre as citocinas que são expressas, a IL-6 é encontrada em maior abundância durante o exercício (Ostrowski et al., 1998).

Durante o exercício prolongado, a IL-6 pode também ser liberada a partir do cérebro, bem como dos músculos. O aumento na liberação de IL-6 a partir do cérebro durante o exercício pode ser atribuído a elevadas concentrações de adrenalina arterial devido ao estresse causado pela atividade física (Van et al., 1999). Com isso, Robson (2003) expõe em seu estudo indivíduos que apresentam uma baixa capacidade em seu desempenho, incluindo vários sintomas, bem como um quadro de fadiga. Estes indivíduos muitas vezes acabam por apresentar níveis elevados de citocinas.

Woods et al. (2009) também relata que a atividade física exaustiva pode causar uma resposta inflamatória no cérebro, assim como acontece no músculo. Com base nesses dados, Rasmussen et al. (2011) mostrou que ratos submetidos a treino exaustivo

sofreram grandes alterações nos níveis de IL-6, mRNA e dos níveis de glicogênio, fazendo do hipocampo uma provável fonte da expressão de IL-6 no cérebro. Há especulações de que a liberação de interleucina 6 no cérebro durante a atividade física pode estar de alguma forma ligada ao equilíbrio entre o conteúdo e consumo de energia, havendo uma possível relação entre o aumento de IL-6 cerebral decorrente de uma atividade exaustiva e a sensação de fadiga expressada possivelmente pelo cérebro (Davis et al., 1997).

No entanto, devido às funções pleiotrópicas da IL-6, pensa-se ainda que a produção de um determinado nível de IL-6 durante o exercício moderado pode reverter os efeitos prejudiciais inflamatórios causados pela mesma (Wu et al., 2007; Petersen et al., 2007c). Confirmando os dados citados acima, temos o estudo de Arral et al. (2014), que investigaram a resposta imunitária no cérebro de ratos, após o exercício exaustivo de animais treinados e sedentários. Os dados publicados indicam um aumento da IL-6 em ambos os grupos após corrida exaustiva, porém esta resposta foi mais grave no grupo destreinado em comparação com o grupo treinado. Ao mesmo tempo, observou-se que os ratos com os mais altos níveis de IL-6 no cérebro apresentaram um menor desempenho e se esgotaram muito mais rapidamente.

2.5 Processos de inflamação e recuperação

Um processo inflamatório ocorre decorrente de uma resposta lesiva ao tecido celular. Por exemplo, no esporte, mais de 90% das lesões são causadas por estiramento, contusões ou lacerações, que na maioria das vezes levam a um quadro inflamatório, por causarem um estiramento das miofibrilas e, conseqüentemente, a uma ruptura próxima à junção miotendínea, rompimento dos miofilamentos, anormalidade mitocondrial e do retículo sarcoplasmático, descontinuidade do sarcolema, desequilíbrio hidro-eletrolítico e necrose celular (Tidball, 1995; Fridén et al., 2001). Segundo Clarkson et al. (1995), estes danos às fibras musculares, após um exercício intenso, são normalmente relacionados por rupturas das linhas Z, por serem o ponto de contato das proteínas contráteis. Clarkson et al. (1995) também encontraram danos ao sarcolema e às miofibrilas após analisarem indivíduos submetidos a treinamento de força exaustiva.

Esta resposta lesiva, a qual subsequentemente leva a um processo inflamatório, envolve uma complexa cascata de eventos bioquímicos e celulares que incluem o extravasamento de fluídos (edema), ativação enzimática, migração celular, sensibilização e ativação de receptores de reparo (Jarvinen et al., 2000; Kaariainen et al., 2000). Completando que, uma resposta inflamatória aos tecidos corporais é caracterizada pela movimentação de fluidos de proteínas plasmáticas e de leucócitos, em direção ao tecido afetado (Carlson, 1983; Tidball, 1995), como mostra a figura 5, um esquema simplificado do processo inflamatório.

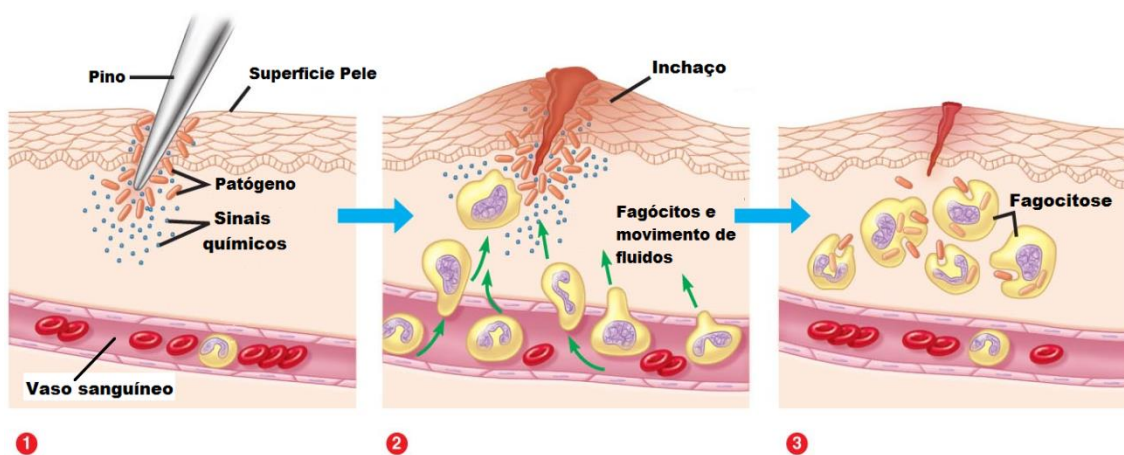


Figura 5. Esquema simplificado do processo de inflamação. 1- Tecido lesado libera sinais químicos como histaminas e prostaglandinas que promovem a vasodilatação, aumento da permeabilidade e também promovem a quimiotaxia, que corresponde a atração de leucócitos para a área atingida; 2- Ocorre vaso dilatação, aumento da permeabilidade do vaso e diapedese (O aumento da permeabilidade e do fluxo sanguíneo consiste na saída de plasma para o interstício, causando edema). Esse edema vai comprimir as terminações nervosas, juntamente com a prostaglandina, a qual irrita essas terminações, ocasionando em outro sinal, a dor. 3- Os neutrófilos fagocitam os micro-organismos e os restos de células mortas. Adaptado de Karpinski (2014).

Os macrófagos e leucócitos desempenham um papel fundamental no desenvolvimento do processo inflamatório, mediando inúmeros fatores de regulação de citosinas, como a IL-6. Além disso, os macrófagos e neutrófilos liberam uma variedade de substâncias oxidantes, criando um estresse oxidativo, o qual promove perda dos estoques energéticos celulares, rompimentos mitocondriais e destruição de membranas. Estes fatores estimulam a produção de uma segunda onda de produtos gênicos, que codificam enzimas com capacidade de eliminar radicais livres, com atividade de reparo tecidual, bem como a produção de citocinas, fatores de crescimento e de outros

mediadores inflamatórios, como por exemplo, as prostaglandinas, as quais por sua vez podem estimular a síntese de óxido nítrico pelo endotélio vascular, causando assim vasodilatação e extravasamento de mediadores inflamatórios para os tecidos e, desta forma, a estimular e sensibilizar os nociceptores de terminais nervosos (Goodman et al, 2010; Katz et al., 2005).

2.6 Ações dos Anti-inflamatórios não-esteroidais - AINES

A ação dos Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) está baseada na inibição da ciclooxigenase (COX), cuja responsabilidade direta é a bioformação de mediadores inflamatórios como as prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos (Almekinders, 1999; Vane et al., 2003). A COX apresenta várias isoformas constituídas por enzimas microsomais que se encontram no interior da bicamada lipídica de fosfolípidios da membrana celular (Jouzeau et al., 1997). Porém a COX se divide em pelo menos duas isoformas, ciclooxigenase 1 (COX-1) e ciclooxigenase 2 (COX-2) (Flower, 2003).

Apesar das COX-1 e COX-2 terem suas isoformas semelhantes, pode-se verificar na figura 6, como a ação do ácido araquidônico atua sobre a expressão da COX tanto tipo 1 quanto tipo 2. Estas isoformas se diferenciam de modo que a COX-1 atua de forma essencial nas células como vasos sanguíneos, plaquetas, estômago e rins, executando importantes funções fisiológicas como a citoproteção gástrica e acúmulo de plaquetário (Vane et al., 2003). Enquanto a COX-2 tem sua bioformação regulada por citosinas como endotoxinas, interleucina 1 e 2, e TNF. Se caracterizando assim pela expressão de células envolvidas em processos inflamatórios, tais como macrófagos e monócitos, sendo a principal fonte dos prostanóides formados na inflamação, tendo sua expressão aumentada em até 20 vezes na presença de processo inflamatório (Mitchell et al., 1993).

Em indivíduos saudáveis o músculo esquelético expressa COX-1, tanto em repouso como em exercício, quase exclusivamente ao nível de transcrição de proteínas (Burd et al., 2010). A isoforma COX-1 existe de forma mais abundante nos músculos esqueléticos de seres humanos em resposta ao exercício físico, em comparação a COX-2 (Trappe et al., 2011; Burd et al., 2010). No entanto, estudos sugerem que a COX-2

desempenha um papel fundamental na produção de prostaglandinas dos músculos esqueléticos em situação de resposta de uma lesão muscular e, não necessariamente, pelo exercício. Em geral no músculo esquelético, a COX-2 parece ser mais sensível a estímulos prejudiciais, como por exemplo, dores seguidas de miopatias sépticas (Rabuel et al., 2004).

Portanto, os AINEs podem ser classificados de acordo com sua capacidade de inibição da COX, que se divide em inibidores seletivos da COX-1 e inibidores seletivos da COX-2 (Trappe et al., 2013b; Vane et al., 2003). No entanto, recentemente foi descoberta mais um tipo de COX, classificada como COX-3, que exerceria uma possível inibição no processo da dor e da febre por atuar no córtex cerebral, medula espinhal e coração. Porém este assunto ainda não se encontra totalmente esclarecido.

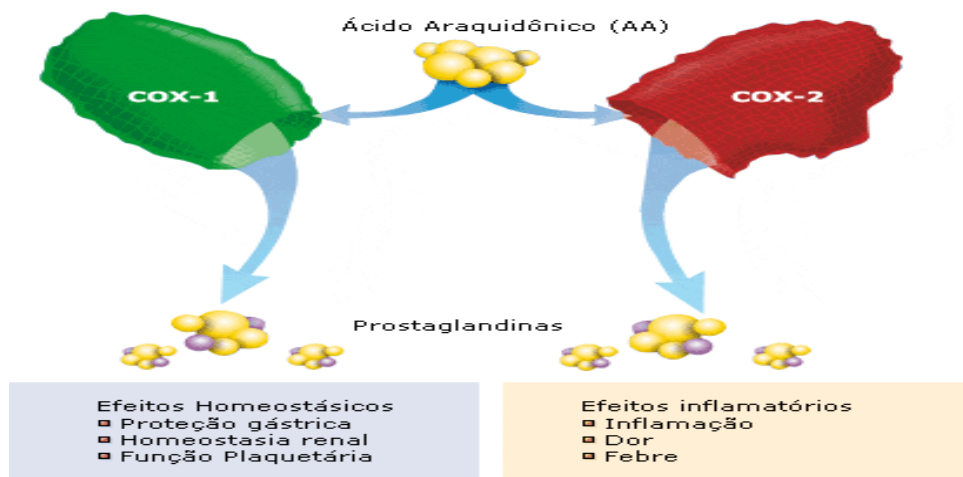


Figura 6. Ação do ácido araquidônico sobre a expressão da COX tipo 1 e 2 (Eduardo, 2014).

2.6.1 Processo de dor e ação do AINE Ibuprofeno

De acordo com as descrições de Goodman et al., (2010), os fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais têm sido cada vez mais utilizados, tanto no mundo desportivo como no cotidiano popular, pelo seu efeito analgésico sobre a dor. Esta pode ser classificada tanto como neuropática quanto nociceptiva, tendo sua origem por estímulos químicos gerados pelo processo de inflamação. Seus sensores de terminações

nociceptivas espalhadas por todo o corpo, desde vísceras e pele aos músculos, tendões e articulações, assim conduzindo a transmissão da dor ao gânglio que emite estímulos álgicos do tecido danificado até o corno dorsal medular que, por sua vez, envia a informação ao córtex cerebral (Goodman et al., 2010).

Uma possível explicação para a dor como, por exemplo provocada por uma lesão, se dá ao crescimento de neutrófilos monócitos e macrófagos, ocorrido por volta de 6 a 12 horas após o referido trauma, ocasionando em um aumento da síntese da prostaglandina, a sensibilizar os receptores nociceptivos e a proporcionar o agravamento da dor (Katz et al., 2005). Uma manobra para o controle da dor tem sido frequentemente utilizada, esta ferramenta se dá pelo uso de AINEs, que provoca um efeito analgésico, desencadeando a inibição da enzima cicloxigenase, responsável pela conversão do ácido araquidônico pela prostaglandinas (Vane et al., 2003).

O AINE Ibuprofeno é um fármaco derivado do ácido propiônico não seletivo que inibe a ação da enzima COX e, conseqüentemente, a síntese de substâncias inflamatórias, tais como as prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, reduzindo o processo de inflamação e dor (Goodman et al., 2010), como demonstrado no esquema da Figura 7. Sua forma de administração mais comum se dá pela via oral, onde a molécula é absorvida no trato gastrointestinal e o pico de concentração máxima gira em torno de 2-4 horas após serem atingidos os valores de pico plasmático, no decorrer de sua meia-vida atinge valores de 3-6 horas, podendo ter uma papel de atuação de até 12 horas (Morris et al., 2010; Hardman et al., 2006). Dependendo da aplicabilidade considerada, a dose total diária (fracionada) pode variar entre 800 a 1200 mg (Morris et al., 2010; Hardman et al., 2006).

§

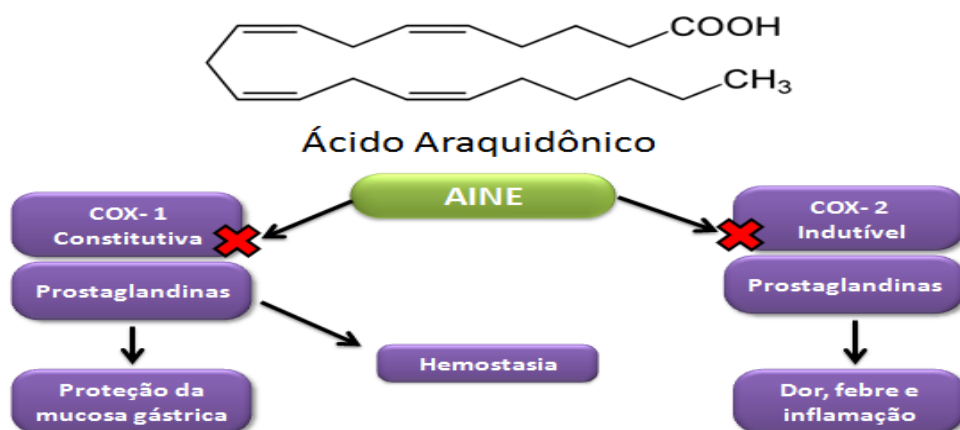


Figura 7. Mecanismo de ação do AINE Ibuprofeno. O corpo apresenta muitas respostas imunes, dentre as quais a inflamação. Basicamente o resultado final das ações desencadeadas pelas prostaglandinas de COX-2. Por isso, principalmente a fim de cessar a inflamação, a síntese de prostaglandinas COX-2 deve ser evitada. Isso é exatamente como os AINEs atuam para neutralizar a inflamação. Adaptado de MedicaPharm (2014).

2.6.2 Ação do Ibuprofeno versus exercício físico

O exercício físico tem sido apontado por alguns autores como promotor de bem estar e saúde aos seus praticantes, contribuindo favoravelmente com os sistemas circulatório, respiratório, imunológico, entre outros e reduzindo os riscos de distúrbios relacionados ao sedentarismo (Rogatto, 2001). A prática da atividade física também pode resultar em algumas adaptações bioquímicas como, por exemplo, aumentar as reservas energéticas e melhora do perfil metabólico de diversos tecidos (Powers et al., 2000). Tais adaptações têm íntima relação com a capacidade do organismo em realizar trabalho muscular e pode representar um importante fator para o desempenho físico (Powers et al., 2000; MacDougall et al., 1995).

A super compensação do glicogênio é uma das adaptações induzidas pelo treinamento físico. Por ser uma condição na qual ocorre rápida mobilização e distribuição de substratos para a execução de trabalho, o exercício físico representa um sério desafio às vias bioenergéticas do músculo em atividade (Rogatto, 2001). Assim, o tipo e a velocidade de utilização do substrato para a produção de ATP dependem da intensidade e da duração do exercício físico praticado.

Sabe-se que o treinamento físico regular induz a uma série de adaptações fisiológicas nos diferentes sistemas do organismo, as quais podem levar à melhora do desempenho físico. Uma delas é a super compensação do glicogênio, que consiste no aumento das concentrações musculares e hepáticas de glicogênio, a prolongar assim o trabalho muscular durante o exercício, causando o retardamento da fadiga e por consequência a melhora do desempenho (Cunha et al., 2005). Tendo em vista que o exercício é uma condição na qual ocorre rápida mobilização e redistribuição de substratos para o desempenho da atividade muscular, inúmeras alterações nas secreções hormonais e no metabolismo tornam-se necessárias para a manutenção da homeostase (Marliss et al., 2000).

O exercício físico aeróbio promove diversas adaptações sobre o tecido cardíaco relacionadas a sua morfologia, função e metabolismo energético, aumentando a captação de glucose, bem como suas reservas de glicogênio. Tais adaptações possibilitam o desenvolvimento e manutenção do trabalho muscular cardíaco durante o exercício físico, contribuindo para o retardo de instalação do estado de fadiga (Cunha et al., 2005; Rogatto et al., 2001; Powers et al. 2000). Porém, quando se fala de fadiga associa-se também ao uso de AINEs, uma vez que se torna preocupante o número de usuários, mais de 60 milhões de americanos de um modo geral, a consumi-los em uma base semanal (Weinheimer et al., 2007).

Voltado para o exercício, uma das justificativas para o uso de AINEs como agentes ergogênicos no treinamento, encontra-se na capacidade desses medicamentos reduzirem substancialmente a sensação de dor. Diante da experiência dolorosa promovida pelo exercício agudo, a dor limita o desempenho da prática desportiva (Amann et al., 2009). Além disso, existem evidências de que o efeito analgésico dos medicamentos é capaz de alterar a sensação subjetiva de esforço do praticante de atividade física, reduzindo o desconforto promovido pelo exercício e, possivelmente, promovendo retardo do ponto de exaustão causado pela fadiga muscular (Amann et al., 2009).

O mecanismo de ação pelo qual os AINEs aliviam a dor encontra-se na inibição da síntese de prostaglandinas, substâncias endógenas intermediárias do processo inflamatório, mediante a inativação de duas enzimas, a cicloxigenase constitutiva (COX-1) e a cicloxigenase indutível (COX-2) como mencionado anteriormente

(Alaranta et al., 2008). Uma vez que as prostaglandinas sensibilizam os nociceptores, os quais passam a transmitir estímulos dolorosos de forma aumentada para o sistema nervoso central, pode-se dizer que os AINEs têm efeito analgésico pela elevação do limiar de dor do indivíduo, ou seja, uma quantidade maior de estímulo aos nociceptores tem de ser desenvolvida antes que uma dor significativa seja sentida pelo sujeito (Alaranta et al., 2008).

Existem inúmeras formas de PG (prostaglandina) que são produzidas a partir do ácido araquidônico (MacDougall et al., 1995; Funk, 2001). A enzima PG sintase é uma enzima de dupla função, que converte o ácido araquidônico em PGG₂ e PGH₂, as quais em seguida passam a ser convertidas em uma PG específica, como por exemplo, PGD₂, PGE₂, PGF₂, PGI₂ (Watanabe, 2002; Smith et al., 2011).

Os níveis circulantes de PG são tipicamente baixos, mas em resposta ao estímulo físico, sua produção pode ser aumentada em até dez vezes a cada minuto (Funk, 2001). Os primeiros estudos relacionados com a produção e liberação de PG pelo músculo esquelético foram feitos em cães que simularam um estímulo físico. Foi constatado que mais de uma isoforma de PG é produzida, sugerindo pelo menos duas, as PGE₂ e PGF₂, também foi notado que a síntese destas PG ocorreu durante e após os exercícios e que o uso de inibidores COX apresentava resultados opostos (Hla et al., 1992).

Inúmeras pesquisas surgiram em decorrência destes dados, onde se acreditava que as prostaglandinas estavam diretamente ligadas à síntese proteica do músculo esquelético. Rodeman et al. (1982) mostraram que a suplementação *in vitro* com ácido araquidônico aumentava a síntese de proteína muscular, encontrando elevados níveis de PGE₂ e PGF₂. Esta suplementação aumentou ambas PG, mas houve um maior aumento em cerca de duas vezes mais da PGE₂ em comparação com PGF₂. Ao mesmo tempo, outros estudos mostraram que um maior nível de PGF₂ foi produzido em musculaturas de coelhos submetidos a treinamento aeróbio, o qual, por sua vez estimulou uma maior síntese de proteína muscular, mesmo após os exercícios. Estes resultados também foram abolidos quando utilizados inibidores da COX (Palmer et al., 1983).

Mais estudos vieram com o passar dos tempos, Gibson et al. (1991) mostraram que mulheres de meia idade com artrite reumatoide que usavam AINEs como tratamento para dor durante um período crônico, tiveram seus níveis de PGF₂ muscular reduzidos, subsequentemente, a taxa de proteína muscular e também o tamanho das

fibras musculares tipo I e II, também tiveram os seus níveis reduzidos, comparadas com o grupo controle. No entanto, os níveis de PGE2 das pacientes com artrite reumatoide estavam elevados em comparação com a PGF2 do grupo controle.

Pacientes com artrite reumatoide, tomando Ibuprofeno (1200 mg/dia) por um período de 12 semanas de treinamento de resistência, não obtiveram nenhum efeito sobre o ganho de massa muscular, mas foi registrado aumento do ganho de força muscular nos indivíduos que consumiram AINEs. Supostamente esse efeito sobre as funções musculares foi relacionado com o alívio da dor, obtido a partir do consumo da droga (Petersen et al., 2011). Curiosamente as 12 semanas de treino sob influência de Ibuprofeno, resultaram na inibição do aumento do número de células satélites, comparado com o grupo placebo (Petersen et al., 2011). Estes resultados estão de acordo com relatos de que drogas que inibem a COX possivelmente, estariam interferindo com a atividade das células satélites após o exercício, o que é aparentemente mediada pela COX-1 (Bondesen et al., 2006).

Já os estudos que analisaram a influência de uma única dose de inibidores de COX demonstraram que esta não foi capaz de influenciar a síntese de proteínas. No entanto, estes dados ainda carecem de mais estudos, uma vez que as proteínas constituem cerca de 30% de todo o organismo, não se pode confirmar se houve influência na síntese proteica (McNurlan et al., 1987).

A síntese de proteína muscular encontra-se aumentada após exercício de resistência por até 48 horas, a liberação e o aumento do volume de proteína no músculo foi classificada como base para que ocorra um quadro de hipertrofia muscular. Porém, interferências, como por exemplo, fármacos AINEs ou um quadro de baixa nutrição, alteram os benefícios do treinamento de resistência. Como a PGF2 é uma enzima que regula a síntese de proteína muscular, percebeu-se que o consumo de inibidores de COX pode interferir a síntese de proteína muscular, afetando o quadro de hipertrofia muscular (MacDougall et al., 1995).

Entretanto, como mostraram Correa et al. (2013) em estudo a envolver um medicamento de ação analgésica e treino de força, os resultados sugerem que a redução da dor promovida pelo Ibuprofeno parece não ser suficiente para promover incrementos de performance no tipo de exercício em questão. Por outro lado, a inibição da síntese de prostaglandinas parece ter repercussão negativa sobre a síntese proteica induzida por

uma sessão de treino de força. Isso porque, como descrito anteriormente, as descobertas demonstraram que o Ibuprofeno bloqueia o aumento normal da PGF2 e conseqüentemente diminui a síntese de proteína muscular após o exercício de resistência (Trappe et al., 2002).

Como descrito nos dados do estudo de Weinheimer et al. (2007), a enzima COX-2 está disponível para a produção de PGF2 e estímulo posterior de síntese proteica muscular após o exercício de resistência. Assim a COX-2 pode ser inibida por fármacos específicos ou inespecíficos que inibam a ação da COX após o exercício, tornando a COX-2 em musculatura esquelética sensível ao Ibuprofeno. Também foram relatados que o tipo de fibra muscular não influencia a expressão de COX e, assim, fármacos inespecíficos que inibem a influência da COX podem alterar a síntese proteica muscular (Weinheimer et al., 2007).

Em controvérsia, Trappe et al. (2011) trazem resultados de como os AINEs Paracetamol e Ibuprofeno alteraram o metabolismo do músculo esquelético, promovendo o crescimento de músculo suplementar por 25-50% de indivíduos idosos entre 60 a 80 anos, durante um protocolo de treinamento de resistência. A hipótese inicial era de que o consumo diário de fármacos COX inibiria cronicamente a produção de PGF2 e a subsequente estimulação de síntese de proteína muscular após exercício de resistência. Porém especula-se que os inibidores de COX podem ter tido um efeito mais forte sobre a redução PGE2, relacionado com a degradação de proteínas (Trappe et al., 2011). No entanto, o verdadeiro mecanismo por trás dos efeitos das drogas sobre o crescimento muscular é ainda desconhecido.

A fim de estudar os mecanismos do crescimento muscular e envolvimento das prostaglandinas F2, Markworth et al. (2011) sugeriram que os sinais químicos liberados por estas PG excitam a sinalização relacionada com fatores de crescimento, a estimular o crescimento de células musculares e a sinalização intracelular, juntamente com um aumento na formação da COX e PGF2, fazendo com que os músculos se tornem menos suscetíveis a uma inibição diária da COX e mais sensíveis a qualquer PGF2 produzida após o exercício.

Outro ponto a ser relacionado com o crescimento muscular suplementar de indivíduos idosos que foram induzidos a ingestão de AINEs, parece estar ligado a baixos níveis de IL-6 circulante em comparação ao grupo placebo. As altas

concentrações circulantes de IL-6 têm sido mostradas em vários estudos associadas a uma redução da massa muscular (Gonzalo et al., 2012; Schaap et al., 2009). Estudos que visaram a infusão aguda de IL-6 em seres humanos com o propósito de aumentar os níveis de concentração plasmática pós-exercício mostraram a redução do volume de proteína muscular em 50%, resultando em um aumento da degradação proteica muscular (Van et al., 2008). Já em estudos realizados em animais, com o propósito de infusão crônica de IL-6 para simular níveis pós-exercício de inflamação de baixo nível, demonstraram causar um retardo no crescimento e promover a atrofia muscular (Bodell et al., 2009).

Curiosamente, a PGE2 estimula a transcrição de IL-6 pró-inflamatória em células musculares não esqueléticas, após uma devida lesão, através de um fator nuclear (NFkB), que desempenha um papel na produção de citocinas (St-Jacquens et al., 2011). Este mecanismo medeia uma redução na produção de PGE2 por via intramuscular devido à inibição dos fármacos AINEs (St-Jacquens et al., 2011; Trappe et al., 2001; Wang et al., 2011).

Dessa forma, as repercussões da redução da síntese proteica induzida pelos AINEs sobre as adaptações neuromusculares durante o treinamento de força de humanos, além de uma série de contraindicações ao uso prolongado desse tipo de medicamento, ainda carecem de uma maior investigação.

§

CAPÍTULO II
OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

O treinamento físico induz muitas adaptações no músculo esquelético, exemplos representativos dos quais incluem um aumento no consumo energético. Diante de tantas exigências, adaptações bruscas levam a subsequentes sobrecargas bioenergéticas. O Ibuprofeno é um medicamento anti-inflamatório, não esteroide, que muitas vezes é utilizado como analgésico, mas seu efeito sobre a adaptação do músculo esquelético e, as reservas de glicogênio durante o treinamento, ainda não é claro. Em trabalhos anteriores do nosso grupo de pesquisa foi verificada uma diminuição da performance dos ratos que tiveram a toma de Ibuprofeno e submetidos a treino aeróbio de 8 semanas. Deste modo ficam dúvidas se o Ibuprofeno interfere nas vias energéticas.

Objetivo Geral

Diante das considerações feitas acima, é objetivo deste trabalho é avaliar o efeito do ibuprofeno nas vias energéticas. Para tal pretende-se estudar os conteúdos de glicogênio no fígado e músculo dos ratos submetidos a protocolo de treino aeróbio e toma de Ibuprofeno, avaliando a interferência do Ibuprofeno nas reservas de glicogênio, e então relacioná-lo com os níveis plasmáticos de glucose e lactato. Pretende-se, ainda, investigar o papel do Ibuprofeno nos níveis plasmáticos e teciduais de IL-6, uma vez que, tal como está descrito, esta miocina controla os níveis de glicogênio.

Objetivos específicos:

- 1- Verificar os níveis de glicogênio muscular e hepático em ratos submetidos a treinos aeróbios sobre efeito da toma de Ibuprofeno;
- 2- Analisar se há interferência nos níveis plasmáticos de lactato de ratos que foram submetidos a treino aeróbio com toma de Ibuprofeno;
- 3- Verificar os níveis séricos de Interleucina 6 em ratos que foram submetidos a treinamento aeróbio sobre toma de Ibuprofeno.

CAPÍTULO III
MATERIAIS E MÉTODOS

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Este estudo está integrado num projecto mais alargado havendo uma contribuição colectiva (dos investigadores envolvidos) para o trabalho comum, sem o qual, nenhuma das dissertações e teses poderiam ser realizadas. Assim, no presente trabalho, estão assinalados com (A) os experimentos que se discutem nesta dissertação. Um esquema geral do trabalho desenvolvido pode ser analisado no organograma que se segue.

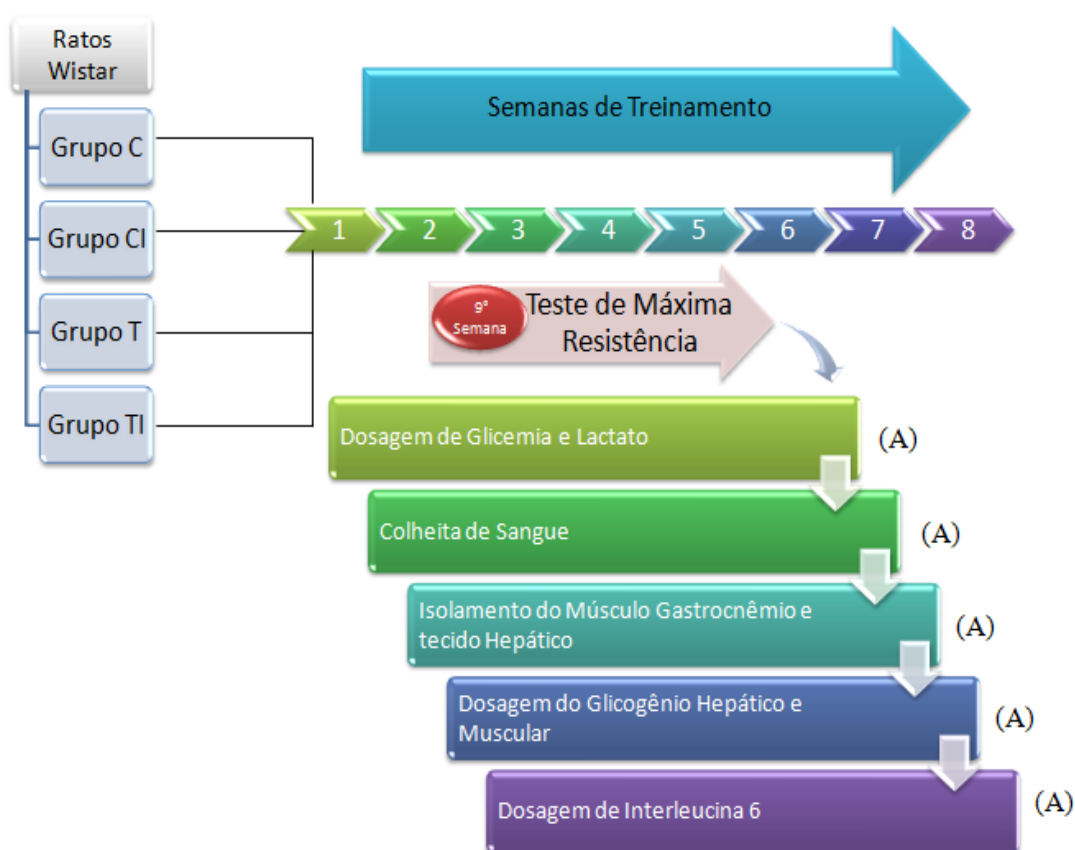


Figura 8. Organograma experimental.

§

4.2 Metodologia Comum

4.2.1 Caracterização dos animais em estudo

Neste trabalho foi utilizada, como referido, uma metodologia base de colaboração comum que se indicam no ponto 4.2. Assim, foram utilizados ratos Wistar machos adultos, com dez semanas de idade e massa corporal inicial variada entre 200 a 250g. Os animais foram alojados de quatro a cinco por gaiola, com comida e água *ad libitum*. A temperatura manteve-se controlada entre (22 ± 1 ° C) e umidade ($50 \pm 10\%$), com ciclos de 12 horas luz/escuro. Os animais do experimento foram tratados com o maior cuidado e carinho possível, a fim de minimizar o stress ambiental. Todos os experimentos foram realizados de acordo com a Convenção Europeia dos Cuidados Animais.

Os animais foram divididos em quatro grupos classificados como: grupo 1- controle (C); grupo 2- controle mais administração via oral de Ibuprofeno (40 mg/kg) (CI); grupo 3- sujeitos a treino aeróbio durante oito semanas (T); grupo 4- sujeitos a treino aeróbio durante oito semanas mais administração via oral de Ibuprofeno (40 mg/kg) (TI). Os animais designados ao treinamento passaram por um protocolo de 8 semanas em regime aeróbio sobre uma passadeira. Nos grupos que sofreram administração de Ibuprofeno foi ministrada dose diária, durante um período de oito semanas, por administração oral, 15 minutos antes do exercício. Um volume de 40mg/kg dado sob a formulação comercial (Brufene®) dissolvida em suco de laranja, assim como o indicado para o tratamento em humanos. Ambos os grupos receberam o mesmo volume de solvente ou fármaco.

Os animais foram pesados semanalmente antes do início do protocolo de treino, (balança: Kern & Sohn GmbH, Germany, modelo CB 6 KI).

§

4.2.2 Protocolo de treinamento dos animais

Os animais foram treinados durante um período de oito semanas sob um protocolo de treinamento aeróbio em passadeira de acordo com o método proposto por Fonte-Ribeiro et al. (2011). O equipamento utilizado foi uma passadeira modelo LE 8700 (Panlab SL), ligado a um sistema computadorizado e registrou todos os dados do treino, tais como: tempo de treino, velocidade, duração. Antes de se iniciar o processo de treinamento, todos os grupos passaram por um regime de adaptação ao equipamento, (caminhada durante 10 minutos a 10 cm.s⁻¹).

O treinamento dos animais se iniciou a uma velocidade baixa, por um período de dez minutos. Em cada semana o tempo e a velocidade foram aumentados, obedecendo a um treinamento gradual, com aumento da velocidade, tempo e inclinação da passadeira, sendo que a inclinação foi adicionada somente após a sexta semana de treino.

Os ratos do grupo C e CI também foram submetidos a um programa de exercício leve (durante o mesmo protocolo de tempo que os outros grupos), em um protocolo de 10 minutos a uma velocidade de 6 cm.s⁻¹, apenas para manter suas habilidades motoras a fim de evitar interferências no sistema nervoso central.

Na semana seguinte ao término do protocolo de treinamento, foi aplicado um protocolo com a finalidade de avaliar o desempenho dos níveis de condições físicas dos ratos. De acordo com a metodologia descrita por Eliakim et al. (1997) foi realizado um teste de máxima resistência, que se iniciou por um aquecimento inicial de quatro minutos de adaptação, com uma inclinação de 5°, seguido a uma velocidade de 15 cm.s⁻¹ durante 4 minutos. Após estes quatro minutos iniciais, a velocidade foi aumentada a um ritmo de 6 cm.s⁻¹ a cada novos 4 minutos até à exaustão.

4.2.3 Obtenção das amostras de plasma

Para o procedimento de colheita de sangue, os animais receberam uma anestesia intraperitoneal de Cetamina, com uma dose de 2 ml/kg. O sangue foi retirado por punção venosa a partir da veia jugular (agulha Terumo, 21G x 1’’), com uma solução

anticoagulante de 100 µl de EDTA a 3%, previamente reservado na seringa. Em seguida, 2 ml de sangue foram transferidos para tubos de polipropileno para serem centrifugados (450G durante 10 minutos, 4 °C de temperatura) para separar os componentes do sangue e ser obtido o plasma para as supostas análises. As amostras do soro foram armazenadas a -80 °C até o momento da análise das amostras.

4.2.4 Isolamento do músculo esquelético e tecido hepático

Na semana seguinte ao término do protocolo de oito semanas de formação e tratamento, os animais foram sacrificados por overdose de Pentobarbital de Sódio. Após o sacrifício de todos os animais, efetuou-se a remoção do músculo gastrocnêmio, tendo sua remoção a partir da origem para a inserção, sendo cuidadosamente dissecado a partir do osso e de outros tecidos. Em seguida, os músculos foram pesados e armazenados à temperatura de -80 °C até a análise.

De seguida, foi feita a remoção do tecido hepático realizada por uma laparotomia mediana, para a dosagem de glicogênio. Os tecidos foram acomodados em tubos de polipropileno e conservados a -80 °C até ser feita sua análise.

4.3 Metodologia específica deste trabalho

4.3.1 Doseamento de glicogênio hepático e muscular

Após as amostras serem retiradas do frigorífico e descongeladas a temperatura ambiente de (22 ± 1 °C), iniciou-se o processo de preparação do kit de análise de glicogênio.

As análises de glicogênio foram feitas através de um kit comercial “Glycogen Assay Kit ab65620” (ABcan®) baseadas no método colorimétrico. A Colorimetria é um procedimento analítico através do qual se determina a concentração de espécies químicas mediante a absorção de energia radiante (luz), de acordo com a lei de Lambert-Beer “A absorvância é proporcional à concentração da espécie química

absorvente sendo constante o comprimento de onda, a espessura atravessada pelo feixe luminoso e demais fatores”. Verifica-se uma relação linear entre absorbância ou densidade ótica e concentração.

O processo de preparação do kit foi feito como recomendado pelo fabricante, mantendo as amostras e os reagentes sob temperatura ambiente de $(22 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C})$. As amostras e os padrões foram analisados em triplicado. A média final foi calculada pela média dos resultados triplicados.

Foram homogeneizados em água ultrapura (*milli-Q*) 10mg de tecido hepático medial esquerdo e 10mg de tecido muscular medial esquerdo (Gastrocnêmio) de cada amostra. Em seguida as amostras foram centrifugadas a 1300 rpm (Biofuge Pico, Heraeus) durante cinco minutos, com o objetivo de separar os componentes e obter-se o sobrenadante para análise dos níveis de glicogênio.

Para preparação da curva padrão pelo processo colorimétrico, o reagente (Glicogênio Standard) foi diluído para 0,2 mg/ml adicionando 10 μ l de (Standard) para 90 μ l de água destilada, adicionando à placa as concentrações de 0, 2, 4, 6, 8, 10 μ l. Para ajustar o volume de cada poço, foi adicionado 50 μ l da solução (Hidrólise Buffer) para gerar uma curva padrão de concentração 0, 0,4; 0,8; 1,2; 1,6 e 2,0 μ g por poço de reagente (Glicogênio Standard).

Após preparação de todos os reagentes, foi adicionado 2 μ l do reagente (Hidrólise Mix), com o padrão presente na placa, e adicionado 30 μ l das amostras hepáticas e musculares. Seguinte à finalização deste processo, a placa foi incubada durante 30 minutos sob temperatura ambiente de $(22 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C})$.

Ao término da incubação, foi adicionado 50 μ l da solução (Reaction Mix) a todos os poços e novamente a placa foi incubada durante 30 minutos em temperatura ambiente protegida da luz.

A determinação da densidade ótica foi feita com recurso de um leitor de placas com absorbância a 570 nm.

§

4.3.2 Colheita de amostras sanguíneas para análise de Lactato e Glicemia.

Em repouso e, cinco e trinta minutos após um teste de máxima resistência, que se baseou em 10 minutos de corrida em uma passadeira à 35cm.s⁻¹ com 5° de inclinação, foi feita a colheita de sangue, pelo qual se verificou os níveis para determinação de lactato (10µl) e glicemia (10µl), através de uma picada na cauda para colheita de uma gota de sangue analisada através de um dosador de glicemia (Abbot®). O mesmo procedimento foi adoptado para a medição dos níveis sanguíneos de lactato, tendo-se utilizado um método espectrofotométrico. Sendo este processo também realizado nos grupos C e CI.

4.3.3 Doseamento de Interleucina 6 (IL-6)

Após descongelamento das amostras plasmáticas em temperatura ambiente de (22 ± 1 °C) e procedeu-se à preparação das amostras de tecido, muscular gastrocnêmio, o qual foi homogeneizado 10mg de tecido em 200µl de soro fisiológico. As amostras passaram por uma micro-centrifugadora (Biofuge Pico, Heraeus) a 1300 rpm durante cinco minutos, a fim de se obter como resultado final um sobrenadante para efetuar as análises.

O doseamento de IL-6 foi realizado por um kit comercial “Rat IL-6 Immunoassay” (R&D® Systems), que se baseia no método de ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). A quantificação é feita por imunoabsorvância, através da ligação de IL-6 contida no plasma dos ratos com o anticorpo presente na microplaca.

O processo de preparação do kit foi feito de acordo com as recomendações do fabricante, mantendo as amostras e os reagentes sob temperatura ambiente de (22 ± 1 °C). As amostras e os padrões foram analisados em triplicado. A média final foi calculada pela média dos resultados triplicados.

Após preparação de todos os reagentes padrão, adicionou-se 50µl do diluente (RD1-54) em cada poço, em seguida foi adicionado mais 50µl das amostras a cada poço. A microplaca foi vedada e incubada em temperatura ambiente, protegida da luz,

durante 2 horas. Causando assim a ligação da IL-6 presente nas amostras com o anticorpo fixado na microplaca.

Após duas horas, cada poço da microplaca foi lavado e aspirado de forma automatizada com tampão de lavagem, passando por um total de cinco lavagens, a modo de remover quaisquer substâncias que não tenham sido ligadas ao anticorpo presente na microplaca.

Em seguida foi adicionada a cada poço 100µl da solução (Rat IL-6 Conjugate) e, novamente após cobrir a microplaca com um novo adesivo, esta foi incubada sob temperatura ambiente e proteção de luz por um período de 2 horas. Ao término deste tempo, foi novamente repetido o número de lavagens e processo de aspiração, como descrito anteriormente.

Adicionou-se em seguida 100µl da solução substrato a cada poço, deixando incubado sob proteção da luz por mais 30 minutos. Ao final deste processo, foi adicionado a cada poço 100µl de solução STOP (solução diluída de ácido clorídrico), a fim de cessar a reação causada pela solução substrato, efetuando leve agitação para assegurar que ocorra uma completa mistura.

A determinação da densidade ótica foi feita com recurso de um leitor de placas com absorvância a 450 nm, com correção do comprimento de onda para 540 nm.

4.3.4 Análises Estatísticas

As análises estatísticas entre as variáveis foram realizadas através do teste de Mann-Whitney para comparação entre duas amostras independentes. O teste foi escolhido tendo em consideração o número de amostras, o que levou a uma análise não paramétrica.

Os resultados foram apresentados em média \pm erro padrão da média, sendo considerado um intervalo de confiança de 95%.

CAPÍTULO IV
RESULTADOS

5. RESULTADOS

Tal como referido no capítulo anterior, este estudo é um ramo de um projecto mais alargado. Por esta razão há resultados que são comuns a vários trabalhos por serem à base do raciocínio geral. Assim, a caracterização da amostra é parte integrante e obrigatória de todos os trabalhos derivados do projeto central.

5.1 Caracterização da amostra.

Experiências científicas em animais têm contribuído para o desenvolvimento da ciência e tecnologia, promovendo ao longo dos anos a descoberta de medidas profiláticas e tratamentos de enfermidades que acometem os seres humanos. Os animais vêm sendo utilizados com grande frequência, por conta de suas características fisiológicas e adaptações metabólicas serem relativamente parecidas com as dos seres humanos. Como já descrito no capítulo de materiais e métodos, o presente estudo utilizou ratos Wistar machos, submetidos a treinamento aeróbio com duração de oito semanas. Tanto no início do protocolo, como no decorrer de cada semana, até o término, foi avaliada a massa corporal relativa ao crescimento dos animais. O gráfico 1 apresenta dados relativos ao aumento da massa corporal dos animais. Podemos notar que os animais do grupo TI apresentaram uma redução do peso corporal.

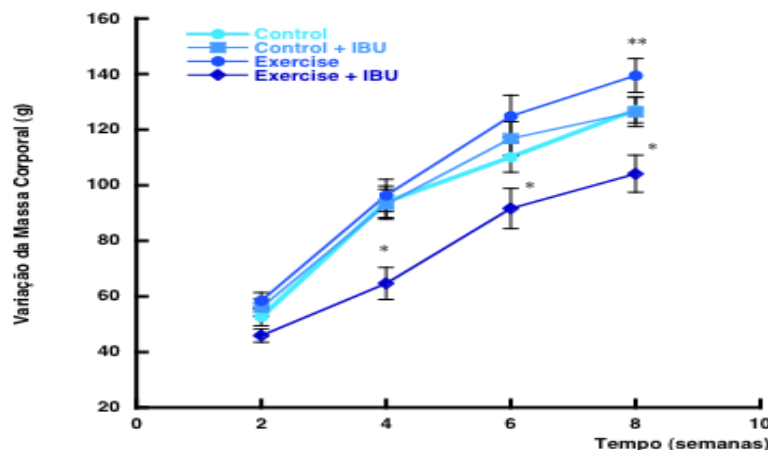


Gráfico 1. Valores médios da massa corporal dos ratos durante o período de treino. Controlo (n=8); Controlo com administração de Ibuprofeno (Controlo +IBU; n=6); ratos treinados (Exercício; n=10) e Exercício com administração de ibuprofeno (Exercício + IBU; n=10). O ibuprofeno foi administrado por via oral, diariamente na dose de 40 mg.Kg⁻¹. Os pontos representam a média dos valores e as linhas verticais o erro da média. *p<0.05 relativo aos outros grupos; **p<0.05 relativo aos grupos controlo e controlo+IBU (Costa, 2014).

Ao fim do protocolo de oito semanas de treinamento, os animais desenvolveram uma série de adaptações. Com o propósito de avaliar o efeito do protocolo aplicado, foi realizado um teste de máxima resistência, até que atingissem a fadiga. Foi registrada a distância total percorrida, velocidade máxima atingida e distância total percorrida pelos animais.

A tabela seguinte (Tabela I) apresenta os resultados relativos ao desempenho físico dos animais.

Tabela I. Teste de performance. Controlo (n=8); Controlo com administração de Ibuprofeno (Controlo + IBU; n=6); Ratos treinados (Exercício; n=10) e Exercício com administração de Ibuprofeno (Exercício + IBU; n=10). O Ibuprofeno foi administrado por via oral, diariamente na dose de 40 mg.Kg⁻¹. Os valores representam a média ± SEM da velocidade máxima atingida, distancia máxima percorrida e tempo de teste (Costa, 2014).

Grupo	Velocidade (cm/s)	Distância (m)	Tempo (min)
Controlo	14.86 ± 0.68	194.71 ± 21.21	49.28 ± 2.75
Controlo + IBU	12.89 ± 0.59	162.60 ± 13.86	48.33 ± 1.66
Exercício	19.20 ± 2.99*	303.00 ± 21.35*	61.00 ± 8.00*
Exercício + IBU	17.14 ± 0.73*	294.00 ± 23.27*	59.29 ± 2.97*

*p<0.05 relativo ao controlo e controlo + IBU.

Verificamos que o treino de oito semanas aumenta o desempenho físico, porém o grupo ao qual foi administrado ibuprofeno apresenta um desempenho físico menor quando comparado com o grupo que apenas realizou exercício físico.

§

5.2 Análises de glicogênio

Após remoção do músculo Gastrocnêmio e tecido hepático dos animais, foram feitas as análises dos níveis de glicogênio muscular e hepático (como descrito na metodologia). Deste modo, verifica-se que as concentrações de glicogênio muscular encontradas foram mais elevadas nos animais que passaram por treinamento aeróbio sob influência de Ibuprofeno, tanto em relação ao grupo controle mais Ibuprofeno, quanto ao grupo que sofreu apenas influência do exercício (Gráfico 2). Já em relação às análises hepáticas, o gráfico 2 mostra um aumento significativo dos grupos designados ao treinamento.

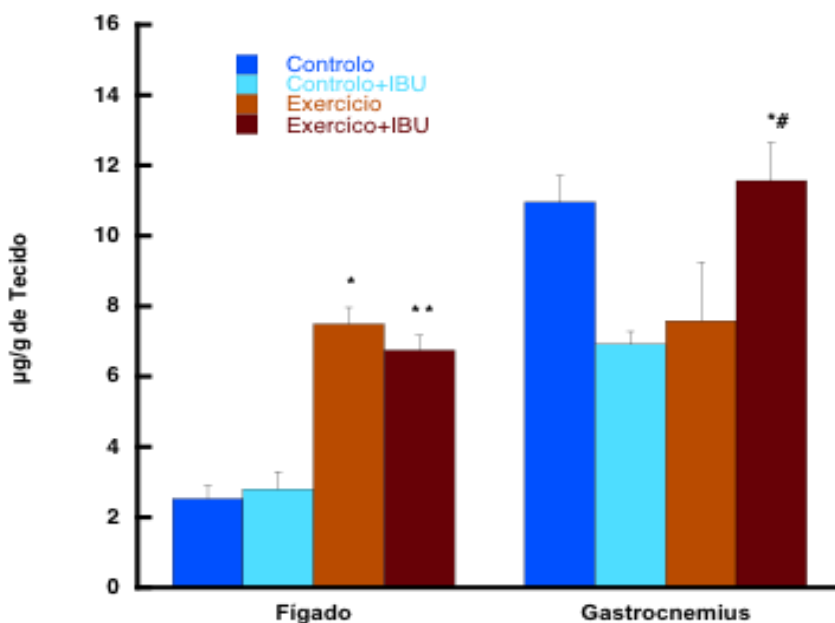


Gráfico 2. Concentrações de glicogênio ($\mu\text{g/g}$) muscular e hepático dos animais em estudo. As barras representam médias dos valores obtidos, enquanto as linhas verticais mostram o erro padrão. Controle $n=8$; Controle + Ibuprofeno $n=6$; Exercício $n=10$; Exercício + Ibuprofeno $n=10$. * $p < 0,05$ em relação ao controle. ** $p < 0,05$ em relação ao controle + ibuprofeno; # $p < 0,05$ em relação ao controle + ibuprofeno no músculo.

5.3 Análise de Interleucina 6 (IL-6)

Visando um dos objetivos deste trabalho, as colheitas de sangue, assim como o músculo gastrocnêmio, foram utilizados para análises de IL-6, que foram baseadas no método ELISA. Temos o gráfico 3 mostrando uma aumento dos níveis séricos de IL-6 dos animais treinados em relação ao grupo controle. Aos níveis musculares, podemos ver uma elevação na concentração de IL-6 do grupo CI em relação aos demais grupos, porém não significativo (gráfico 3).

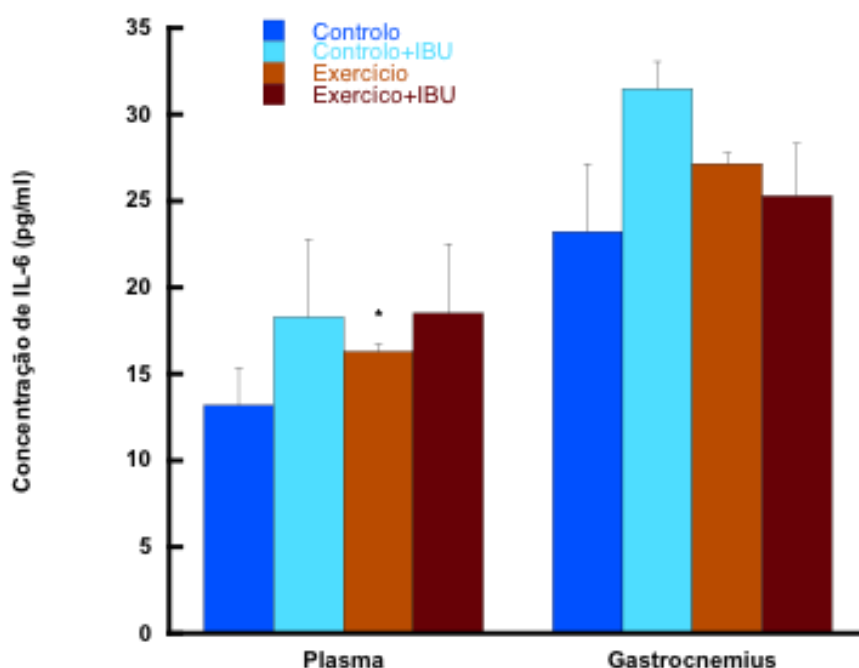


Gráfico 3. Concentrações séricas de IL-6 (pg/ml) dos animais utilizados ao longo do experimento. As barras representam médias dos valores obtidos, enquanto as linhas verticais mostram o erro padrão. Controle n= 8; Controle + Ibuprofeno n= 6; Exercício n= 10; Exercício + Ibuprofeno n= 10. *p < 0,05 em relação ao controle.

§

5.4 Análises dos Índices Glicêmicos.

Após um teste de intensidade máxima, foram colhidas amostras sanguíneas para doseamento dos níveis glicêmicos. O gráfico 4 mostra um aumento dos níveis glicêmicos 5 minutos após realização do teste de máxima resistência nos animais do grupo T, em relação ao valor basal. No entanto podemos ver que 30 minutos após o teste, estes valores se normalizaram, em relação ao valor de repouso.

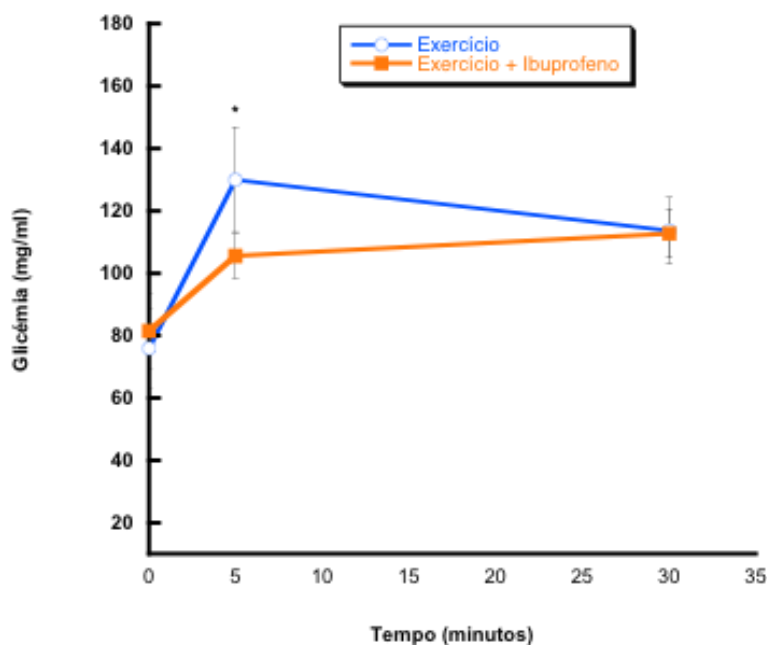


Gráfico 4. Elevação do pico glicêmico dos animais 5 minutos após um teste de máxima resistência. Os pontos apresentam a média dos animais avaliados e os traços verticais indicam o erro padrão. Exercício n = 10; Exercício + Ibuprofeno n= 10.

§

5.5 Análises de Lactatemia.

Ao mesmo tempo em que se realizaram as análises de glicemia, também foi feito a dosagem dos índices de Lactato (gráfico 5). Foram obtidos dados que mostram um aumento dos níveis Lactato nos 5 minutos após o teste dos animais do grupo TI, em relação ao grupo T.

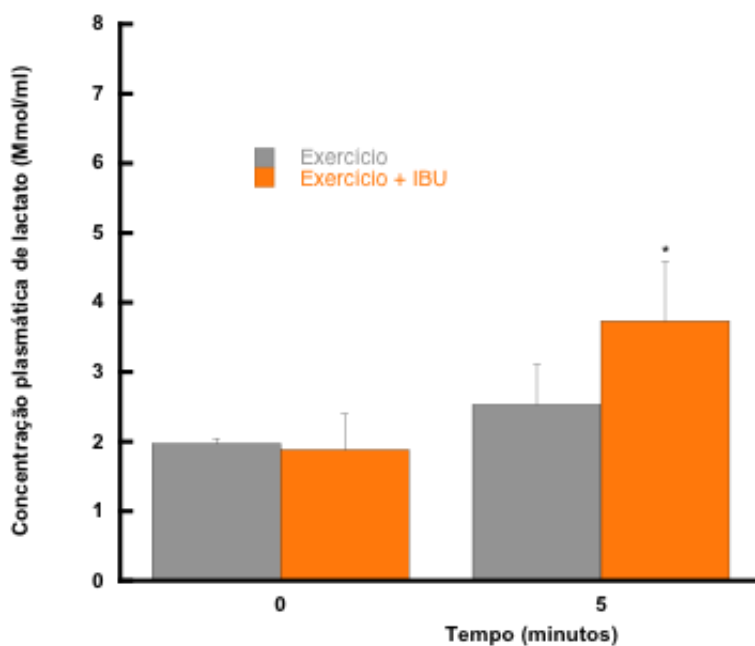


Gráfico 5. Concentrações séricas de Lactato (Mmol/ml) dos animais, 5 minutos após o teste de máxima resistência. As barras representam médias dos valores obtidos, enquanto as linhas verticais mostram o erro padrão. Exercício n= 10; Exercício + Ibuprofeno n= 10. *p < 0,05 em relação ao exercício.

§

CAPÍTULO V
DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Os resultados encontrados na realização do presente estudo demonstraram que um protocolo de treinamento físico atua de maneira positiva sobre o organismo exercitado, promovendo, entre outras adaptações benéficas, o aumento das reservas energéticas, bem como uma melhoria na capacidade de o músculo armazenar mais glicogênio. Esta adaptação se relaciona com os níveis plasmáticos e musculares de IL-6 encontrados em nosso estudo. Evidenciando uma diminuição dos níveis plasmáticos do grupo T em relação ao seu controle, os dados vão ao encontro com as descrições de Pedersen (2009), sugerem que possivelmente, a regulação negativa de IL-6 plasmática é parcialmente contrabalançada por uma maior expressão de IL-6R, indicando que o exercício induziu o aumento de IL-6 pela contração muscular, bem como uma atenuação de IL-6 na circulação, causada pelo treinamento. Porém, ainda não se sabe se a expressão de IL-6R ocorre em vários tecidos ou apenas localmente, dentro do músculo esquelético treinado.

Sabe-se que durante o exercício físico, a liberação de IL-6 na circulação pode ser aumentada em até 100x, tendo seu pico de produção em até 30 minutos após o exercício, quando a ação da insulina é melhorada. Sabe-se também que a duração do exercício é o fator mais importante para se determinar os níveis plasmáticos de IL-6 (Fisher, 2006).

Há especulações de que a IL-6 seria, parcialmente, dependente de calcineurina, assim sendo, teria sua maior expressão por fibras do tipo I (Banzet et al., 2007; Pedersen, 2009). Pelo fato dos animais do grupo TI, possivelmente, terem entrado em um estado glicolítico, a menor concentração de IL-6 muscular pode provavelmente ser explicada por um maior aporte de fibras glicolíticas.

A IL-6 tem sua expressão pelo músculo esquelético e por monócitos (Fisher, 2006; Pedersen, 2009), portanto uma intervenção farmacológica, no caso do estudo pelo Ibuprofeno, estaria possivelmente alterando sua expressão, por conta da inibição das prostaglandinas (Otis et al., 2005). Além de os AINEs inibirem a ação do complexo de proteínas (Nk-FB), que são responsáveis pela transdução de citocinas, reduzindo assim o aumento de IL-6 induzido pelo exercício (Kopp et al., 1994). Outro fator a ser

mencionado é o NO, que no músculo é um regulador chave de eventos que sinalizam a IL-6 (Steensberg et al., 2007).

A prática de exercício físico regular pode levar a modificações da composição corporal, aumentando a massa muscular e reduzindo a gordura corporal (Rogatto et al., 2001). Analisando os resultados obtidos com relação ao peso corporal observamos que, ao final do período experimental, os animais submetidos ao treinamento aeróbio sob efeito de Ibuprofeno, apresentaram uma redução do peso corporal, assim como uma baixa performance.

O aumento do nível de IL-6 circulante encontrado nos animais do grupo TI, podem ter influenciado na resposta tanto da performance física, quanto nas alterações do peso corporal. O exercício crônico aumenta a rigidez do tendão de Aquiles, levando a uma melhora da capacidade de suportar maiores cargas de treinamento (Brida et al., 2013). No entanto, recentes estudos tem sugerido que medicamentos analgésicos alteram a matriz extracelular dos tendões durante o exercício físico.

Em específico pelo estudo de Brida et al. (2013), o uso de acetaminofeno alterou as propriedades do tendão de Aquiles quando consumido durante exercício. Seus achados sugerem que a IL-6 é produzida no tendão, em resposta ao exercício e é um potente estimulador da síntese de colágeno no tendão, regulando o tamanho e as propriedades elásticas. A IL-6 é, claramente importante, para a manutenção das funções normais do tendão, ao passo que foi constatado que a área da secção transversal era muito menor em ratos tratados com inibidores de IL-6 (Lin et al., 2005). Curiosamente, a PGE2 estimula a transcrição de IL-6 em células musculares não esquelética. Através de um fator nuclear (NF- κ B) este mecanismo medeia uma redução na produção de PGE2 por via intramuscular, devido à inibição dos fármacos AINEs (St-Jacquens et al., 2011; Trappe et al., 2001; Wang et al., 2011).

Acrescentando, os estudos de Van et al. (2008) mostraram que a infusão aguda de IL-6 em seres humanos, com o propósito de aumentar os níveis de concentração plasmática pós-exercício, reduz o volume de proteína muscular em 50%, resultando em um aumento da degradação proteica muscular. Já em estudos realizados em animais, a infusão crônica de IL-6 para simular níveis pós-exercício de inflamação de baixo nível retarda o crescimento e promove a atrofia muscular (Bodell et al., 2009).

Um dos fatores que poderia também ter influenciado a performance dos animais possivelmente está ligada a atividade física exaustiva, que pode causar uma resposta inflamatória no cérebro, assim como no músculo, pela alta liberação de IL-6 (Woods et al., 2009). Com base nesses dados, Rasmussen et al. (2011) mostrou que ratos submetidos a treino exaustivo tinham grandes alterações nos níveis de IL-6, mRNA, e dos níveis de glicogênio, fazendo do hipocampo uma provável fonte da expressão de IL-6 no cérebro.

Confirmando os dados citados acima, temos a pesquisa de Arral et al. (2014) que investigaram a resposta imunitária no cérebro de ratos sedentários e treinados, após exercício exaustivo. Os dados publicados indicam um aumento de IL-6 em ambos os grupos após corrida exaustiva, porém esta resposta foi mais grave no grupo destreinado em comparação com o grupo treinado. Ao mesmo tempo, observou-se que os ratos com os mais altos níveis de IL-6 no cérebro apresentavam um menor desempenho e se esgotavam muito mais rapidamente. Um aumento dos níveis de IL-6 no cérebro pode desencadear a sensação de fadiga durante exercício prolongado (Davis et al., 1997).

Como descrito na literatura, sabemos que a ativação do músculo e a expressão de IL-6 são dependentes de glicogênio. Portanto em condições de baixa de glicogênio muscular, a taxa de expressão de IL-6 é mais rápida e, relativamente mais IL-6 é produzido, ao mesmo trabalho relativo em comparação com uma alta de glicogênio muscular (Keller et al., 2005). Juntando esta descrição ao conhecimento dos efeitos secundários do mecanismo de ação do AINE Ibuprofeno, que alivia a dor pela inibição da síntese de prostaglandinas (Alaranta et al., 2008), causando assim uma interferência na síntese de proteína muscular, pela inibição das prostaglandinas e subsequentemente da cicloxigenase 2 (Trappe 2002).

Pesquisas demonstraram que o Ibuprofeno bloqueia o aumento normal da PGF2 e a síntese de proteína muscular após o exercício de resistência (Rodemann et al., 1982; Trappe et al., 2013b). Os estudos de Weinheimer et al. (2007) sugerem dados de que a enzima COX-2 está disponível para a produção de PGF2 e estímulo posterior de síntese proteica muscular após o exercício de resistência. Assim, a COX-2 pode ser inibida por fármacos que inibem COX, inespecíficas e específicas após o exercício, tornando a COX-2 em musculatura esquelética sensível ao Ibuprofeno. Também foram relatados que o tipo de fibra muscular não influencia a expressão de COX e, assim, inespecíficas

drogas que inibem a influência da COX podem alterar a síntese proteica muscular (Weinheimer et al., 2007). Estas colocações levantam a hipótese de que o Ibuprofeno estaria interferindo em alguma das reservas energéticas do corpo humano, uma vez que, nos estudos dos animais do grupo TI apresentaram um baixo desempenho.

As análises dos índices glicêmicos do grupo TI, comparados ao grupo T, mostraram-se alteradas nos 5 primeiros minutos após o teste de resistência máxima, se estabilizando 30 minutos após o teste (gráfico 4). Este mecanismo possivelmente está associado a uma defesa do organismo, onde os animais entraram em um estado de gliconeogênese (Rogatto et al., 2001). Respostas hiperglicêmicas possivelmente estão relacionadas com o aumento da atividade simpática, com consequente aumento da atividade glicogenolítica muscular e hepática. Mecanismos envolvidos com a gliconeogênese também podem contribuir com o incremento da disponibilidade glicêmica, em função de elevações na secreção de hormônios glicocorticóides. A estimulação simpática decorrente da realização aguda do esforço pode ter resultado na inibição da liberação insulínica, o que somado ao aumento da secreção dos hormônios contrarregulatórios contribuiu com a elevação da glicemia (Peres et al., 1998; Rogatto, 2001; Balarin et al., 2005; Graaf-Roelfsema et al., 2007).

Devido ao fato da insulina estimular a captação de glucose nos tecidos, durante o exercício físico, a captação de glucose pelos músculos é aumentada e a liberação de insulina é diminuída (Powers et al. 2000). Essa redução visa evitar um estado de hipoglicemia. A menor concentração de insulina possivelmente mediada pelos receptores adrenérgicos favorece a mobilização de glicogênio hepático e ácidos graxos livres do tecido adiposo, mantendo os níveis glicêmicos normais (Powers et al., 2000; Thompson et al., 2001; McKeever et al., 2007). Além de promover a liberação de Gh pela estimulação da hipófise anterior, que inibe o consumo de glucose circulante e estimula a liberação de ácidos graxos livres pelo fígado. Este hormônio também atua na secreção das catecolaminas, cuja função é promover a glicogenólise hepática, assim, elevando os níveis glicêmicos (Powers et al., 2000).

De acordo com os resultados obtidos, houve um pequeno declínio das reservas hepáticas dos animais do grupo TI (gráfico 2), porém, era de se esperar que as reservas energéticas musculares se apresentassem alteradas com declínio. Uma vez que, este tipo de comportamento metabólico tem sido, frequentemente, observado em vários estudos

que utilizam diferentes formas de atividade física, tal como, durante o exercício aeróbio, as reservas de glicogênio muscular são utilizadas nos primeiros minutos de atividade e, à medida que o exercício prossegue, há redução na utilização do glicogênio com aumento concomitante na utilização das gorduras (Coyle 1997; Rogato et al., 2001). Ao comparar os níveis de glicogênio muscular com os altos níveis obtidos de lactato sanguíneo (gráfico 5), chegamos à hipótese de que os animais submetidos a treinamento aeróbio sob efeito de Ibuprofeno provavelmente entraram em um estado glicolítico, caracterizado por predominância do metabolismo anaeróbio. Possivelmente este terá sido o fator que levou estes animais a apresentarem um baixo desempenho durante o teste de máxima resistência. Vale ressaltar que este é o primeiro estudo a descrever estas alterações metabólicas causadas pela ingestão do AINE Ibuprofeno, tomado de forma crônica, sob efeito de um protocolo de exercício aeróbio.

Quando o consumo de glucose ocorre de forma brusca, por conta de uma alta demanda de oxigênio para se obter energia mais rapidamente sob um processo anaeróbio, esta ocorrência desequilibra o sistema de produção e utilização de lactato. Uma vez que a alta taxa de glicólise aumenta a proporção na concentração plasmática de lactato e as células hepáticas não conseguem realizar a gliconeogênese na mesma velocidade em que é produzida, ocorre assim o acúmulo de lactato (Jacobs, 1981; Bonen, 2000; Foss et al., 2002; Nelson, 2002; Costa et al., 2006).

De forma alternativa, Robergs et al. (2004) têm proposto que por conta de múltiplos fatores bioquímicos na mitocôndria, esta não seria capaz de oxidar todos os piruvatos que são produzidos durante o esforço intenso, o que resultaria na sua conversão em lactato, pela enzima lactato desidrogenase.

Ao falar de eventos bioquímicos e de mitocôndrias, levantamos algumas hipóteses que podem ter desencadeado as alterações metabólicas apresentadas no devido estudo. Não pode-se deixar de citar a influência do óxido nítrico, mesmo este não tendo sido um fator de análise do estudo, acredita-se que o NO poderia ter um papel influente sobre o desempenho dos animais. Sustentando esta hipótese, a pesquisa de De Palma et al. (2014) documenta que, após privarem a síntese de nNOS em ratos submetidos a treino em passadeira, encontraram sérias alterações nas estruturas bioenergéticas das mitocôndrias dos músculos esqueléticos, enquanto comparados com os músculos em descanso, notando também uma redução na massa muscular dos mesmos.

Estabelecendo-se que um déficit na sinalização de óxido nítrico causa alterações mitocondriais e deficiências no músculo esquelético. Assim se coloca que o NO apresenta várias funções chave nas mitocôndrias, como por exemplo, induzir a biogênese mitocondrial e controle respiratório da mitocôndria, além de controlar a expressão de várias enzimas do ciclo de Krebs.

Portanto, um déficit na expressão de nNOS apresenta uma produção reduzida de força, assim como uma menor adaptação para o exercício, desenvolvendo um quadro de fadiga após um certo linear de esforço (Percival et al., 2008). Colocando que uma alteração no sistema de NO leva ao comprometimento da função muscular durante o exercício. De Palma et al. (2014), também descreveram que os músculos esqueléticos dos animais analisados em ausência de nNOS são menores em relação ao resto do corpo, indicando que a redução da massa muscular não foi apenas atribuída a uma diminuição do tecido adiposo e, provavelmente, devido a uma redução específica no tamanho das fibras musculares.

Estes resultados vão ao encontro com os estudos de Percival et al. (2008), relata que um déficit de nNOS na musculatura tibial anterior de ratos Wistar apresentam uma produção reduzida de força e dificuldade para desenvolver adaptações, levando à profunda fadiga. Mostrando claramente que alterações do sistema NO prejudicam, significativamente, o crescimento da fibra muscular, resultando em um déficit de força muscular e da capacidade de sustentar o exercício prolongado (Chao et al., 1998).

Ainda um dos fatores específicos que podemos relacionar ao déficit de NO, se dá pelo uso do AINE Ibuprofeno, demonstrado por Trappe et al. (2001). Estudos em humanos com a ingestão de Ibuprofeno demonstram a atividade de COX-2 e PGF2 em estimular a síntese de proteínas no músculo esquelético após exercício excêntrico. O óxido nítrico regula a expressão de COX-2 em vários tipos celulares, como macrófagos, assim a liberação de mediadores da via COX se torna dependente da atividade da síntese de óxido nítrico (Cossu et al., 2014).

Soltow et al. (2006) ao avaliarem a interferência do Ibuprofeno sobre a hipertrofia muscular de ratos submetidos a treino de resistência, notaram um retardo no desenvolvimento hipertrófico, sugerindo em seu estudo que o Ibuprofeno possivelmente estaria alterando a síntese de óxido nítrico, uma vez que, a síntese de COX-2 é regulada pela NOS. Sustentando essas informações, temos a identificação da via COX-2 sendo

necessária para que ocorra regeneração muscular, seja após um exercício ou decorrente de uma lesão, como também, o envolvimento da síntese de óxido nítrico no processo de desenvolvimento muscular.

Portanto, um bloqueio na ação da via COX-2 leva a uma diminuição da ativação de células satélites, assim como a uma diminuição da proliferação de mioblastos (Bondesen et al., 2004; Mendias et al., 2004; Trappe et al., 2013a). Estabelecendo uma relação entre a síntese de óxido nítrico e a ação da COX-2, o NO também é conhecido por estar envolvido na ativação de células satélites e, por seqüência, as células satélites sofrem influência da expressão da via COX-2 (Anderson et al., 2002; Mendias et al., 2004; Otis et al., 2005).

Ainda foi especulada a hipótese de que disfunções da parte gástrica estariam a desencadear uma acidose láctica, pois concentrações de lactato podem ser um indicador de necrose gástrica (Simpson, 2010). No entanto, existem dados não publicados pela equipe de pesquisa que delineou este estudo a descartar esta hipótese, pois os ratos que sofreram administração de Ibuprofeno não apresentaram quaisquer alterações da parte gástrica. Porém, não foi realizado um Hemograma para se avaliar os níveis de globulinas dos animais. É evidente que déficits de ferro provocam alterações da capacidade de desenvolver trabalho físico. Assim, uma possível redução na concentração de hemoglobina alteraria o transporte de oxigênio (Miller et al., 1983; Swearingen, 1986; Buzina et al., 1982).

Várias pesquisas mostram que o déficit de ferro pode alterar o desempenho de uma devida atividade física, apoiando o fato de que esta alteração pode modificar a capacidade oxidativa muscular, desviando a produção de energia para a via anaeróbia, com acúmulo de lactato, além de se produzir uma redução na concentração de hemoglobina muscular e das enzimas mitocondriais, tais como a nicotinadeninucleotídeo (NADH) (Swearingen, 1986; Weaver et al., 1992; Mateo et al., 2000).

Fromenty et al. (1993), analisaram vários compostos farmacêuticos, entre eles, enantiômeros de Ibuprofeno. Ambos os compostos analisados mostraram ter um efeito secundário no ciclo de Krebs, causando uma diminuição na formação de NADH. Curiosamente, estes fármacos estariam alterando a fosforilação oxidativa, inibindo a cadeia respiratória mitocondrial e levando a uma degradação na formação de ATP.

A última hipótese deste estudo se baseou em o Ibuprofeno causar possíveis alterações na membrana das células musculares, causando modificações das enzimas que convertem glicogênio. Durante o exercício físico, as células musculares recebem glucose principalmente pelo transportador GLUT-4 (Mcardle et al., 2008). Ao considerar que alterações do GLUT-4 em tecido muscular esquelético e adiposo são fundamentais na sensibilidade tecidual à insulina, o controle preciso da expressão dos genes que codificam as diferentes isoformas de proteínas transportadoras de glucose é de suma importância para a regulação da homeostase intra e extracelular da glucose. (Pauli, 2009; Mcardle et al., 2008).

§

CAPITULO VI
CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

Os efeitos benéficos do exercício são conhecidos por ocorrerem gradualmente e estes incluem efeitos positivos em longo prazo, tanto de saúde física quanto mental. Além disso, um programa de exercícios regulares contribui para a ativação controlada do sistema imunológico e sistema nervoso central, bem como nos tecidos periféricos. Este controle é especialmente importante para nos proteger contra efeitos prejudiciais da ativação exagerada do próprio sistema. O presente estudo mostrou que o exercício físico promove diversas adaptações benéficas ao corpo humano, apresentando uma melhora nas reservas energéticas, na expressão e regulação da IL-6, além de uma promoção nas capacidades aeróbias.

Com base nos dados descritos, ao uso de AINEs, em específico o Ibuprofeno, tomado de forma crônica, dentre os diversos efeitos secundários, acrescenta-se ainda os resultados deste estudo a sugerir que este fármaco estaria supostamente alterando o metabolismo dos animais submetidos a treino aeróbio. O qual causaria um estado não oxidativo, caracterizado por predominância do metabolismo anaeróbio, levando os animais a apresentarem um baixo desempenho físico, com fadiga precoce, possivelmente pelo elevado acúmulo de lactato.

No entanto, ainda não se sabe qual a causa deste evento. Acredita-se que, por conta de possíveis alterações nas estruturas bioenergéticas das mitocôndrias, estas não seriam capazes de exercer corretamente sua função e, possivelmente, esta alteração estaria ligada a perturbações causadas na síntese de óxido nítrico, por conta da ingestão de Ibuprofeno. Como também possíveis modificações das membranas celulares do músculo esquelético, poderiam causar defeitos nas enzimas que captam e convertem glicogênio, assim como GLUT-4.

Vale resaltar que este estudo foi o primeiro a abordar este tipo de resultado e acredita-se que estes dados irão beneficiar futuras pesquisas. Porém, estas informações ainda carecem de mais estudos para a confirmação de quais mecanismos estão a desencadear esta resposta. Sendo necessárias para futuros estudos, a realização de análises sanguíneas para se avaliar os níveis de ferro, análises de óxido nítrico e possíveis alterações nas membranas celulares, como é o caso do GLUT-4.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alanna, S., Duarte, S., Alisson, P., & Fabrício, B. C. (2014). *Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício*, v.8. n.43. p.88-99.
- Alaranta, A., Alaranta, H., & Helenius L. (2008). Use of Prescription Drugs in Athletes. *Sports Med*, 38 (6): 449-463.
- Almekinder, S. (1999). Anti-Inflammatory treatment of muscular injuries in sport: an update of recent studies. *Sports Med*. v. 28 (6), p. 383-388.
- Amann, M., Proctor L. T., Sebranek J.J., Pegelow D.F., & Dempsey J. A. (2009). Opioid-mediated muscle afferents inhibit central motor drive and limit peripheral muscle fatigue development in humans. *J Physiol* 587.1, Doi: 10.1113.
- Anderson, J., & Pilipowicz, O. (2002). Activation of muscle satellite cells in single fiber cultures. *Nitric Oxide* 7:36–41.
- Aral, L.A., Pinar, L., Goktas, G., Deveden, E.Y., & Erdogan, D. (2014). Comparison of hippocampal interleukin-6 immunoreactivity after exhaustive exercise in both exercise-trained and untrained rats. *Turk J Med Sci*, 44: 560-568 doi:10.3906/1305-23.
- Arden, C., Harbottle, A., Baltrusch, S., Tiedge, M., & Agius, L. (2004). Glucokinase is an integral component of the insulin granules in glucose-responsive insulin secretory cells and does not translocate during glucose stimulation. *Diabetes* 53 (9): 2346–52. Doi: 10.2337.
- Balarin, M. R., Lopes, R. S., Kohayagawa, A., Laposy, C. B., & Fonteqe, J. H. (2005). Avaliação da glicemia e da atividade sérica de aspartato aminotransferase, creatinoquinase, gama glutamiltransferase. *Semina: Ciências Agrárias, Londrina*, v. 26, n. 2, p. 211-218, 2005.
- Baldwin, M., & Haddad, F. (2001). Effects of different activity and inactivity paradigms on myosin heavy chain gene expression in striated muscle. *J Appl Physiol*, 90(1):345-57.
- Banzet, S., Koulmann, N., Sanchez, H., Serrurier, B., Peinnequin, A., Alonso, A., & Bigard, X. (2007). Contraction-induced interleukin-6 transcription in rat slow-type muscle is partly dependent on calcineurin activation. *J Cell Physiol* 210: 596–601.
- Benatti, F. R., & Lancha Jr, A. H. (2007). Leptina e exercício físico aeróbio: implicações da adiposidade corporal e insulina. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 13, n. 4. p. 263-269.

- Bertuzzi, R.C.M., Silva, A.E.L., Abad C.C.C., & Pires, F.O. (2009). Lactate metabolism: a review on bioenergetics and muscle fatigue. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*, 11(2):226-234.
- Bodell, P. W., Kodesh, E., Haddad, F., Zaldivar, F. P., Cooper, D. M., & Adams, G. R. (2009). Skeletal muscle growth in young rats is inhibited by chronic exposure to IL-6 but preserved by concurrent voluntary endurance exercise. *J Appl Physiol*, 106: 443–453.
- Bondesen, B. A., Mills, S. T., Kegley, K. M., & Pavlath, G. K. (2004). The COX-2 pathway is essential during early stages of skeletal muscle regeneration. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 287:C475–483.
- Bondesen, B.A., Mills, S.T., & Pavlath, G.K. (2006). The COX-2 pathway regulates growth of atrophied muscle via multiple mechanisms. *Am J Physiol Cell Physiol* 290: C1651–C1659.
- Bonen, A. (2000). Lactate transports (MCT proteins) in heart and skeletal muscles. *Med Sci Sports Exerc*, 32:778-789.
- Boo, Y. C., & Jo, H. (2005). Flow-dependent regulation of endothelial nitric oxide synthase: role of protein kinases. *Am J Physiol*, 285: C499-C508.
- Brian, S. G., McMullan, R. D., Cauthon, D., Whitt, J., Del Mundo, J. D., Letham, T., Kim, P. J., Friedlander, G., Pingel, J., Langberg, H., & Chad C. (2013). Short-term acetaminophen consumption enhances the exercise-induced increase in Achilles peritendinous IL-6 in humans. *J Appl Physiol* doi: 10.1152/00219.
- Burd, N.A., Dickinson, J.M., Lemoine, J.K., Carroll, C.C., Sullivan, B.E., Haus, J.M., Jemiolo, B., Trappe, S.W., Hughes, G.M., Sanders, C. Jr., & Trappe, T.A. (2010). Effect of a cyclooxygenase-2 inhibitor on postexercise muscle protein synthesis in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298: E354–E361.
- Buzina, R., Grgic, Z., Jusic, M., Sapunar, J., Milanovic, V., & Brubacher, G. (1982). Nutritional status and physical working capacity. *Hum Nutr Clin Nutr*, 36:429-38.
- Carey, A. L., & Febbraio, M. A. (2004). Interleukin-6 and insulin sensitivity: friend or foe? *Diabetologia* 47, 1135–1142.
- Carey, A. L., Steinberg, G. R., Macaulay, S. L., Thomas, W.G., Holmes, A. G., Ramm, G., Prelovsek, O., Hohnen-Behrens, C., Watt, M. J., James, D. E., Kemp, B. E., Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2006). IL-6 increases insulin stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMPK. *Diabetes* 55, 2688–2697.
- Carlson, B. M., & Faulkner, J. A. (1983). The regeneration of skeletal muscle fibers following injury: a review. *Med Sci Sports Exercice*, v. 15, p. 187-198.

- Carmeli, E., Moas M., & Reznick A. Z. (2004). Coleman Raymond. Matrix Metalloproteinase and Skeletal Muscle. *Muscle Nerve*, 29: 191–197.
- Carvalho, J., Zecchin, H., & Saad, M. (2002). Vias de Sinalização da Insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 46, n. 4, p. 419-425.
- Cavinato, C., Abad, C., Silva, R., Mostarda C., Silva I. M., & Irigoyen M. C. (2010). *Rev. bras. Educ. Fís. Esporte*, São Paulo, v.24, n.4, 535-44.
- Cersosimo, E. (1987). Fisiologia de Nutrição. *Cultura Médica*, Rio de Janeiro.
- Chao, D., Silvagno, F., & Bredt, D. (1998). Muscular dystrophy in mdx mice despite lack of neuronal nitric oxide synthase. *J Neurochem*, 71:784–789.
- Clarkson, P.M.E., & Newham, D.J. (1995). Association between muscle soreness, damage, and fatigue. *Adv Exp Med Biol* 384:457-469.
- Conlee, R. K. (1987). Muscle glycogen and exercise endurance: a twenty-years perspective. *Exercise and Sports Science Review*, v.15, 1-28.
- Correa, C. S., Cardori, E. L., Baroni, B. M., Siva, E. R., Bijoldo, J. M., Pinto, R. S., & Krueel L. F. (2013). Efeito do uso profilático do anti-inflamatório não-esteróide Ibuprofeno sobre o desempenho em uma sessão de treino de força. *Rev Bras Med Esporte*, vol. 19, n 2.
- Costa, D., Cancelliero K. M., & Silva, C.A. (2006). Biochemical profile of rats during session of transcutaneous electrical diaphragmatic stimulation. *Fisioterapia em Movimento*, v.19, n.1, 41-49.
- Costa I, J. (2014). Efeito do Ibuprofeno associado ao exercício físico nas células progenitoras do endotélio. Dissertação de mestrado apresentado à FTC da Universidade de Coimbra, Portugal.
- Cossu, M. V., Cattaneo, D., Fucile, S., Pellegrino, P. M., Baldelli, S., Cozzi, V., Capetti, A., & Clementi, E. (2014). Combined isosorbide dinitrate and ibuprofen as a novel therapy for muscular dystrophies: evidence from Phase I studies in healthy volunteers. *Drug Des Devel Ther*, 8:411–419.
- Coyle, E.F. (1997). Metabolismo lipídico durante o exercício. *Sports Science Exchange*, 15:20-6.
- Cunha, T.S., Tanno A.P., Moura, M.C.S., & Marcondes F.K. (2005). Relação entre a administração de esteróide anabólico androgênico, treinamento físico aeróbio e supercompensação do glicogênio. *Rev Bras Med Esporte*, Vol. 11, Nº 3.

- Curi, R. (2003). Uma etapa limitante para a oxidação de ácidos graxos durante o exercício aeróbio: o ciclo de Krebs. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*, v. 11, n. 2, 87-94.
- Davis, J. M., & Bailey, S. P. (1997). Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 29: 45–57.
- De Palma, C., Morisi, F., Pambianco, S., Assi, E., Touvier, T., Russo, S., Perrotta, C., Romanello, V., Carnio, S., Cappello, V., Pellegrino, P., Moscheni, C., Bassi, M. T., Sandri, M., Cervia, D., & Clementi, E. (2014). Deficient nitric oxide signalling impairs skeletal muscle growth and performance: involvement of mitochondrial dysregulation. *4:22*, doi:10.1186/s13395-014-0022-6.
- Eduardo, C. (2014). Bioquímica do colesterol. Disponível em: <www.biocolesterol.blogspot.pt/2011/01/omega-3-e-o-cancer.html>. Acessado em: 26 Ago. 2014.
- Eliakim, A., Moromisato, M., Brasel, J.A., Roberts, C, Jr., & Cooper, D.M. (1997). Increase in muscle IGF-I protein but not IGF-I mRNA after 5 days of endurance training in young rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 273: R1557-R1561.
- Fiers, W. (1991). Tumor necrosis factor. Characterization at the molecular, cellular and in vivo level. *Febs Lett*, 285: 199–212, doi:10.1016/0014-5793(91)80803-B.
- Fischer, C. P. (2006). Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exercise Immunol*, rev 12: 6–33.
- Fisher, J. S., Gao, J., Han, D. H., Holloszy, J. O., & Nolte, L. A. (2002). Activation of AMP kinase enhances sensitivity of muscle glucose transport to insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 282: E18–E23.
- Flower, R. J. (2003). The development of cox2 Inhibitors. *Nature Reviews*, v. 2, p. 179-191, doi:10.1038/nrd1034.
- Fontes-Ribeiro, C.A., Marques, E., Pereira, F.C., Silva, A.P., & Macedo, T.R.A. (2011). May exercise prevent addiction? *Current Neuropharmacology* 9 (1): 45 – 48.
- Foss, M. L., & Keteyian, S. J. (2002) Bases fisiológicas do exercício e do esporte. (6 ed.), *Guanabara Koogan*, Rio de Janeiro.
- Fridén, J., & Liber, R. L. (2001). Eccentric exercise-induced injuries to contractile and cytoskeletal muscle fiber components. *Acta Physiol Scand*. v.171, p. 321- 326.
- Fromenty, B., Le-Iteron, P., Fisch, C., Berson, A., Deschamps D., & Pessayre, D. (1993). Evaluation of human blood lymphocytes as a model to study the effects of drugs on human mitochondria. *Biochemical Pharmacology*. Vol. 46. No. 3, pp. 421-432.

- Frost, R., Nystrom, G. J., & Lang, C. H. (2003). Lipopolysaccharide and proinflammatory cytokines stimulate interleukin-6 expression in C2C12 myoblasts: role of the Jun NH2-terminal kinase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 285: R1153–R1164.
- Funk, C.D. (2001). Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 294: 1871–1875.
- Gaesser, G. A. (2007). Exercise for prevention and treatment of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Current Diabetes Reports, Philadelphia*, v.7, n.1, p.14-9.
- Garcia, R. B. (2011). The Effects of Nitric Oxide Donors on Performance in Humans. (Dissertação de doutorado não publicada). Universidade de Barcelona, Barcelona.
- Garreth, W. JR. (1990). Muscle strain injuries: Clinical and basic aspects. *Med Sci Sports Exerc*, 22:436-443.
- Gibson, J.N., Poyser, N.L., Morrison, W.L., Scrimgeour, C.M., & Rennie, M.J. (1991). Muscle protein synthesis in patients with rheumatoid arthritis: effect of chronic corticosteroid therapy on prostaglandin F2_α availability. *Eur J Clin Invest* 21: 406–412.
- Gonzalo, C. D., Luxan D. B., Rodriguez, G. S., Garcia, M., Suarez, F. M., Solano, J. J., Rodriguez C. M., & Cotos M. A. (2012). Interleukin 6, soluble tumor necrosis factor receptor I and red blood cell distribution width as biological markers of functional dependence in an elderly population: A translational approach. *Cytokine* 58: 193–198.
- Goodman & Gilman's. (2010). The Pharmacological Basis of Therapeutics. (11 ed), *McGraw-Hill*, New York.
- Goodyear, L. J., & Kahn, B. B. (1998). Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu. Rev. Med.*, v. 49, p. 235-261.
- Graaf-Roelfsema, E., Keizer, A., & Breda, V. (2007). Hormonal responses to acute exercise, training and overtraining: A review with emphasis on the horse. *Vet. Q.*, v.29, p.82-101.
- Hardman, J. G., Gilman, A. G., Limbird, L. E., & Goodman, L. S. (2006). As bases farmacológicas da terapêutica. (11. Ed). New York: McGraw-Hill.
- Hirabara, S. M. (2007). Efeito dos ácidos graxos no desacoplamento mitocondrial e na produção de óxido nítrico durante a contração muscular - uma hipótese. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*, v. 15, n. 2, p. 73- 80.

- Hla, T., & Neilson, K. (1992). Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 7384–7388.
- Iozzo, P., Thonchai, P., Hanno, P., Vogt, C., Vineeta, K., Pipek, R., & Matsuda, M. (2001). Physiological hyperinsulinemia impairs insulin-stimulated glycogen synthase activity and glycogen synthesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 280: E712–E719.
- Jacobs, I. (1981). Lactate concentrations after short, maximal 16. exercise at various glycogen levels. *Acta Physiol Scand*, 111(4):465-469.
- Jarvinen, T. A., Kaariainen, M., & Jarvinen, M. (2000). Muscle injuries. The Current Opinion of Rheumatology, v.12: 155-161.
- Jofili, Z., & Sá, C. (2010). A via glicolítica: Investigando a formação de conceitos abstratos no ensino da Biologia. Revista da *SbenBio* (3 ed.) Congresso Iberoamericano de Educación en Ciências Experimentales.
- Jouzeau, J. Y., Terlain, B., Abid, A., Nédélec, E., & Netter, P. (1997). Cyclooxygenase isoenzymes. How recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs*. v. 53, p. 563-582.
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2012). Biologia celular e molecular. (9ed.) *Guanabara Koogan* (pp 63-77) Rio de Janeiro.
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2004). Histologia Básica. (10ed.) *Guanabara Koogan* (pp 39-47) Rio de Janeiro.
- Kaariainen, M., Jarvinen, T., & Jarvinen, M. (2000). Relation between myofibers and connective tissue during muscle repair. *Scandinavian Journal of Medicine & Sciences in Sports*, v.10, p.332-337.
- Kane, D. W., Tesauro, T., Koizumi, T., Gupta, R., & Newman, J. H. (1994). Exercise induced pulmonary vasoconstriction during combined blockade of nitric oxide synthase and beta adrenergic receptors. *J. Clin. Invest.* 93, 677–683. doi: 10.1172/JCI117020.
- Karpinski, A.P. (2014). Patologia e Fisiologia. Disponível em: <www.patofisio.wordpress.com/2010/04/20/inflamacao/>. Acessado em: 02 Jul. 2014.
- Katz, W. A., & Rothenberg, R. (2005). The Nature of Pain: Pathophysiology. *Journal of Clinical Rheumatology*, v. 11, 11-15.
- Keller, C., Steensberg, A., Hansen, A. K., Fischer, C. P., Plomgaard, P., & Pedersen, B. K. (2005). The effect of exercise, training, glycogen availability on IL-6 receptor expression in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 99: 2075–2079.

- Kelley, G. A., & Kelley, K. S. (2008). Efficacy of aerobic exercise on coronary heart disease risk factors. *Preventive Cardiology*, Greenwich, v.11, n.2, p.71-5.
- Koizumi, T., Gupta, R., Banerjee, M., & Newman, J. H. (1994). Changes in pulmonary vascular tone during exercise. Effects of nitric oxide synthase inhibition, L-arginine infusion, and NO inhalation. *J. Clin. Invest.* 94, 2275–2282. doi:10.1172/JCI117590.
- Kopp, E., & Ghosh, S. (1994). Inhibition of NF-kappa B by sodium salicylate and aspirin. *Science* 265: 956–959.
- Kraemer, W. J., Hakkinen, K., Newton, U., Cormick, M., Nindl, C., Volek, J. S., Gotshalk, A., Fleck, S. J., Campbell, W., Gordon, S. E., Farrel, P. A., & Evans, W. J. (1998). Acute hormonal responses to heavy resistance exercise in younger and older men. *European Journal of Applied Physiology*, Berlin, v.77, p. 206-211.
- Lefeuvre, B., Crossin, F., Fontaine, Perus, J., Bandman, E., & Gardahaut, M. F. (1996). Innervation regulates myosin heavy chain isoform expression in developing skeletal muscle fibers. *Mech Dev*, 58(1-2):115-27.
- Lima-Silva, A. E., Fernandes, T. C., De-Oliveira, F. R., Nakamura, F. Y., & Gevaerd, M. S. (2007). Metabolismo do glicogênio muscular durante o exercício físico: mecanismos de regulação. *Rev. Nutr., Campinas*, 20(4):417-429.
- Lin, T. W., Cardenas, L., & Soslowsky, L. J. (2005). Tendon properties in interleukin-4 and interleukin-6 knockout mice. *J Biomech* 38: 99–105.
- MacDougall, J.D., Gibala, M.J., Tarnopolsky, M.A., MacDonald, J.R., Interisano, S.A., & Yarasheski, K.E. (1995). The time course for elevated muscle protein synthesis following heavy resistance exercise. *Can J Appl Physiol* 20: 480–486.
- Marinho, R. (2014). Mundo da Histologia – Tecido Muscular. Disponível em: <www.histologia02.blogspot.pt/p/tecido-muscular.html>. Acessado em: 02 Jun.2014.
- Markworth, J. F., & Smith, C. D. (2011). Prostaglandin F₂; stimulates PI3K/ERK/mTOR signaling and skeletal myotube hypertrophy. *Am J Physiol Cell Physiol* 300: C671–C682.
- Marliss, B., Kreisman, S. H., Manzon, A., Halter, J. B., Vranic, M., & Nessim, S. (2000). Gender differences in glucoregulatory responses to intense exercise. *Journal Applied Physiology*; Bethesda, v. 8, p. 457-466.
- Mateo, R.J.N., & Laínez, M.G.L. (2000). La anemia del deportista (II). Incidencia y pautas terapéuticas. *Arch Med Deporte* 75:47-57.

- McCardle, W. D., Katch, F. I., & Katch, V. L. (2008). *Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano*. (6. ed.) Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- McKeever, K. H., & Gordon, E. (2007). Endocrine alterations in the equine athlete. *Equine Exercise Physiology*. Philadelphia: *Elsevier*, p.278-304.
- McNurlan, M.A., McHardy, K.C., Broom, J., Milne, E., Fearn, L.M., Reeds, P.J., & Garlick, P.J. (1987). The effect of indomethacin on the response of protein synthesis to feeding in rats and man. *Clin Sci (Lond)* 73: 69–75.
- MedicaPharm. (2014). NSAIDs types, uses, contraindications, and their relation to ulcers. Disponível em: <www.medicapharm.com/nsaids-types-uses-contraindications.html>. Acessado em: 06 Set. 2014.
- Mendias, C. L., Tatsumir, & Allen, R. E. (2004) Role of cyclooxygenase-1 and-2 in satellite cell proliferation, differentiation, and fusion. *Muscle Nerve* 30:497–500.
- Miller, E., Brown, B., & Gorman, D. (1983). The effects of hemoglobin supplements on maximal oxygen uptake in female athletes. *J Manipulative Physiol Ther* 6:189-95.
- Mitchell, J. A., Akaraseenont, P., Thiemermann, C., Flower, R. J., & Vane, J. R. (1993). Selectivity of nonsteroid anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Nat Acad Sci*. v. 90, p. 11693- 11697.
- Moncada, S., Palmer, R. M., & Higgs, E. A. (1991). Nitric oxide: physiology pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev.*, 43: 109-42.
- Morris, P., Promes, J.T., Guntupalli, K., Wright P.E., & Arons, M. (2010). RA multi-center, randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for the treatment of fever in critically ill and non critically ill adults. *Critical Care*, 14:R125.
- Nelson, D. L. (2002). Cox MM. *Lehninger princípios de bioquímica*. (3 ed.) Sarvier, São Paulo.
- Nybo, L. (2003). Fatigue and prolonged exercise: effect of glucose supplementation. *Med. Sci. Sports Exerc*, v.35, p.589-594.
- Oliveira, C. A. M., Paiva, M. F., Mota, C. A. S, Ribeiro, C., Leme J. A., & Luciano, E. (2010) Exercise at anaerobic threshold intensity and insulin secretion by isolated pancreatic islets of rats. *Islets* 2:240-6, doi: 10.4161/ 2.4.12266.

- Ostrowski, K., Hermann, C., Bangash, A., Schjerling, P., Nielsen, J. N., & Pedersen, B. K. (1998). A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running. *J Physiol*, 513: 889–894.
- Ostrowski, K., Rohde, T., Asp, S., Schjerling, P., & Pedersen, B. K. (1999). Anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol* 515: 287–291.
- Otis, J. S., Burkholder, T. J., & Pavlath, G. K. (2005). Stretch-induced myoblast proliferation is dependent on the COX2 pathway. *Exp. Cell Res.* 310:417–425.
- Pádua, M. F. (2009). Exercício físico reduz a hiperglicemia de jejum em camundongos diabéticos através da ativação da AMPK. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v.15, n. 3.
- Palmer, R.M., Reeds, P.J., Atkinson, T., & Smith, R.H. (1983). The influence of changes in tension on protein synthesis and prostaglandin release in isolated rabbit muscles. *Biochem J*, 214: 1011–1014.
- Pauli, J. R. (2009). Novos mecanismos pelos quais o exercício físico melhora a resistência à insulina no músculo esquelético. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 53, n. 4.
- Pedersen, B. K. (2007). IL-6 signalling in exercise and disease. *Biochemical Society Transactions*, doi:10.1042/BST0351295.
- Pedersen, B. K. (2009). Muscle as an endocrine organ: IL-6 and other myokines. *J Appl Physiol* 107: 1006–1014, doi:10.1152/jappphysiol.00734.
- Pedersen, B. K., & Fischer, C. P. (2007b). Beneficial health effects of exercise: the role of IL-6 as a myokine. *Trends Pharmacol Sci* 28: 152–156.
- Pedersen, B. K., & Fischer, C. P. (2007c). Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10: 265–271.
- Pedersen, B. K., Akerstrom, T .C., Nielsen, A. R., & Fischer, C. P. (2007a). Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol.*, 103: 1093–1098.
- Percival, J. M., Anderson, K. N., Gregorevic, P., Chamberlain, J. S., & Froehner, S. C. (2008). Functional deficits in nNOSmu-deficient skeletal muscle: myopathy in nNOS knockout mice. *PLoS One*, 3:e3387.
- Peres, S. B., Carneiro, E. M., Luciano, E., & Boschero, A. C. (1998). Physical training and glucose-induced insulin release in isolated pancreatic rat islets. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Hagerstown, v.30, n.5, p.S24.

- Petersen, S.G., Beyer, N., Hansen, M., Holm, L., Aagaard, P., Mackey, A.L., & Kjaer, M. (2011). Nonsteroidal anti-inflammatory drug or glucosamine reduced pain and improved muscle strength with resistance training in a randomized controlled trial of knee osteoarthritis patients. *Arch Phys Med Rehabil* 92: 1185–1193.
- Pette, D., & Vrbová, G. (1992). Adaptation of mammalian skeletal muscle fibers to chronic electrical stimulation. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 120:116-202.
- Plomgaard, P., Bouzakri, K., Krogh-Madsen, R., Mittendorfer, B., Zierath, JR., & Pedersen, B. K. (2005). TNF-alpha induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes* 54: 2939–2945.
- Powers, S. K., & Howley, E. T. (2000). *Fisiologia do Exercício: Teoria e Aplicação ao Condicionamento e ao Desempenho*. (3 ed.), p.21-44, Manole, São Paulo.
- Rabuel, C., Renaud, E., Brealey, D., Ratajczak, P., Damy, T., Alves, A., Habib, A., Singer, M., Payen, D., & Mebazaa, A. (2004). Human septic myopathy: induction of cyclooxygenase, heme oxygenase and activation of the ubiquitin proteolytic pathway. *Anesthesiology* 101: 583–590.
- Rasmussen, P., Vedel, J. C., Olesen, J., Adser, H., Pedersen, M. V., Hart, E., Secher, N. H., & Pilegaard, H. (2011). In humans IL-6 is released from the brain during and after exercise and paralleled by enhanced IL-6 mRNA expression in the hippocampus of mice. *Acta Physiol (Oxf)*, 201: 475–482.
- Ribeiro, H. Q. T. (2011). Adaptações agudas promovidas por exercícios no aumento da expressão gênica, conteúdo e translocação da proteína GLUT-4 no músculo esquelético e melhora na responsividade à insulina. *Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício*, v. 10, n. 2.
- Robergs, R. A., Ghiasvand, F., & Parker, D. (2004). Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 287(3):R502-516.
- Robson, P. (2003). Elucidating the unexplained underperformance syndrome in endurance athletes: the interleukin-6 hypothesis. *Sports Med*, 33: 771–781.
- Rodemann, H.P., & Goldberg, A.L. (1982). Arachidonic acid, prostaglandin E2 and F2_{isoprostano} influence rates of protein turnover in skeletal and cardiac muscle. *J Biol Chem*, 257: 1632–1638.
- Rogatto, G.P. (2001). Efeitos do treinamento físico de alta intensidade sobre aspectos endócrino metabólicos de ratos Wistar. (Dissertação de Mestrado em Ciências da Motricidade) Universidade Estadual Paulista, Rio Claro.

- Rogatto, G.P., & Luciano, E. (2001). Efeitos do treinamento físico intenso sobre o metabolismo de carboidratos. *Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde*, v.6, n.2, p.39-46.
- Rose, R. J., & Hodgson, R. (1994). Hematology and biochemistry. The athletic horse. *Saunders, Philadelphia*, p. 63-78.
- Ruggeri, D., & Périco, E. (2013). Níveis glicêmicos de adolescentes praticantes de futebol após uma partida não oficial. *Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte*, v. 12, n. 2, p. 146-154.
- Santos, E. (2014). Educação Física agradável. Disponível em: <www.atividadeesport.blogspot.pt/2014/03/glicemia-e-importancia-da-atividade.html>. Acessado em: 22 Mai. 2014.
- Schaap, L. A., Pluijm, S. M., Deeg, D. J., Harris, T. B., Kritchevsky, S. B., Newman, A. B., Colbert, L. H., Pahor, M., Rubin, S. M., Tylavsky, F. A., & Visser, M. (2009). Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 64: 1183–1189.
- Schiaffino, S., & Reggiani C. (2011). Fiber types in mammalian skeletal muscles. *Physiol Rev* 91: 1447–1531.
- Schiavo, M., Lunardelli, A., & Oliveira, JR. (2003). Influência da dieta na concentração sérica de triglicérides. *Rio de Janeiro*, v. 39, n. 4, p. 283-288.
- Schuster, B., Kovaleva, M., Sun, Y., Regenhard, P., Matthews, V., Grotzinger, J., Rose-John, S., & Kallen, K. J. (2003). Signaling of human ciliary neurotrophic factor (CNTF) revisited. The interleukin-6 receptor can serve as an alpha-receptor for CTNF. *J. Biol. Chem.* 278 (11): 9528–9535.
- Schwantner, A., Dingley, A. J., Ozbek, S., Rose-John, S., & Grotzinger, J. (2004). Determination of the interleukin-6 binding epitome of the interleukin-6 receptor by NMR spectroscopy. *J. Biol. Chem.* 571–576.
- Simpson, K.W. (2010). Diseases of Stomach In Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7ª edição. Saunders.
- Smith, W.L., Urade, Y., & Jakobsson, P.J. (2011). Enzymes of the cyclooxygenase pathways of prostanoid biosynthesis. *Chem Rev* 111: 5821–5865.
- Soltow, Q. A., Betters, J. L., Sellman, J. E., Lira, V. A., Long, J. H., & Criswell, D. S. (2006). Ibuprofen Inhibits Skeletal Muscle Hypertrophy in Rats. *Med. Sci. Sports Exerc*, vol. 38, No. 5, pp. 840–846.

- Starkie, R. L., Rolland, J., Angus, D. J., Anderson, M. J., & Febbraio, M. A. (2001). Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma IL-6 and TNF-alpha levels after prolonged running. *Am J Physiol Cell Physiol* 280: C769–C774.
- Steensberg, A., Keller, C., Hillig, T., Frosig, C., Wojtaszewski, J.F., Pedersen, B.K., Pilegaard, H., & Sander, M. (2007). Nitric oxide production is a proximal signaling event controlling exercise-induced mRNA expression in human skeletal muscle. *FASEB J* 21: 2683–2694.
- St-Jacques, B., & Ma, W. (2011). Role of prostaglandin E2 in the synthesis of the pro-inflammatory cytokine interleukin-6 in primary sensory neurons: an in vivo and in vitro study. *J Neurochem* 118: 841–854.
- Streetz, K. L., Wustefeld, T., Klein, C., Manns, M. P., & Trautwein, C. (2001). Mediators of inflammation and acute phase response in the liver. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 47: 661–673.
- Swearingen, J.V. (1986). Iron deficiency in athletes: consequence or adaption in strenuous activity. *J Orthop Sports Phys Ther* 7:192-5.
- Tatchum-Talom T., Schulz, R., Neill Mc., & Khadour, F. H. (2000). Up regulation of neuronal nitric oxide synthase in skeletal muscle by swim training. *Am.J.Physiol.HeartCirc.Physiol.* 279, H1757–H1766.
- Tegtbur, U., Busse, M.W., & Braumann, K.M. (1993). Estimation of individual equilibrium between production and catabolism during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 25(5): 620-627.
- Teixeira-Lemos, E. (2011). Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovascular Diabetology*, v. 10, n. 12.
- Thompson, P. D., Crouse, S. F., Goodpaster, B., Kelley, D., Moyna, N., & Pescatello, L. (2001). The acute versus chronic response to exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise, Madison*, v. 33, p. S438-S445.
- Tidball, J. G., & Daniel, T. L. (1986). Myotendinous junctions of tonic muscle cells: structure and loading. *Cell Tissue Res.* 245:315 322.
- Tidball, J. G. (1995). Inflammatory cell response to acute muscle injury. *Med Sci Sports Exerc.* v. 27, n. 7, p. 1022-1032.
- Torres-Leal, F. L., Capitani, M. D., & Tirapegui, J. (2009). The effect of physical exercise and caloric restriction on the components of metabolic syndrome. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 45, n. 3.

- Trappe, T. A., Fluckey, J. D., White, F., Lambert, C. P., & Evans, W. J. (2001). Skeletal muscle PGF₂ and PGE₂ in response to eccentric resistance exercise: influence of ibuprofen and acetaminophen. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5067–5070.
- Trappe, T. A., Standley, R. A., Jemiolo, B., Carroll C. C., & Trappe S. W. (2013b). Prostaglandin and myokine involvement in the cyclooxygenase-inhibiting drug enhancement of skeletal muscle adaptations to resistance exercise in older adults. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 304: R198–R205.
- Trappe, T.A., & Liu, S.Z. (2013a). Effects of prostaglandins and COX-inhibiting drugs on skeletal muscle adaptations to exercise. *J Appl Physiol* 115: 909–919, doi: 10.1152.
- Trappe, T.A., Carroll, C.C., Dickinson, J.M., LeMoine, J.K., Haus, J.M., Sullivan, B.E., Lee, J.D., Jemiolo, B., Weinheimer, E.M., & Hollon, C.J. (2011). Influence of acetaminophen and ibuprofen on skeletal muscle adaptations to resistance exercise in older adults. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 300: R655–R662.
- Trappe, T. A., White, C. P., Lambert, D., Hellerstein C., & Evans W. J. (2002). Effect of ibuprofen and acetaminophen on postexercise muscle protein synthesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282: E551–E556.
- Van Hall, G., Steensberg, A., Fischer, C., Keller, C., Moller, K., Moseley, P., & Pedersen, B. K. (2008). Interleukin-6 markedly decreases skeletal muscle protein turnover and increases non muscle amino acid utilization in healthy individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2851–2858.
- Van Wagoner, N. J., & Benveniste, E. N. (1999). Interleukin-6 expression and regulation in astrocytes. *J Neuroimmunol*, 100: 124–139.
- Vane, JR., & Botting, R. M. (2003). The mechanism of action of aspirin. *Thrombosis Research*. v. 110, p. 255-258.
- Vanhoutte, P. M. (2003). Endothelial control of vasomotor function - From health to coronary disease. *Circ J*, 67: 572-5.
- Wahl, P., Brixius, K., & Bloch, W. (2008). Exercise-Induced Stem Cell Activation and its Implication for Cardiovascular and Skeletal Muscle Regeneration. *Minimally Invasive Therapy*. 17:2; 91–99.
- Wang, P., Zhu, F., & Konstantopoulos, K. (2011). Interleukin-6 synthesis in human chondrocytes is regulated via the antagonistic actions of prostaglandin (PG)E₂ and 15-deoxy-Delta (12,14)-PGJ₂. *PLoS One* 6: e27630.
- Watanabe, K. (2002). Prostaglandin F synthase. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 68–69: 401–407.

- Weaver, C.M., & Rajaram, S. (1992). Exercise and iron status. *J Nutr*, 122: 782-7.
- Weinheimer, E. M., Jemiolo, B., Carroll, C. C., Harber, M. P., Haus, J. M., Burd, N. A., LeMoine, J. K., Trappe, S. W., & Trappe, T. A. (2007). Resistance exercise and cyclooxygenase (COX) expression in human skeletal muscle: implications for COX-inhibiting drugs and protein synthesis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 292: R2241–R2248.
- Wilmore, J. H., & Costill, D. L. (1994). Hormonal regulation of exercise. *Physiology of sport and exercise*. Champaign IL: Human Kinetics, 122-143.
- Woods, J.A., Vieira, V.J., & Keylock, K.T. (2009). Exercise, inflammation and innate immunity. *Immunol Allergy Clin N Am*, 29: 381–393.
- Wu, C.W., Chen, Y.C., Yu, L., Chen, H.I., Jen, C.J., Huang, A.M., Tsai, H.J., Chang, Y.T., & Kuo, Y.M. (2007). Treadmill exercise counteracts the suppressive effects of peripheral lipopolysaccharide on hippocampal neurogenesis and learning and memory. *J Neurochem*, 103: 2471–2481.

§