

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA**

MIGUEL SOARES CONCEIÇÃO

**COMPARAÇÃO DA MAGNITUDE DO
DANO MUSCULAR APÓS AÇÕES
EXCÊNTRICAS COM DIFERENTES
VELOCIDADES EM MULHERES JOVENS
E NA PÓS-MENOPAUSA**

Campinas
2011

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA**

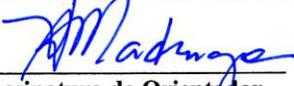
MIGUEL SOARES CONCEIÇÃO

**COMPARAÇÃO DA MAGNITUDE DO DANO
MUSCULAR APÓS AÇÕES EXCÊNTRICAS COM
DIFERENTES VELOCIDADES EM MULHERES JOVENS
E NA PÓS-MENOPAUSA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA A
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA DA
UNICAMP PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE
MESTRE, NA ÁREA DE: ATIVIDADE FÍSICA,
ADAPTAÇÃO E SAÚDE.**

PROFa.DRa. VERA APARECIDA MADRUGA

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE/DISSERTAÇÃO DEFENDIDA
PELO ALUNO, E ORIENTADA PELO PROFa.DRa. VERA APARECIDA MADRUGA**


Assinatura do Orientador

CAMPINAS, 2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA BIBLIOTECA FEF - UNICAMP

C744c	<p>Conceição, Miguel Soares. Comparação da Magnitude do Dano Muscular após Ações Excêntricas com Diferentes Velocidades em Mulheres Jovens e na Pós-Menopausa / Miguel Soares Conceição. -- Campinas, SP: [s.n], 2011.</p> <p>Orientador: Vera Aparecida Madruga. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Educação Física, Universidade Estadual de Campinas.</p> <p>1. Creatina-quinase. 2. Lesão muscular. 3. Amplitude de movimento articular. 4. Pós-menopausa. 5. Mulheres jovens. I. Madruga, Vera Aparecida. II. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Educação Física. III. Título.</p> <p>dilsa/fef</p>
-------	--

Título em inglês: Comparison of the magnitude of muscle damage after eccentric actions in different velocity in young and postmenopausal women

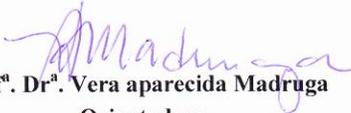
Palavras-chave em inglês (Keywords): Creatine-Kinase; Muscle injury; Range of motion; Postmenopausal; Young women.

Área de Concentração: Atividade Física, Adaptação e Saúde.

Titulação: Mestrado em Educação Física.

Banca Examinadora: Claudia Regina Cavaglieri; Valmor Alberto Augusto Tricoli, Vera Aparecida Madruga.

Data da defesa: 29/04/2011.

COMISSÃO JULGADORA

Prof.^a. Dr.^a. Vera aparecida Madruga
Orientadora



Professor Dr. Valmor Alberto Augusto Tricoli



Prof.^a. Dr.^a. Cláudia Regina Cavaglieri

DEDICATÓRIA

Dedico humildemente este trabalho, especialmente à **minha família**, que para ele, muito contribuíram. Com amor e paciência souberam transmitir-me os mais belos valores terrenos.

Aos exemplares **mestres** que encontrei na vida planetária e aqueles que em plano espiritual de alguma forma contribuíram.

Aos meus queridos **amigos**, que independentemente da distância que nos separa, sempre atuaram de forma presencial no coração.

AGRADECIMENTOS

Não há como ser diferente, é teoricamente uma regra, um senso comum, que em nossas vidas, involuídos seres humanos que somos, ciclos se iniciam e se encerram com frequência, e basta refletirmos um pouco para saber, que independente do ciclo em que estamos envolvidos, não há evolução sem ajuda ou sem aprendizado, que não venha de um ser iluminado próximo a nós.

Mais um desses “ciclos” se encerrando em minha vida (assim espero, e com muita alegria) e sempre há uma reflexão sobre tudo aquilo que nos fez chegar a esse final.

Daqueles que são próximos, e ainda daqueles que se fizeram distantes, sempre recebi amor, apoio, dedicação, paciência, sabedoria, e muita compreensão. Então, nada mais emocionante neste momento, do que estar agradecendo a todas essas pessoas ou seres de luz que iluminaram minha trajetória até aqui.

É com muita satisfação que vos agradeço em verdade pela concretização deste humilde trabalho, mesmo sabendo da dificuldade de transmitir, em algumas palavras o tamanho da gratidão que sinto por todos que serão citados abaixo.

Primeiramente e fundamentalmente a Deus Pai Criador e a toda Espiritualidade Amiga pela oportunidade de estar em missão terrena, na busca da evolução e pela paz interior, pela saúde que me tem dado, pela família que me foi designada, pela missão imposta enquanto ser humano, e pela força e esclarecimento nos momentos difíceis.

Agradeço ao meu Anjo Guardião, por me acompanhar e proteger em toda existência terrena, por suas intuições, pela serenidade com que lida com meus defeitos, pelo companheirismo, pela paciência e dedicação. Meus mais sinceros agradecimentos (pois ainda dou muito trabalho).

Ao meu amado Pai, que sempre foi um exemplo de pessoa íntegra, de humildade, de dedicação, de amorosidade, que com seu jeito “Ciro” de ser me ensinou que temos que amar incondicionalmente. Agradeço por toda sua dedicação, pelo amor, e principalmente pela paciência que teve comigo, e por sempre apoiar minhas “insanas” idéias. **MUITO OBRIGADO MEU PAI.**

A minha amada Mãe, exemplo inigualável de plenitude, que sempre foi uma batalhadora incansável pelo bem de todos, que com sua humildade e dedicação acalmou as almas mais inquietas. **OBRIGADO MÃE,** a todos os valores que sempre me transmitistes com

sabedoria, obrigado pelo ombro amigo e por ser esse ser humano maravilhoso, que assim me ensinou a ser um “vivente” um pouco mais amável e de caráter íntegro.

Aos meus Amados Irmãos (Ciro Augusto, Liliane e Andréia) que por organização do plano superior, serviram como reflexo e inspiração, sempre incentivando a busca pelo conhecimento, e com isso me transmitiram grande aprendizado. Obrigado pelo amor de vocês. Em especial a minha “dindinha” Liliane, que sempre incentivou minhas idéias, acreditando estar investindo em meus sonhos.

Aos meus queridos Sobrinhos (“Jyraya”, Esther e Totô), aos meus Tios (Claudião e Lair), Primos (Taci, Lulu e Adriano), e a minha cunhada (Viviane). Vocês tiveram grande participação em toda essa “loucura” e sendo assim deixo meus mais sinceros agradecimentos e aproveito para lhes dizer o quanto os amo.

Agradeço ao Professor Dr. Claudinei Ferreira dos Santos (hoje o chamo de “pangaré”), que sem mais perguntas, sem me conhecer, sem saber de onde vim, simplesmente abriu as portas de sua casa (literalmente) e da universidade, e me oportunizou o aprendizado acadêmico. Muito obrigado pela sua amizade, obrigado pelo conhecimento transmitido, e por ser esse ser humano fantástico.

A Professora Dra. Mara Patrícia Traina Chacon-Mikahil, que em um primeiro contato oportunizou o vínculo com a universidade e participação no grupo de estudos. Muito obrigado pelo conhecimento transmitido, pela amizade e pelo exemplo de profissionalismo.

A Professora Mestre e inestimável amiga Valéria Bonganha. Pessoa de um caráter impecável e que com isso transmite todo seu senso de profissionalismo. Quero que saibas que a tenho como irmã. O meu muito obrigado por todas as oportunidades, pela confiança, pelo companheirismo e principalmente pela paciência nos ensinamentos (paciência esta, que apesar de ter tido comigo, ainda lhe falta hehehe). Obrigado pela amizade sincera e verdadeira durante esses anos.

Agradeço a minha professora orientadora e amiga Dra. Vera Aparecida Madruga, que me acolheu, e com paciência oriental, transmitiu os melhores conhecimentos e se tornou minha “mãe campineira”. Muito obrigado pelo exemplo de sabedoria, dedicação, seriedade e de profissionalismo. Agradeço pelo incentivo nas horas cruciais deste árduo caminho acadêmico.

Ao mestre e amigo Cleiton Augusto Libardi, mais um irmão que fiz nesta cidade. Nossa afinidade se deve ao fato de, não predestinadamente, mas sim por organização dos nossos amigos espirituais, a partilha de sonhos compatíveis e dedicação extrema. Exemplo de sabedoria nos conceitos pesquisados e de virtudes honrosas, agradeço pela amizade e pelo valioso conhecimento a mim transmitido. Obrigado pelos momentos em que refletimos (geralmente em uma mesa de bar) nos mais variados seguimentos desta vida.

A Giovana Virgínia de Sousa, grande amiga e companheira, sempre disposta, soube com muito carinho transparecer o grande ser humano que é. A ti meu muito obrigado!

Aos amigos e intrigantes alunos de iniciação científica principalmente, Ricardinho e “Felipinhoss” (Kassarowisk e Damas), obrigado pela amizade e pela grande oportunidade e prazer em estar descobrindo juntos o mundo científico.

Agradeço imensamente a Shana Ginar da Silva, que com muito carinho, soube sempre ser companheira fiel e perseverante em todos esses anos juntos. Agradeço em verdade pelos muitos momentos em que me suportou e amavelmente me compreendeu, pelos momentos reflexivos sobre o contexto da vida e independente da situação em que nos encontramos sempre foi e sempre será solícita e carinhosa.

Agradeço muito aos amigos e companheiros de república Fabrício amazonense (da tribo “akidauanus”), ao meu amigo Dirsofitness (serviços gerais), a Agustinho Carrara Segmanfredo, homem muito culto, mais conhecido como “docontra”, a Eduardo Frazilli, homem sábio e piadista excepcional, além de violeiro de voz inconfundível e a Felipe Kassarowisk, meu “parrccero” (ministro das finanças), a Maomé (diretor de relações interpessoais). Muito obrigado pela amizade, pelas conversas, pelas festas, pelos “churrass”, enfim por todos os momentos em que estive em Campinas, vocês se tornaram a minha segunda família.

Aos meus grandes amigos do distante Arroio Grande, Marcel, JPG, Matheus, Kamarão, Janina, Didi, Celo, Thiago praça, Kikinho fera, Fábio gordinho querido, Betão, Daniele, Pedro bio. Agradeço a Deus por ter amigos como vocês, pois sem vocês não teria tido forças para ter suportado os piores momentos desse árduo caminho. É muito difícil estar longe de casa e se não fosse por vocês eu talvez tivesse desistido. Muito obrigado pela amizade e pelo que fizeram por mim. Vocês estão no meu coração.

Ao meu amigo “Gustavão”, que com sua bondade, incentivou-me a vir para Campinas atrás de um sonho.

Agradeço também a Eduardo Aldegheri Paschoal, grande parceiro e amigo fiel que sem muitas perguntas aceitou uma amizade recíproca.

Agradeço com veemência a Arthur Gáspari, pela disponibilidade em ajudar sempre, principalmente na área de bioquímicos.

Meu muito obrigado a Diego Bruneli, pela ajuda nas análises bioquímicas.

Agradeço ao Laboratório de Fisiologia do Exercício por toda a estrutura disponibilizada. E aos seus ex e atuais integrantes da equipe FISEX.

À Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP pela análise de marcadores bioquímicos (hemograma).

À Faculdade Metodista de Piracicaba pela parceria nas análises de Interleucinas.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa de mestrado concedida.

Agradeço sinceramente aos membros da banca Profa. Cláudia e Prof. Valmor, pela solicitude e generosidade em contribuir na finalização deste trabalho.

Professo meus mais sinceros agradecimentos as mulheres que participaram, corajosa e voluntariamente deste estudo, sem elas nada seria possível.

E a todos aqueles que de forma direta ou indireta contribuíram para que a realização desse sonho fosse possível, MUITO OBRIGADO!

**"Agradeço todas as dificuldades que enfrentei;
não fosse por elas, eu não teria saído do lugar.
As facilidades nos impedem de caminhar.
Mesmo as críticas nos auxiliam muito".**

Chico Xavier

CONCEIÇÃO, M.S. **COMPARAÇÃO DA MAGNITUDE DO DANO MUSCULAR APÓS AÇÕES EXCÊNTRICAS COM DIFERENTES VELOCIDADES EM MULHERES JOVENS E NA PÓS-MENOPAUSA.** Dissertação (Mestrado em Educação Física) - Faculdade de Educação Física, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2011.

RESUMO

O presente estudo analisou as alterações nos marcadores indiretos de dano muscular após uma sessão de ações excêntricas de flexores do cotovelo com diferentes velocidades de movimento, em mulheres jovens e na pós-menopausa. Participaram da pesquisa 37 mulheres, voluntárias, com idade compreendida entre 18 a 65 anos. Essas voluntárias foram divididas em quatro grupos. Grupo de mulheres jovens que executou ações excêntricas com velocidade rápida (n=10) e grupo de jovens que executou ações excêntricas com velocidade lenta (n=9). Grupo de mulheres na pós-menopausa que realizou as ações excêntricas com velocidade rápida (n=10) e grupo de mulheres na pós-menopausa que realizou as ações excêntricas com velocidade lenta (n=8). As ações excêntricas foram realizadas no braço não dominante, utilizando-se um dinamômetro isocinético, e consistiram em 30 ações excêntricas máximas divididas em cinco séries de seis repetições. Para analisar a magnitude do dano muscular foram utilizados marcadores indiretos como a contração isométrica voluntária máxima (CIVM), amplitude de movimento (AM), circunferência de braço, dor muscular, creatina quinase (CK), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF- α) e prostaglandina (PGE₂). A CIVM, AM, dor muscular e circunferência de braço foram avaliadas pré, imediatamente após, 24, 48 e 72h após a execução de ações excêntricas. Para a atividade plasmática da CK, IL-6, TNF- α e PGE₂, as coletas aconteceram pré, 24, 48 e 72h após as ações excêntricas. Como resultado desta dissertação é apresentado um artigo original. O objetivo do estudo original apresentado foi comparar as alterações dos marcadores de dano muscular e inflamação entre mulheres jovens e na pós-menopausa após ações excêntricas. Diferenças significantes entre grupos foram encontradas para torque excêntrico e TNF- α na qual, mulheres na pós-menopausa apresentaram maiores valores (p<0,05). Uma correlação positiva significante (p<0,05) se estabeleceu entre idade x dor e idade x PGE₂. Concluindo, esses resultados não suportam a hipótese que mulheres na pós-menopausa são mais susceptíveis ao dano muscular induzido por ações excêntricas comparado a mulheres jovens.

Palavras-Chaves: Mulheres Jovens e Pós-Menopausa; Creatina-quinase; Lesão Muscular; Amplitude de Movimento Articular.

CONCEIÇÃO, M.S. **COMPARISON OF THE MAGNITUDE OF MUSCLE DAMAGE AFTER ECCENTRIC ACTIONS IN DIFFERENT VELOCITY IN YOUNG AND POSTMENOPAUSAL WOMEN.** Dissertação (Mestrado em Educação Física) - Faculdade de Educação Física, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2011

ABSTRACT

The present study have analyzed the changes in muscle damage and inflammatory markers after an acute bout of elbow flexors eccentric exercise at difference velocities, in young and post menopausal women. 37 women aged between 18 and 65 participated of the study. They were divided into four groups, (1) fast velocity, young women (n = 10); (2) slow velocity, young women (n = 9); (3) fast velocity, postmenopausal women (n = 10) and (4) slow velocity, postmenopausal women (n = 8). Eccentric exercise consisted of five sets of six maximal elbow flexors eccentric repetitions performed with the nondominant arm in an isokinetic dynamometer. It was assessed voluntary isometric contraction (MVIC), range of motion (ROM), arm circumference, muscle soreness, creatine kinase (CK), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF- α) and prostaglandin (PGE₂). The MVIC, ROM, muscle soreness and arm circumference were assessed before, immediately after, 24, 48 and 72h after eccentric exercise. For the plasma activity of CK, IL-6, TNF- α and PGE₂, the blood samples were made before, 24, 48 and 72 hours after the eccentric protocol. As result of the present dissertation it is presented an original article. The aim of the presented original study was to compare changes in indirect markers of muscle damage and inflammation in young and postmenopausal women after maximal eccentric exercise. Significant differences were found between groups for eccentric torque and TNF- α , with greater values for postmenopausal women (p<0.05). A positive significant correlation (p<0.05) was found between age x muscle soreness and between age x PGE₂. In conclusion, these results do not support the hypothesis that postmenopausal women were more susceptible to eccentric exercise-induced muscle damage than young women.

Key-Words: Young and Post Menopausal Women; Creatine Kinase, Muscle Injury, Range of motion.

LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1: Comparação da estrutura muscular. A) Sem dano B) Com dano.....</i>	<i>22</i>
<i>Figura 2: Diferença da ativação muscular nas ações concêntricas e excêntricas.....</i>	<i>22</i>
<i>Figura 3: Cascata de sinalização de citocinas pró e antiinflamatórias durante e após exercício.</i>	<i>28</i>
<i>Figura 4: Dano muscular induzido pelo exercício e subsequente inflamação e processo de regeneração.....</i>	<i>29</i>
<i>Figura 5. Ciclo de produção de estrogênio durante a vida reprodutiva da mulher.....</i>	<i>32</i>
<i>Figura 6: Desenho experimental do Estudo.....</i>	<i>41</i>

LISTA DE TABELA

<i>Tabela 1 - Características iniciais da amostra. Mulheres jovens (RJ e LJ) e mulheres na pós-menopausa (RPM e LPM)</i>	<i>37</i>
--	-----------

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1 Ação Excêntrica e dano muscular	20
2.2 Marcadores Indiretos de Dano Muscular	23
2.2.1 Etiologia da Dor Muscular	24
2.3 Dano Muscular e Inflamação	26
2.3.1 Dano muscular e Citocinas Inflamatórias	27
2.4 Dano Muscular e Velocidade de Ação Excêntrica	29
2.5 Dano muscular e Mulheres	30
3 OBJETIVOS	34
3.1 Objetivo geral	34
3.2 Objetivos específicos	34
4 METODOLOGIA	35
4.1 Planejamento Geral da Investigação	35
4.2 Aspectos Éticos da Pesquisa	36
4.3 Critérios de inclusão e exclusão	36
4.4 Seleção da Amostra	37
4.5 Protocolos e Testes de Avaliação	38
4.5.1 Protocolo de Ações Excêntricas	38
4.5.2 Contração Isométrica Voluntária Máxima (CIVM)	38
4.5.3 Amplitude de movimento (AM)	39
4.5.4 Circunferência de Braço	39
4.5.5 Dor Muscular	40
4.5.6 Atividade da CK e concentração sérica de citocinas pró-inflamatórias e PGE ₂	40
4.6 Desenho Experimental do Estudo	41
4.7 Análise dos Dados	42
5 RESULTADOS	43
5.1 Artigo Original	44
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	64
7 REFERÊNCIAS	65
APÊNDICES	76
ANEXOS	81

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o dano muscular ocasionado pelo exercício excêntrico tem recebido considerável atenção da comunidade científica (TEAGUE; SCHWANE, 1995; CLARKSON; HUBAL, 2002; NOSAKA; NEWTON; SACCO, 2002a; b).

O exercício excêntrico, por causar danos micro-estruturais na célula muscular, geralmente implica na diminuição da função muscular e da amplitude de movimento (AM), aumento atividade plasmática da creatina quinase (CK) (CLARKSON; TREMBLAY, 1988; CLARKSON; HUBAL, 2002), incremento na sensação de dor muscular e inflamação (OSTROWSKI et al., 1999; PEDERSEN; STEENSBERG; SCHJERLING, 2001; PROSKE; MORGAN, 2001). Essas conseqüências do dano muscular induzido são utilizados na literatura como marcadores indiretos de dano muscular.

O dano muscular induzido pelo exercício excêntrico pode sofrer influência de alguns fatores, dentre eles, a idade e o sexo (CLARKSON; DEDRICK, 1988; STUPKA et al., 2000; CLARKSON; HUBAL, 2001; CLOSE et al., 2005), a experiência em treinamento de força e a velocidade de execução das ações excêntricas (NOSAKA et al., 2001; PADDON-JONES et al., 2001; PLOUTZ-SNYDER et al., 2002; CHAPMAN et al., 2006.), além de uma possível proteção dos hormônios femininos (KENDALL; ESTON, 2002; TAAFFE et al., 2005).

Quanto a variabilidade do dano, pelo prisma da idade, alguns estudos com animais têm demonstrado que quanto mais idade, maior a possibilidade de dano muscular. Brooks; Faulkner (1996), demonstraram que camundongos mais velhos são mais susceptíveis ao dano muscular em comparação a camundongos jovens. Além disso, em outra pesquisa Brooks; Faulkner (1990), concluíram que, camundongos mais velhos têm menor poder de regeneração que camundongos jovens.

Entretanto, estudos comparando diferentes idades sobre as alterações nos marcadores indiretos de dano muscular, em homens, foram categóricos ao afirmar que a idade avançada não é um fator determinante para suportar tais hipóteses (LAVENDER; NOSAKA, 2006; 2008).

Lavender; Nosaka (2006), após induzirem dano muscular com trinta ações excêntricas, em homens jovens e em homens com idade superior a setenta anos concluíram que não há maior probabilidade de dano muscular em homens idosos. Em outra pesquisa semelhante, os autores comparam a magnitude do dano, em homens jovens e de meia-idade e, utilizando a mesma metodologia, concluíram que os homens de meia-idade não são mais susceptíveis ao dano muscular que os homens jovens (LAVENDER; NOSAKA, 2008).

Contudo, existem ainda poucas informações em pesquisas com seres humanos, quanto à existência, ou não, de maior suscetibilidade ao dano em indivíduos mais velhos, e tratando-se de mulheres ainda existem outros processos como a pós-menopausa que podem interferir na magnitude do dano (DIELI-CONWRIGHT et al., 2009).

Para as mulheres em especial, há indícios que as concentrações de hormônios femininos, principalmente estrogênio, podem exercer uma possível proteção ao dano muscular (KENDALL; ESTON, 2002; TAAFFE et al., 2005).

Com o avançar da idade as mulheres tendem a produzir menores quantidades destes hormônios, principalmente com a chegada da pós-menopausa, na qual, a liberação destes chega a quase zero (HURLEY; ROTH, 2000; GUYTON; HALL, 2010; DELANEY, 2006). Ou seja, teoricamente neste caso, essa possibilidade poderia aumentar a magnitude do dano muscular.

Carter; Dobridge; Hackney (2001) demonstraram essa teoria como possibilidade. Os autores observaram que, mulheres jovens que faziam uso de contraceptivos, e que terminaram o protocolo de exercício excêntrico dentro da fase do ciclo menstrual com maior produção de estrogênio (fase lútea), tiveram a magnitude do dano muscular reduzido, demonstrado pela menor atividade da CK, comparado a mulheres eumenorréicas que terminaram o exercício excêntrico na fase do ciclo menstrual com baixa produção de estrogênio (fase folicular). Contudo, não foram observadas diferenças em relação à dor muscular.

Além da idade e da possível proteção dos hormônios femininos, outro fator que pode influenciar a magnitude do dano muscular é a velocidade de execução das ações excêntricas (PADDON-JONES et al., 2001; CHAPMAN et al., 2006).

Na literatura alguns trabalhos são encontrados relacionados e velocidade e ao dano, porém são inconclusivos. Por exemplo, Padon-Jones et al. (2005) realizaram um protocolo de ações excêntricas com trabalho mecânico igualado (6 x 6), frente diferentes velocidades de

movimento, e encontraram que mudanças similares aconteceram na atividade plasmática de CK após 36 ações excêntricas realizadas de forma lenta ($30^\circ \cdot s^{-1}$) e rápida ($180^\circ \cdot s^{-1}$).

Por outro lado, Chapman et al. (2008), corresponderam o número de ações excêntricas a velocidade de execução (210 ações excêntricas a $210^\circ \cdot s^{-1}$ e a $30^\circ \cdot s^{-1}$, e 30 ações excêntricas a $210^\circ \cdot s^{-1}$ e a $30^\circ \cdot s^{-1}$), e por meio disso, os autores demonstraram que maior dano muscular ocorreu para a velocidade rápida de ação excêntrica quando executadas 210 ações excêntricas.

Visto isso, entende-se que essas respostas ainda permanecem controversas justamente por ainda existirem poucas informações a esse respeito na literatura.

Portanto este estudo teve como objetivo realizar comparações nas alterações da magnitude do dano muscular entre mulheres jovens e na pós-menopausa e comparar a magnitude do dano após ações excêntricas sob diferentes velocidades de movimento.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Ação Excêntrica e dano muscular

O dano muscular pode ocorrer em variadas situações, incluindo a prática de um exercício exigente. Basicamente, para qualquer tipo de atividade que exija recrutamento muscular, existem três tipos de ações musculares, são elas:

- Ação concêntrica, onde o músculo é ativado e encurtado. Ou seja, quando o torque gerado pelo músculo é maior que a resistência imposta (ENOKA, 1996). Durante a contração muscular, a força é gerada pela interação dos filamentos de actina e miosina formando assim as pontes cruzadas. Essa é chamada de força ativa, que tende a promover um deslizamento em direção ao centro do sarcômero, que geralmente acontece em uma ação concêntrica (BERNE; LEVY, 1996);
- Ação excêntrica, quando o músculo é ativado e alongado. Isto é, o torque imposto pela carga é maior que o torque gerado pelo músculo (ENOKA, 1996). Na ação excêntrica os componentes elásticos do músculo (titina e desmina) oferecem uma tensão passiva à sobrecarga imposta enquanto o músculo recrutado é alongado. Isso acontece enquanto os miofilamentos (actina/miosina) estão sendo deslocados no sentido contrário da força gerada pelas pontes cruzadas realizando o que é chamado de trabalho negativo podendo gerar tensão (BARROSO; TRICOLI; UGRINOWITSCH, 2005);
- E a ação isométrica, quando o músculo é ativado, gerando tensão, mesmo não alterando o comprimento do músculo (ENOKA, 1996).

Dentre esses três tipos de ações musculares, a ação excêntrica é considerada a mais lesiva para o músculo esquelético (NEWHAM et al., 1983; CLARKSON et al., 1986; PEAKE; NOSAKA; SUZUKI, 2005). A lesão inicial é o resultado da aplicação de forças de alta tensão durante as ações excêntricas, onde os sarcômeros mais fracos absorvem mais o estiramento. Os sarcômeros se tornam mais frágeis até o momento em que acontece a perda de contato entre os filamentos (PROSKE et al., 2001; PEAKE et al., 2005). Tal processo ocorre repetidamente exacerbando o dano muscular (PROSKE et al., 2001).

Dentro desse contexto, estudos em animais relataram que quanto maior o alongamento muscular, maior a possibilidade de dano. Faulkner; Brooks; Opitck (1993),

demonstraram que o alongamento do músculo além do seu comprimento ótimo durante ações excêntricas, aplica uma tração mecânica que aumenta a magnitude do dano muscular demonstrada pela queda na produção de força. Comprobatoriamente, pesquisas envolvendo seres humanos apontaram nesse mesmo sentido (NEWHAM et al., 1988; JONES; NEWHAM; TORGAN, 1989; NOSAKA; SAKAMOTO, 2001).

Newham et al. (1988), verificaram em sua pesquisa que ações excêntricas com amplitude de movimento que iniciavam a 45° de flexão e chegavam até a extensão total dos flexores de cotovelo, causavam maior queda na produção de força muscular, do que quando realizada as ações excêntricas, partindo da flexão total de cotovelo até a extensão de 60°.

Esse estiramento no músculo vem a deformar linearmente alguns sarcômeros, pois aumentam a tração nas fibras musculares esqueléticas, e conseqüentemente induzem maior dano muscular (JONES; NEWHAM; TORGAN, 1989; CHILD; SAXTON; DONNELLY, 1998).

Segundo Cheung; Hume; Maxwell (2003), a primeira teoria de lesão muscular foi proposta por Houg em 1902. Neste estudo o autor verificou o rompimento dos componentes contráteis, particularmente a linha Z do sarcômero, após a execução de exercícios excêntricos. Além disso, estruturas miofibrilares e a arquitetura sarcomérica também são afetadas com o rompimento, principalmente nas fibras tipo II (CONNOLLY; SAYERS; MCHUGH, 2003), que possuem as linhas Z mais estreitas e mais fracas (CHEUNG; HUME; MAXWELL, 2003).

Na Figura 1, pode-se verificar uma comparação da estrutura muscular ilesa e uma danificada pelo exercício. Nesta figura, claramente nota-se que o estiramento muscular gerado nesse tipo de trabalho, causa algumas alterações morfológicas e estruturais como uma deformação linear de alguns sarcômeros além do comprimento normal, provocando uma desorganização na estrutura da fibra muscular. Esse estiramento rompe as linhas Z do sarcômero e tecido conectivo, causa danos no sistema de acoplamento e desarranjos e/ou rupturas dos túbulos T, além do rompimento forçado das ligações de actina/miosina durante a ação excêntrica (BROWN; CHILD; DONNELLY, 1997; PROSKE; MORGAN, 2001; CLARKSON; HUBAL, 2002; CHEN, 2003; MCHUGH, 2003; BOWERS; MORGAN; PROSKE, 2004; PEAKE et al., 2005).

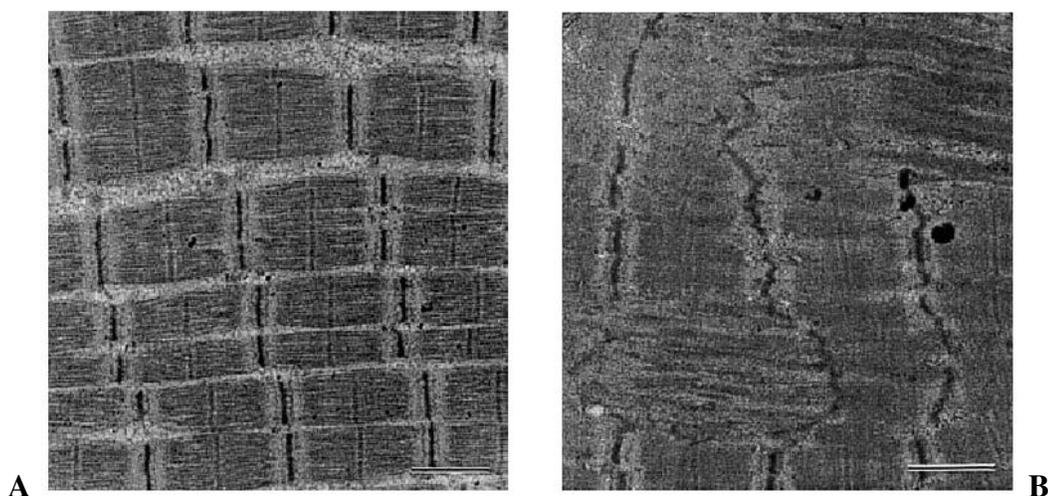


Figura 1: Comparação da estrutura muscular. A) Sem dano B) Com dano.
 Fonte: Adaptado de ROTH; MARTEL; ROGERS, 2000.

Segundo Tee; Bosch; Lambert (2007) e Knifis et al. (2008), esse processo origina o dano muscular, que se caracteriza como um micro-trauma muscular, sendo uma resposta adaptativa normal do organismo.

Particularmente, durante as ações excêntricas, um número reduzido de unidades motoras é recrutado, em comparação às ações concêntricas, o que implica em maior estresse mecânico por fibra muscular, podendo aumentar a magnitude de dano muscular neste tipo de ação (TEAGUE; SCHWANE, 1995).

O estudo de Enoka (1996), mostra que a ação excêntrica exige uma menor ativação no músculo solicitado quando comparado a ações concêntricas e isométricas, mesmo quando produzido níveis similares de força absoluta e relativa (Figura 2).

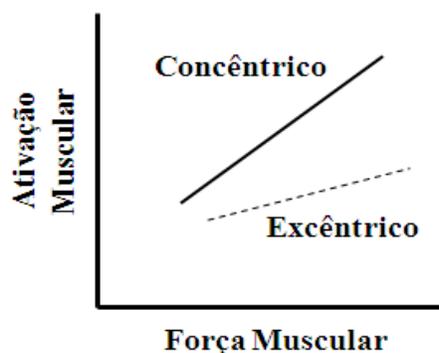


Figura 2: Diferença da ativação muscular nas ações concêntricas e excêntricas.
 Fonte: Adaptado de ENOKA (1996).

Outra particularidade da ação excêntrica aponta para o fato de que as unidades motoras de contração rápida (fibras do tipo II) são preferencialmente recrutadas, podendo ser mais suscetíveis ao dano muscular (LIEBER; FRIDEN, 1988; STAUBER, 1989; ENOKA 1996; MCHUGH et al., 1999; CHEN, 2003). Para Lieber; Friden (1999), uma das explicações aceitáveis para a ocorrência desse acontecimento, mostra que as fibras do tipo II são menores do que as do tipo I. Ou seja, fibras do tipo II são alongadas em maiores proporções que as fibras do tipo I.

Outro fato que diferencia as ações excêntricas de outros tipos de contração segue o que foi descrito por Jami (1992) e Huijing (1992), na qual os autores sustentam a existência de um mecanismo de proteção direcionado aos Órgãos Tendinosos de Golgi (OTG). Este mecanismo é acionado nas estruturas musculares e funciona como um sistema de proteção ao dano que uma sobrecarga pode causar, pois é sensível ao trabalho mecânico no músculo. Após ser ativado, leva a informação para a medula e ao córtex motor, aumentando assim a atividade elétrica dos OTGs, inibindo a descarga neural dos motoneurônios para os músculos que estão sendo ativados. Esse mecanismo faz com que o músculo diminua a força produzida ou até mesmo impede seu aumento.

2.2 Marcadores Indiretos de Dano Muscular

Como forma de avaliar a magnitude do dano muscular induzido por ações excêntricas, vários trabalhos já consagrados indicam a utilização de marcadores indiretos. Dentre esses marcadores a mensuração da atividade plasmática da creatina kinase (CK) tem recebido maior atenção como marcador bioquímico, assim como a atividade da lactato desidrogenase (LDH) (NOSAKA; NEWTON; SACCO, 2002a e b; NOSAKA et al., 2005; CHAPMAN et al., 2006; LAVENDER; NOSAKA, 2006; 2008).

A CK é uma enzima que catalisa a fosforilação da adenosina difosfato (ADP) do fosfato de creatina, transformando-o em adenosina trifosfato (ATP) ficando assim disponível para a contração muscular. Esta é uma molécula citoplasmática que não consegue transpor a membrana sarcoplasmática, sua quantidade na circulação é mínima, então o aumento da concentração sérica desta enzima acima dos valores basais, reflete significativa alteração na

estrutura e permeabilidade da membrana miofibrilar, sendo um forte indicador de dano (CRUZAT et al., 2007), sugerindo agressões na fibra muscular (PEAKE et al., 2005).

Embora possa ocorrer um aumento detectável na atividade plasmática imediatamente após o exercício, o pico dessa enzima é geralmente alcançado entre 24 e 72 horas pós-exercício podendo ficar elevada por até sete dias (DOP BAR et al., 1997; CLARKSON; HUBAL, 2002) tanto para exercícios excêntricos, quanto para exercícios concêntricos ou mistos (LIU et al., 2005).

Contudo, a avaliação desta enzima (CK), como marcador de dano muscular é delicada, visto que possui uma limitação no sentido da grande variabilidade de resposta inter-sujeitos. Um sujeito em situação normal tem uma quantidade de CK sérica perto de 100 UI/L, enquanto que após a execução de ações excêntricas esse número pode chegar a 40 000 UI/L (NEWHAM; MILLS; EDWARDS, 1983; CLARKSON; HUBAL, 2002). Especialmente nas mulheres, o valor de referência de CK é de < 170 UI/L.

Todavia, outros marcadores além dos bioquímicos são também estudados. A diminuição da função muscular após a indução ao dano muscular é um dos principais marcadores. Essa queda da função da musculatura após as ações excêntricas, pode acontecer pelo fato de ter rompido parte das fibras musculares e com isso a diminuição da produção de força. Este rompimento impossibilita a interação das proteínas necessárias ao encurtamento dos sarcômeros, assim limitando a produção de força pelo músculo danificado (LINDSTEDT; LASTAYO; REICH, 2001).

Amplitude de movimento, inchaço e dor muscular também são parâmetros aceitáveis. Dentre esses a dor muscular vai ser especialmente abordada.

2.2.1 Etiologia da Dor Muscular

O dano geralmente é acompanhado pela dor muscular. Comumente após a prática de alguma atividade física, que envolva principalmente ações excêntricas e pessoas desabitadas a tal, uma desagradável sensação dolorosa é instalada (FOSCHINI; PRESTES; CHARRO, 2007). A dor muscular intensa e contínua na região afetada, induzida por lesão seguida de esforço é classificada como tipo I. Esse tipo de dor geralmente apresenta-se com

sensibilidade e rigidez à palpação e/ou movimento (SAFRAN; SEABER; GARRETT, 1989; GULICK; KIMURA, 1996; CHEUNG; HUME; MAXWELL, 2003; CLOSE et al., 2005).

Dop Bar et al. (1997) relatam que a dor muscular tem como característica a sensação de desconforto e/ou dor logo após o exercício físico. Normalmente a concentração da dor muscular se dá na porção distal do músculo, e progressivamente se difunde, tornando-se mais intensa oito horas após sua prática, podendo persistir por sete dias, tendo seu pico entre 24 a 72 horas (CHEUNG; HUME; MAXWELL, 2003; CLOSE et al., 2005).

Segundo Cheung; Hume; Maxwell (2003), algumas teorias podem explicar o aparecimento da dor muscular após a prática de exercícios.

Entre outras teorias propostas, a teoria do dano muscular é sustentada pelo fato de a desestruturação acontecer nas miofibrilas após ação mecânica. O dano induzido estimularia os nociceptores situados nos músculos, tecido conjuntivo, arteríolas e capilares, os quais elevam à sensação de dor (CHEUNG; HUME; MAXWELL, 2003).

Outra teoria aceitável para explicar a dor muscular após o dano induzido diz respeito ao processo inflamatório ocorrido. As fibras musculares contem enzimas proteolíticas que iniciam a degradação de lipídeos e proteínas estruturais das células seguidas da lesão. Essa destruição das fibras musculares e tecido conectivo causam a liberação de substâncias vasodilatadoras (bradicinina, histamina, prostaglandinas). Logo após, ocorre a migração e a adesão de leucócitos do sangue para o local danificado estimulados por fatores quimiotáticos que incluem fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), Interleucina 1 beta (IL- 1 β) e Interleucina 6 (IL-6). Nas primeiras horas, os neutrófilos iniciam a regeneração do tecido. Após 6 a 8 horas, monócitos migram para o local e no tecido são convertidos em macrófagos, liberando subprodutos, entre eles prostaglandinas, podendo sensibilizar os neurônios aferentes de dor (ARMSTRONG, 1984; CHEUNG; HUME; MAXWELL, 2003).

As prostaglandinas (PGE₂) em especial, podem ter uma participação importante na hiperalgesia. Essas substâncias aumentariam a sensibilidade dos neurônios aferentes de dor tipo III e tipo IV. Desta forma, qualquer movimento ou palpação externa poderia intensificar os pequenos aumentos em pressão intramuscular (devido ao inchaço), proporcionando um estímulo mecânico para a hipersensibilidade dos receptores de dor. Portanto, a lenta liberação de PGE₂, associada ao processo de dano muscular, poderia explicar a sensação relacionada à dor muscular tardia (SMITH, 1991; TRICOLI, 2001).

2.3 Dano Muscular e Inflamação

O dano muscular induzido é temporário, pois resulta em uma resposta aguda da inflamação conduzida, entre outras células, por macrófagos e neutrófilos. Essas células exercem a função de reparo e desenvolvimento dos tecidos lesados (SMITH et al., 2000).

A resposta inflamatória do sistema imunológico normalmente é acompanhada pela resposta sistêmica (resposta de fase aguda). A resposta de fase aguda objetiva a conservação da homeostasia frente ao reparo do tecido lesado (GRUYS et al., 2005; SILVA, 2009). Esse reparo é iniciado poucas horas após a ativação do sistema inflamatório localizado. Nesse processo o organismo pode apresentar uma variedade de alterações fisiológicas e/ou comportamentais, na qual a variação dessas respostas depende do estresse imposto pelo estímulo (GRUYS et al., 2005; SILVA, 2009).

De forma geral, o dano provoca um aumento no número de leucócitos na circulação. A leucocitose observada decorre principalmente do aumento dos neutrófilos que são a primeira sub-população a chegar ao local lesionado (KEAST; CAMERON; MORTON, 1988; MCCARTHY; DALE, 1988). Este aumento parece resultar da migração de células do tecido endotelial para o sangue ou como parte da resposta inflamatória às lesões no tecido muscular (PEDERSEN; HOFFMAN-GOETZ, 2000).

Para desempenhar suas funções nos tecidos, os neutrófilos polimorfonucleares (PMN) migram na direção de partículas (quimiotaxia), e realizam a fagocitose. Após isso descarregam o conteúdo de seus grânulos citoplasmáticos nos vacúolos fagocíticos (desgranulação) (KEAST; CAMERON; MORTON, 1988; PYNE 1994).

Além disso, os PMN são mediadores da lesão tecidual durante a inflamação, via liberação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e outros fatores tóxicos (atividade oxidativa). Por isso a resposta mediada pelos neutrófilos deve ser aguda e bem regulada, a fim de preservar a integridade das células e tecidos onde o evento inflamatório está ocorrendo, e evitar a exacerbação do dano através de um aumento na produção de EROs (PYNE et al., 1996; TIDBALL, 2005; SILVA, 2009).

2.3.1 Dano muscular e Citocinas Inflamatórias

É bem conhecido que o exercício excêntrico induz maior dano muscular e por consequência maior inflamação, comparado a outros exercícios (NOSAKA et al., 2003).

No mecanismo de regulação da inflamação, um grupo de glicoproteínas, mais conhecidas como citocinas, são responsáveis pela regulação da magnitude e duração com que o processo inflamatório vai ocorrer. Essas citocinas são liberadas por vários tecidos, incluindo as células do sistema imune, tais como macrófagos e neutrófilos (MOLDOVEANU; SHEPHARD; SHEK, 2001; TOIGO; BOUTELLIER, 2006; SILVA, 2009).

Com base nos seus efeitos fisiológicos, as citocinas são classificadas em várias categorias, mas aqui trataremos especificamente como "pró" e/ou "anti" inflamatórias. Como pró-inflamatória, as Interleucina 1 beta (IL-1 β), Interleucina 6 (IL-6) e Fator de necrose tumoral alpha (TNF- α) são consideradas para a promoção de respostas inflamatórias seguida de lesão muscular. Em contraste, as citocinas antiinflamatórias, Interleucina 4 (IL-4), Interleucina 10 (IL-10) e Receptor Antagonista de Interleucina 1 (IL-1ra), que bloqueia a atividade da IL-1, inibem a resposta inflamatória, reduzindo ações das citocinas pró-inflamatórias (MALM, 2002; SUZUKI et al., 2002). Particularmente a IL-6, e a colônia de fator de estimulação de granulócitos (G-CSF) podem atuar como citocinas pró e também como antiinflamatórias, dependendo da situação (PEDERSEN et al., 2001; MALM, 2002, BONEBERG; HARTUNG, 2002; SUZUKI et al., 2002).

Dentro de um contexto geral, as citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e o TNF- α são as mais importantes para esta função. Elas são estimuladas a partir do reconhecimento de um corpo estranho e/ou lesão no tecido. Em outras palavras, quando ocorre a invasão de um corpo estranho ou proteólise elas são ativadas e entram em contato direto com o tecido lesado (SMITH et al., 2000; SILVA, 2009). A IL-1 β e o TNF- α são produzidas por monócitos, macrófagos, neutrófilos e células endoteliais, células musculares lisas e esqueléticas e a elas é atribuída a função de induzir a migração dessas células para o local inflamado (MOLDOVEANU; SHEPHARD; SHEK, 2001).

Em uma ação contrária, as citocinas antiinflamatórias, regulam o processo. Esse grupo tem a função de inibir ou reduzir o processo inflamatório, na qual a IL-6 é a principal responsável, principalmente pela inibição da produção de TNF- α (PEDERSEN et al., 2003).

Outro mecanismo antiinflamatório ocorre na medida em que a IL-6 estimula a produção de receptor antagonista (IL-1ra), que se liga e bloqueia o receptor de IL-1 β . Visto que no exercício, a concentração de IL-1ra foi encontrada de 1 a 2 horas após o pico de IL-6, foi assumido que as concentrações de IL-1ra refletem a produção de IL-6 (OSTROWSKI et al., 1999; PEDERSEN et al., 2003).

Para garantir a adaptação do músculo esquelético frente ao exercício físico é necessária a ação das citocinas antiinflamatórias, principalmente da IL-6, visto que a produção e a secreção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, particularmente TNF- α , está ligada à sinalização de vias que levam a proteólise muscular, inibição das vias de anabolismo celular e diminuição da capacidade de reparo tecidual (PEDERSEN, 2000; FROST; NYSTROM; LANG, 2003; PETERSEN; PEDERSEN, 2005; WILLIAMSON; KIMBALL; JEFFERSON, 2005).

Para demonstrar esse processo resumidamente a Figura 3 apresenta a sinalização das citocinas pró-inflamatórias, TNF- α , IL-1 e principalmente IL-6, logo após o exercício. Como controle desse evento pró-inflamatório ocorre em seguida a sinalização de citocinas circulante, antiinflamatórias, na qual a IL-6 se mantém aumentada, seguida do aumento da IL-1ra e IL-10 (PETERSEN; PEDERSEN, 2005).

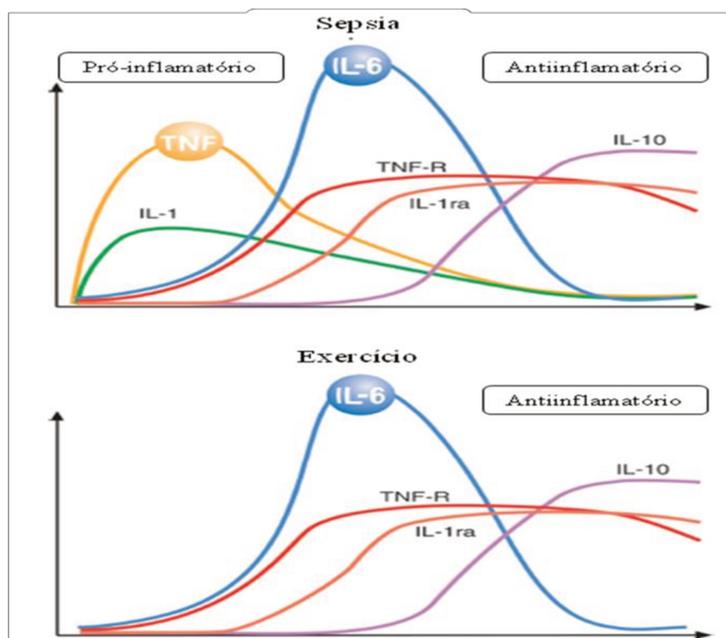


Figura 3: Cascata de sinalização de citocinas pró e antiinflamatórias durante a após exercício.

Fonte: Adaptado de PETERSEN; PEDERSEN (2005).

A partir do dano muscular induzido ao músculo esquelético, o organismo irá responder com uma reação inflamatória, na qual desencadeará a sinalização de células satélites, através do sistema imune por meio dos neutrófilos e macrófagos, além de citocinas pró-inflamatórias (MOLDOVEANU; SHEPHARD; SHEK, 2001).

Com o processo imunológico ocorrendo, as células satélites proliferam, diferenciam e fundem-se com o tecido danificado (VIERCK et al., 2000; HAWKE; GARRY, 2001). A Figura 4 mostra que a partir desse processo, a fibra muscular se regenera lentamente e tem recuperação plena em aproximadamente 28 dias após a sessão de exercício físico (CLOSE et al., 2005).

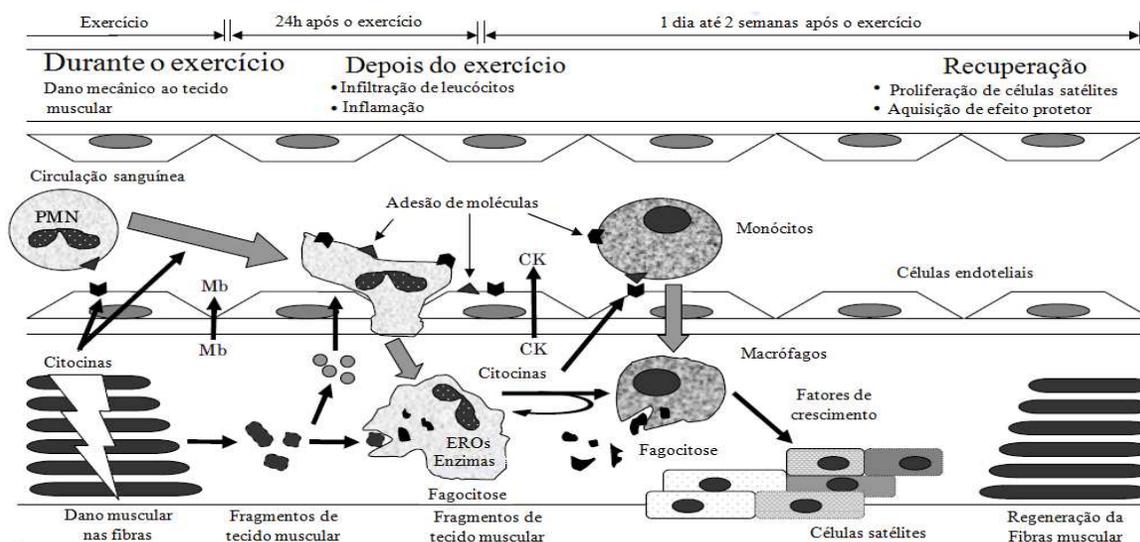


Figura 4: Dano muscular induzido pelo exercício e subsequente inflamação e processo de regeneração (PMN, neutrófilos polimorfonucleares, Mb, mioglobina, CK, creatina quinase, EROs, espécies reativas de oxigênio).
Fonte: Adaptado de Peake et al. (2005).

2.4 Dano Muscular e Velocidade de Ação Excêntrica

Nos últimos anos, pesquisadores tem se dedicado a verificar o grau da possível interferência da velocidade da ação excêntrica na magnitude do dano muscular (PADDON-JONES et al., 2001; SHEPSTONE et al., 2005; CHAPMAN et al., 2006; 2008; 2011).

Na maioria dos estudos referentes a esse tema, são apresentados protocolos que igualem o trabalho mecânico (e.g. 5x6 independente da velocidade) ou um protocolo em que o

tempo de tensão muscular seja igual (e.g. 35x6 para 210° s^{-1} e 5x6 para 30° s^{-1}) a fim de verificar as alterações nos marcadores indiretos de dano, na possível interferência da velocidade (PADDON-JONES et al., 2005; CHAPMAN et al., 2006; 2008; 2011).

Padon-Jones et al. (2005) realizaram um protocolo de ações excêntricas com trabalho mecânico igualado (6 x 6), frente diferentes velocidades de movimento. Os autores relataram que mudanças similares aconteceram na atividade plasmática de CK após 36 ações excêntricas realizadas de forma lenta (30° s^{-1}) e rápida (180° s^{-1}).

Por outro lado, Chapman et al. (2006), mostraram que alterações significativamente maiores (queda na força isométrica, aumento na circunferência de braço, aumento da dor muscular e aumento da atividade sérica da CK) aconteceram para os indivíduos que realizaram ações excêntricas rápidas (210° s^{-1}) em comparação com aqueles que realizaram ações com velocidade lenta (30° s^{-1}). Porém, para igualar o tempo sob tensão, o trabalho mecânico para aqueles indivíduos que realizaram ações excêntricas rápidas foi sete vezes maior.

Entretanto, em pesquisa subsequente, Chapman et al. (2008), corresponderam o número de ações excêntricas a velocidade de execução (210 ações excêntricas a 210° s^{-1} e a 30° s^{-1} , e 30 ações excêntricas a 210° s^{-1} e a 30° s^{-1}). Com isso os autores demonstraram que maior dano muscular ocorreu para a velocidade rápida de ação excêntrica quando executadas 210 ações excêntricas.

Desses estudos, nenhum apresentou uma amostra selecionada apenas por mulheres. No estudo de Paddon-Jones et al. (2005), existe a argumentação para a seleção da amostra, alegando a inexistência da diferença de dano entre homens e mulheres.

Contudo, estudos que compunham uma amostra extraída somente de uma população de mulheres, com o intuito de verificar as possíveis diferenças nos marcadores indiretos de dano muscular, após a realização de ações excêntricas com diferentes velocidades de execução não foram encontrados.

2.5 Dano muscular e Mulheres

Alterações das variáveis que mensuram a magnitude do dano muscular podem ser influenciadas por fatores associados como idade e sexo (CLARKSON; DEDRICK, 1988; STUPKA et al., 2000; CLARKSON; HUBAL, 2001; CLOSE et al., 2005).

Sabe-se por pesquisas em animais, que a musculatura de mamíferos mais velhos após a execução de ações excêntricas é mais susceptível ao dano muscular induzido, e tem déficits mais prolongados na força muscular do que animais jovens (BROOKS; FAULKNER, 1990; 1996; RADER; FAULKNER, 2006).

Entretanto, estudos em humanos, particularmente em homens, que compararam a magnitude do dano muscular em indivíduos de diferentes idades, foram categóricos ao afirmar que a idade avançada não é um fator determinante para suportar tais hipóteses (LAVENDER; NOSAKA, 2006; 2008).

Lavender; Nosaka (2006), após induzirem dano muscular com trinta ações excêntricas, em homens jovens e em homens com idade superior a setenta anos, concluíram que não há maior probabilidade de dano muscular em homens idosos. Posteriormente, em pesquisa semelhante os autores comparam a magnitude do dano, após ações excêntricas, em homens jovens e de meia-idade e, com a mesma metodologia, concluíram que homens de meia-idade não são mais susceptíveis ao dano muscular que homens jovens (LAVENDER; NOSAKA, 2008).

Contudo, existem ainda poucas informações em pesquisas com seres humanos, quanto a existência ou não de uma maior fragilidade em indivíduos mais velhos, principalmente relacionado a mulheres.

As mulheres em especial, além do processo de envelhecimento, sofrem os efeitos deletérios da menopausa. Esses efeitos estão ligados principalmente pela perda de massa e força muscular (sarcopenia) e aumento de gordura corporal (JANSSEN et al., 2002; DE LORENZI et al., 2005; STERNFELD et al., 2005; BONGANHA, 2009).

A menopausa na vida da mulher acontece após vários anos em que ciclos menstruais ocorreram. Esses ciclos, durante a fase reprodutiva, são marcados por alterações rítmicas mensais na secreção de hormônios femininos e findados com a chegada da menopausa (CHARKOUDIAN; JOHNSON, 2000; CHAVES; SIMÃO; ARAÚJO, 2002; BONGANHA, 2009). A menopausa acomete as mulheres a partir da meia-idade. Esse fenômeno representa a última menstruação em definitivo, posteriormente, tal acontecimento é denominado de pós-menopausa, que seguirá pelo resto da vida da mulher (ALDRIGHI; ALDRIGHI; ALDRIGHI, 2002; MAMERI-FILHO et al., 2005, BONGANHA, 2009).

Na figura 5, pode-se observar as oscilações na secreção de estrogênio no período reprodutivo da mulher. Nesse sentido, visualiza-se que nos primeiros anos da vida (puberdade) a secreção de estrogênio é alta, que inevitavelmente, com o passar dos anos acontece uma queda progressiva até chegar a quase zero após a menopausa.

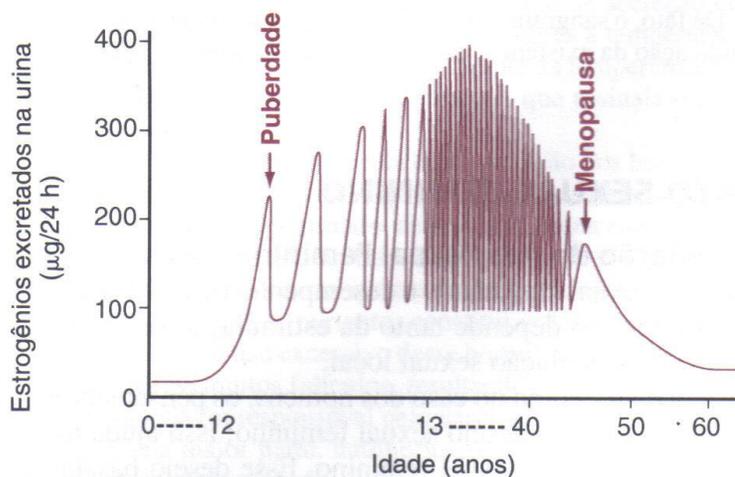


Figura 5. Ciclo de produção de estrogênio durante a vida reprodutiva da mulher.

Fonte: Adaptado de Guyton; Hall (2010).

Neste sentido, há indícios que a magnitude do dano pode ser influenciada também pelas concentrações hormonais de estrogênio. Esse hormônio em específico tem uma ação antioxidante e parece exercer possível proteção ao dano induzido (KENDALL; ESTON, 2002; TAAFFE et al., 2005).

Carter; Dobridge; Hackney (2001) demonstraram como possibilidade a possível proteção destes hormônios. Os autores observaram que, mulheres jovens que terminaram o protocolo de exercício excêntrico dentro da fase do ciclo menstrual com maior produção de estrogênio (fase lútea), tiveram a magnitude do dano muscular reduzido, demonstrado pela menor atividade da CK, comparado a mulheres eumenorréicas que terminaram o exercício excêntrico na fase de baixa produção de estrogênio (fase folicular). Contudo, não foram observadas diferenças em relação à dor muscular.

Por outro lado, Dedrick; Clarkson (1990) em sua pesquisa compararam o dano muscular que ocorreu em mulheres jovens e idosas. Os resultados mostraram que as mulheres de mais idade levam maior tempo para recuperação da força isométrica de flexores de cotovelo.

Entretanto, nenhuma diferença significativa foi observada nas mudanças de ângulo da articulação do cotovelo e na atividade da CK e dor muscular.

Visto isso, ocorreu o interesse em verificar se as mulheres que estão na pós-menopausa têm maior fragilidade em relação ao dano muscular quando comparado a mulheres jovens.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Analisar e comparar por meio de marcadores indiretos a magnitude do dano muscular induzido por ações excêntricas de flexores do cotovelo, com diferentes velocidades de movimento, em mulheres jovens e na pós-menopausa.

3.2 Objetivos específicos

- Verificar possíveis diferenças na magnitude do dano muscular, após ações excêntricas, em mulheres de diferentes idades;
- Comparar as possíveis diferenças, nas alterações dos marcadores de dano muscular, após a realização de ações excêntricas com diferentes velocidades em mulheres;

4 METODOLOGIA

4.1 Planejamento Geral da Investigação

O presente projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da UNICAMP, responsável, na referida Universidade, pela aprovação ética dos projetos que envolvem pesquisa experimental com humanos (parecer CEP-FCM/UNICAMP nº 248/2004, com adendo em 25/05/2010, ANEXO A).

As voluntárias selecionadas para participarem do estudo foram recrutadas a partir de divulgação realizada em diversos meios de comunicação (site da Unicamp e murais).

Todos os protocolos de avaliação foram realizados nas dependências do Laboratório de Fisiologia do Exercício (FISEX) da Faculdade de Educação Física da UNICAMP em parceria com o Hospital das Clínicas da UNICAMP, não acarretando em nenhum tipo de ônus para as voluntárias, ficando assim os responsáveis pelo projeto de pesquisa, sem o compromisso de ressarcimento de quaisquer valores as mesmas.

A avaliação clínica das voluntárias foi realizada por um médico cardiologista através de um eletrocardiograma.

Com o intuito de evitar à influência de variações circadianas, todas as avaliações foram realizadas num mesmo período do dia (entre 8:00 e 11:00 horas), em condições laboratoriais controladas de temperatura ($22^{\circ}\text{C}\pm 2$), umidade relativa do ar ($\sim 60\%$) e sob mesma pressão atmosférica. As participantes foram instruídas a não mudar o padrão dos hábitos alimentares durante todo o estudo, assim também não foi proposta nenhuma intervenção alimentar.

Todas as voluntárias foram orientadas a não praticar nenhum tipo de atividade intensa sete dias antes do início do estudo e durante o protocolo. As voluntárias também foram orientadas a não consumir nenhum tipo de droga antiinflamatória e álcool durante o experimento.

4.2 Aspectos Éticos da Pesquisa

As voluntárias foram esclarecidas e conscientizadas sobre a proposta da pesquisa, e leram o termo de consentimento formal livre e esclarecido (TCFLE), que abordou as questões referentes à sua dignidade, respeito à autonomia, ponderação entre riscos e benefícios.

Tal termo foi firmado com o comprometimento que o responsável pela pesquisa propusesse para as voluntárias o mínimo de riscos e todas que concordaram com os termos de participação, cujo detalhamento faz parte do TCFLE, assinaram o referido documento (APÊNDICE A).

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram pré-selecionadas inicialmente 49 voluntárias, destas, 12 foram excluídas do estudo por reprovação clínica, sendo aprovadas 37 voluntárias.

Como critérios de inclusão do estudo, as voluntárias jovens deveriam estar com idade compreendida entre 18 a 30 anos, e para o grupo de mulheres na pós-menopausa com idades entre 45 e 65 anos. Deveriam ser sedentárias ou moderadamente ativas, e não terem participado regularmente de nenhum programa de treinamento físico ou treinamento com pesos ao longo dos últimos 12 meses precedentes ao início do experimento (evitando ao máximo efeito protetor de carga repetida). Para o grupo de jovens, todas as voluntárias deveriam estar fazendo uso regular de pílula anticoncepcional, e para o grupo de mulheres na pós-menopausa não deveriam estar fazendo uso de terapia de reposição hormonal (TRH). Ambos os grupos não poderiam estar fazendo uso de nenhum tipo de droga antiinflamatória sete dias anteriores ao período da pesquisa e durante toda a pesquisa (APÊNDICES B e C).

Como critérios de exclusão foram adotados os seguintes procedimentos:

a) a falta de motivação ou disponibilidade da voluntária freqüentar as sessões de avaliação; b) lesões ortopédicas que impossibilitassem a prática do exercício excêntrico em flexores do cotovelo; c) uso de drogas antiinflamatórias; d) a manifestação de doença isquêmica do miocárdio; e) a obesidade mórbida; f) a hipertensão arterial e o diabetes mellitus; g) e demais riscos que as voluntárias pudessem vir a apresentar, mesmo após a liberação clínica.

4.4 Seleção da Amostra

Foram selecionadas 19 voluntárias jovens, com idades entre 18 a 30 anos e 18 voluntárias na pós-menopausa com idades entre 45 a 65 anos, clinicamente saudáveis, não ativas fisicamente (12 meses sem a prática de exercícios com pesos ou qualquer outro tipo de treinamento).

As voluntárias selecionadas para participarem do estudo foram divididas aleatoriamente em dois grupos: sendo grupo de mulheres jovens e grupo de mulheres na pós-menopausa. As voluntárias ainda foram subdivididas em mais dois subgrupos nos seus respectivos grupos. Um grupo que executou ações excêntricas de forma rápida, e outro que executou as ações excêntricas de forma lenta. Os grupos de mulheres jovens (RJ, n= 10 e LJ, n= 9), e grupos de mulheres na pós-menopausa (RPM, n= 10 e LPM, n= 8).

Os grupos de velocidade rápida executaram as ações excêntricas nos flexores de cotovelo do braço não dominante em alta velocidade, duzentos e dez graus por segundo (210°s^{-1}), enquanto que os grupos de velocidade lenta executaram os movimentos em baixa velocidade, trinta graus por segundo (30°s^{-1}), assim como propôs Chapman et al. (2006).

A Tabela 1 apresenta as características iniciais da amostra estudada.

Tabela 1 - Características iniciais da amostra. Mulheres jovens (RJ e LJ) e mulheres na pós-menopausa (RPM e LPM)

Grupos	Idade (anos)	Peso (Kg)	Altura (m)	IMC (peso/altura ²)
RJ	22,20 ± 3,94	56,49 ± 6,09	1,64 ± 0,05	21,00 ± 1,94
LJ	23,89 ± 2,03	57,81 ± 7,00	1,60 ± 0,04	22,55 ± 2,15
RPM	52,10 ± 6,52	60,44 ± 6,59	1,58 ± 0,04	24,08 ± 2,77
LPM	51,13 ± 5,08	63,60 ± 6,36	1,60 ± 0,03	24,61 ± 1,89

RJ: Rápido Jovens (n=10), LJ: Lento Jovens (n=9), RPM: Rápido Pós-menopausa (n=10), LPM: Lento Pós-menopausa (n=8).

4.5 Protocolos e Testes de Avaliação

4.5.1 Protocolo de Ações Excêntricas

O protocolo de ações excêntricas foi realizado em um dinamômetro isocinético (Biodex Medical Systems, Inc.), nos músculos flexores do cotovelo do braço não dominante (PADDON-JONES et al., 2005).

Baseado em estudos anteriores (PADDON-JONES et al., 2001; 2005; CHAPMAN et al., 2006; 2011) que investigaram dano muscular sob diferentes velocidades de movimento, as velocidades de ações excêntricas foram executadas a 30°s^{-1} , considerada uma velocidade lenta, e a 210°s^{-1} para os grupos que executaram as ações excêntricas em velocidade rápida.

O protocolo de ações excêntricas consistiu em executar 30 ações excêntricas máximas divididas em cinco séries de seis repetições, com um minuto de intervalo entre as séries (PADDON-JONES et al., 2005; CHAPMAN et al., 2006; CHEN et al., 2011).

As voluntárias foram posicionadas na cadeira do dinamômetro com a articulação rádio-ulnar na posição neutra. O cotovelo foi posicionado alinhado visualmente com o eixo de rotação do dinamômetro isocinético. O zero anatômico foi considerado em 0° de flexão do cotovelo. A posição do punho foi mantida supinada durante todas as ações excêntricas.

Na execução do protocolo, o cotovelo foi flexionado passivamente até 125° e, então, a voluntária foi encorajada verbalmente a resistir de forma excêntrica ao movimento da máquina até a extensão de 5° . Após a ação excêntrica, o equipamento retornava passivamente à posição inicial com a mesma velocidade.

O torque excêntrico de cada série foi gravado para posterior análise, utilizando um software de análise do próprio equipamento.

4.5.2 Contração Isométrica Voluntária Máxima (CIVM)

O posicionamento no dinamômetro isocinético para a avaliação da CIVM foi o mesmo utilizado no exercício de ações excêntricas.

As avaliações da CIVM aconteceram nos momentos pré, imediatamente após, 24, 48 e 72h após a execução do protocolo de ações excêntricas.

Previamente ao início dos testes foi realizado um aquecimento com 10 repetições (movimento concêntrico/concêntrico) com velocidade de 90°s^{-1} (ELLWANGER et al., 2007; LAVENDER; NOSAKA, 2008).

As voluntárias foram incentivadas verbalmente a realizar máximo esforço em uma tentativa de CIVM com duração de 5s. Cada contração aconteceu num ângulo fixo de 90° de flexão do cotovelo.

Para que não houvesse interferências quanto ao posicionamento, os ajustes foram gravados e posteriormente utilizados para a reprodução fidedigna no estudo.

4.5.3 Amplitude de movimento (AM)

A AM foi mensurada por meio de um goniômetro de metal (Micromed), enquanto as voluntárias permaneciam com o cotovelo na posição relaxada e no ângulo quando a articulação estava na posição totalmente flexionado.

Cada ângulo foi mensurado duas vezes e a média dos dois foi utilizada. A AM foi determinada pela diferença entre o ângulo do cotovelo relaxado e totalmente flexionado.

Uma caneta de tinta semi-permanente foi utilizada para marcar um ponto sobre o ápice proximal do deltóide, e o eixo de rotação do cotovelo, e no processo estilóide e o tubérculo dorsal do rádio. Isso foi feito para que as subseqüentes medidas fossem realizadas nos mesmos pontos (LAVENDER; NOSAKA, 2008).

As avaliações da AM aconteceram nos momentos pré, imediatamente após, 24, 48 e 72h após a execução do protocolo de ações excêntricas.

4.5.4 Circunferência de Braço

A circunferência de braço foi marcada a 3, 5, 7, 9 e 11cm, a partir da articulação do cotovelo, com uma caneta de tinta semi-permanente antes da sessão de ações excêntricas e remarcadas nas sessões subseqüentes.

Para a avaliação a voluntária mantinha o braço relaxado enquanto o avaliador aferia as medidas duas vezes. A média das duas mensurações foi computada. A média das cinco

medidas foi gravada e tomada como valor da circunferência de braço (LAVENDER; NOSAKA, 2008).

As avaliações da circunferência de braço aconteceram nos momentos pré, imediatamente após, 24, 48 e 72h após a execução do protocolo de ações excêntricas.

4.5.5 Dor Muscular

A dor muscular foi avaliada por uma escala de dor (0-10), onde zero é indicado ausência de dor, e 10 é considerado o máximo de dor suportável (DAVIES et al., 2011).

As voluntárias foram avaliadas de duas formas, por palpação e ativamente. Na palpação o avaliador palpava os flexores do cotovelo (três porções do braço: porção medial do bíceps braquial, e três centímetros acima e abaixo a partir da porção medial). Em seguida as voluntárias realizavam ativamente flexão e extensão máxima da articulação do cotovelo e após indicavam um número na escala referente à sua dor (LAVENDER; NOSAKA, 2008).

As avaliações da dor muscular aconteceram nos momentos pré, imediatamente após, 24, 48 e 72h após a execução do protocolo de ações excêntricas.

4.5.6 Atividade Plasmática da CK e concentração sérica de citocinas pró-inflamatórias e PGE₂

Para mensuração da atividade plasmática da CK e da concentração sérica das citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6, e PGE₂) foram coletados aproximadamente 20 ml de sangue da veia da fossa antecubital. O sangue foi centrifugado no local por 10 minutos a 3000 rotações por minuto, para obter o plasma, e o soro resultante foi armazenado em Biofrezer a -70°C, para posterior análise. Os valores de TNF- α , IL-6 e PGE₂ foram determinados em duplicata pelo método ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), utilizando-se kits (R&D Systems). A sensibilidade dos kits foi de 0.038-0.091 pg/mL, para TNF- α , 0.016-0.110 pg/mL, para IL-6, e 18.2 - 36.8 pg/mL, para PGE₂.

A atividade plasmática da CK foi mensurada através de teste enzimático-cinético também em duplicata, com o uso do kit Laborlab CK-NAC– Brasil, a uma temperatura de 37°C. Foi utilizado para a leitura um Espectrofômetro UV (Biospectro, SP 220). O valor de referência de CK nas mulheres é < 170 UI/L.

As coletas sanguíneas aconteceram nos momentos pré, 24, 48 e 72h após a execução do protocolo de ações excêntricas.

4.6 Desenho Experimental do Estudo

Para completar todo o período do estudo as voluntárias realizavam cinco visitas ao Laboratório de Fisiologia do Exercício da UNICAMP.

Na primeira visita ao laboratório, a voluntária realizava a avaliação clínica (avaliação cardiológica). Na sua segunda visita, primeiramente a voluntária realizava a avaliação de dor muscular, circunferência de braço e AM. Logo após era realizada a coleta de sangue e por último o teste de CIVM. Após o teste de CIVM, era executado o protocolo de ações excêntricas. Imediatamente após a execução das ações excêntricas a voluntária repetia o teste de CIVM, e após seguia novamente para as avaliações de dor muscular, circunferência de braço e AM.

Nas próximas visitas 24, 48 e 72 horas após a execução do protocolo de ações excêntricas, as voluntárias seguiam a seguinte seqüência: avaliação da dor muscular, circunferência de braço, AM, coleta de sangue, e logo após o teste de CIVM (Figura 6).

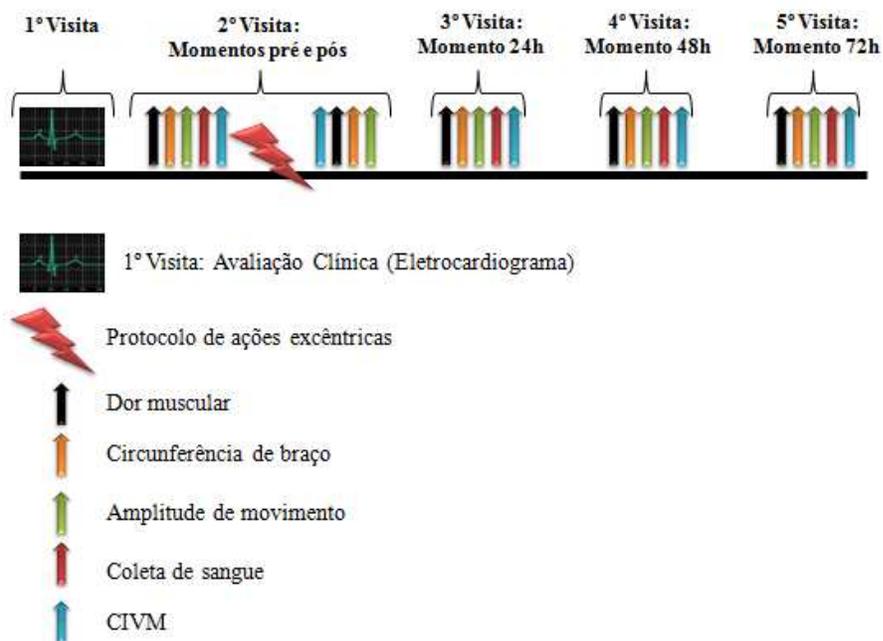


Figura 6: Desenho experimental do Estudo

4.7 Análise dos Dados

Para comparação intra e inter grupos, nas variáveis CIVM, AM, circunferência, dor muscular, CK, IL-6, TNF- α e PGE₂, foi utilizado ANOVA para medidas repetidas. Quando ANOVA mostrava efeito significativo da interação era aplicado o teste post hoc de Tukey para localizar essas diferenças.

Para a comparação entre grupos nas variáveis idade, peso, altura, IMC, torque excêntrico e trabalho total, foi empregado o teste-T para amostras independentes.

Para todas as avaliações o nível de significância estatística adotado foi de $p < 0,05$. Os dados são apresentados como média \pm DP.

Foi utilizado o software estatístico Statistica® 6.1 (StatSoft Inc.,Tulsa, OK).

5 RESULTADOS

Como resultado desta dissertação, será apresentado um artigo original que será submetido em um periódico reconhecido pela comunidade científica internacional, relacionado à área de interesse.

5.1 Artigo Original

Título:

“ALTERAÇÕES DAS CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS E PROSTAGLANDINA (E2) APÓS UMA SÉRIE DE EXERCÍCIO EXCÊNTRICO EM MULHERES JOVENS E NA PÓS-MENOPAUSA”

Resumo

A idade e as concentrações hormonais podem influenciar nas alterações sobre o dano muscular, além disso, o dano muscular pode induzir uma resposta inflamatória. A proposta desse estudo foi analisar a magnitude do dano muscular e da resposta inflamatória induzidos por ações excêntricas nos flexores do cotovelo, em mulheres jovens e na pós-menopausa e verificar relações entre dano muscular e processo inflamatório. Participaram 17 mulheres (9 jovens, $23,89 \pm 2,03$ anos; 8 na pós-menopausa, $51,13 \pm 5,08$ anos). Todas executaram cinco séries de seis ações excêntricas, intervalo de 1 min, nos flexores de cotovelo em um dinamômetro isocinético. Alterações na CIVM, AM, dor muscular e circunferência de braço foram avaliados nas condições: pré, pós, 24, 48 e 72h após as ações excêntricas. As coletas de sangue para análise de CK, IL-6, TNF- α e PGE₂ foram realizadas pré, 24, 48 e 72h após. Para análise intra e inter-grupos foi utilizado ANOVA (medidas repetidas) e post-hoc de Tukey. A correlação de Pearson também foi empregada. Não foram observadas diferenças inter-grupos nos marcadores de dano muscular, porém modificações significantes ($p < 0,05$) ocorreram intra-grupo para todas as variáveis. As mulheres pós-menopausa apresentaram valores significativamente superiores para TNF- α . A idade apresentou correlação significativa ($p < 0,05$) tanto com dano (dor e PGE₂) quanto com marcadores pró-inflamatórios (IL-6, TNF- α). Conclui-se que o dano pode não estar atrelado à dor muscular e à inflamação e, principalmente, esses achados não suportam a hipótese que mulheres na pós-menopausa são mais susceptíveis ao dano muscular induzido por ações excêntricas comparado a mulheres jovens.

Palavras chaves: Mulheres Jovens e Pós-Menopausa, Ação Excêntrica, Dano Muscular, Creatina Quinase, Inflamação.

Introdução

O exercício excêntrico induz dano muscular, principalmente em pessoas desabitadas, sendo indiretamente evidenciada pela diminuição da força muscular, amplitude de movimento (AM), inchaço, aumento da atividade plasmática de creatina quinase (CK) (CLARKSON; TREMBLAY, 1988; CLARKSON; HUBAL, 2002), bem como aumento nos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6) (OSTROWSKI et al., 1999; PEDERSEN; STEENBERG; SCHJERLING, 2001; HIROSE et al., 2004). Outro importante indicador de dano muscular é a dor. Tem-se sugerido sua associação com o dano no tecido conectivo e muscular ou em resposta subsequente a inflamação (CHEUNG; HUME; MAXWELL, 2003), entretanto o mecanismo responsável pelo seu aumento não esteja bem elucidado.

Na resposta inflamatória induzida pelo exercício, os macrófagos são sinalizados. Estes por sua vez produzem prostaglandinas E₂ (PGE₂) que sensibilizam os nociceptores musculares aferentes (CHEUNG; HUME; MAXWELL, 2003). Assim é possível que a PGE₂ esteja associado à dor muscular. Isso foi demonstrado por Uchida et al. (2009), na qual os autores encontraram correlação entre o dano muscular, dor muscular e PG2 em jovens. Porém estudos prévios não examinaram essa relação em indivíduos mais velhos.

O dano muscular também pode ser influenciado por fatores associados à idade (CLARKSON; TREMBLAY, 1988; CLOSE et al., 2005) e sexo (STUPKA et al., 2000; CLARKSON; HUBAL, 2001). Em homens o dano muscular parece não ser maior em indivíduos de meia-idade e idosos (LAVENDER; NOSAKA, 2006; 2008) quando comparado a jovens, no entanto, em mulheres isso parece não estar bem estabelecido. Em geral, menores níveis de creatina quinase (CK) são verificados em mulheres após exercícios excêntricos comparados a homens (THOMPSON; SCORDILIS; SOUZA, 2006), indicando um possível efeito protetor do estrogênio ao dano muscular. Carter; Dobridge; Hackney, (2001), demonstraram que mulheres que faziam uso de contraceptivos tiveram atenuação do dano muscular, demonstrado pela menor atividade da CK, comparado a mulheres eumenorréicas que terminaram o exercício excêntrico na fase do ciclo menstrual com baixa produção de estrogênio (fase folicular).

Assim, as concentrações de hormônios femininos parecem influenciar o dano muscular, bem como as respostas inflamatórias (KENDALL; ESTON, 2002; TAAFFE et al., 2005). A redução do estrogênio nas mulheres, comum após a menopausa (HURLEY; ROTH,

2000; DELANEY, 2006; GUYTON; HALL, 2010) poderia aumentar a susceptibilidade ao dano muscular quando comparadas as jovens. Entretanto, pouco é conhecido sobre a resposta inflamatória e de dano muscular em mulheres na pós-menopausa.

Nossa hipótese é que mulheres na pós-menopausa que não fazem uso de terapia de reposição hormonal (TRH) são mais susceptíveis ao dano muscular que mulheres jovens. Portanto, o objetivo desse estudo foi comparar magnitude do dano muscular e da resposta inflamatória, induzidos por ações excêntricas nos flexores do cotovelo, entre mulheres jovens e na pós-menopausa.

Métodos

Sujeitos

Participaram do estudo mulheres jovens (MJ, n=9) (> 6 meses fazendo uso de drogas contraceptivas, $23,89 \pm 2,03$ anos de idade, $57,81 \pm 7,01$ Kg, e $1,60 \pm 0,05$ m, $22,55 \pm 2,29$ de índice de massa corporal) e mulheres na pós-menopausa (MPM, n=8) (>12 meses sem menstruações; $51,13 \pm 5,08$ anos de idade, $63,60 \pm 6,37$ Kg, e $1,61 \pm 0,04$ m, $24,61 \pm 1,89$ de índice de massa corporal). Das 9 voluntárias jovens, 5 se encontravam na fase lútea do ciclo menstrual (fase menstrual de alta produção de estrogênio). Nenhuma das voluntárias havia participado de um programa de treinamento com pesos 12 meses anteriores ao período do estudo, e estavam sem qualquer lesão músculo-esquelética que pudesse interferir nos resultados.

Todas as voluntárias foram orientadas a se abster de qualquer atividade física extenuante sete dias antes do início do estudo e durante os dias de avaliação. As voluntárias também foram orientadas a não consumir nenhum tipo de droga antiinflamatória e álcool durante o experimento. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa em seres humanos da Universidade Estadual de Campinas. As voluntárias foram informadas e esclarecidas sobre os objetivos e riscos associados ao estudo, e na concordância todas assinaram o termo de consentimento formal livre e esclarecido.

Procedimento Experimental

As voluntárias realizaram quatro visitas consecutivas ao laboratório. As séries de ações excêntricas foram realizadas na primeira. Dor muscular, amplitude de movimento (AM), circunferência de braço, e contração isométrica voluntária máxima (CIVM), foram avaliados pré,

imediatamente após, 24, 48 e 72h após as ações excêntricas. Já as coletas de sangue para análise de CK, fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), prostaglandina E2 (PGE₂), foram realizadas pré, 24, 48 e 72h após o protocolo de ações excêntricas.

Com o intuito de evitar à influência de variações circadianas, todas as avaliações foram realizadas num mesmo período do dia (entre 8:00 e 11:00 horas), em condições laboratoriais controladas de temperatura ($22^{\circ}\text{C} \pm 2$), umidade relativa do ar (em torno de 60%) e sob mesma pressão atmosférica. As participantes foram instruídas a não mudar o padrão dos hábitos alimentares durante todo o estudo, entretanto nenhuma intervenção alimentar foi proposta.

Exercício Excêntrico

Todas as voluntárias realizaram 30 ações excêntricas máximas, divididas em cinco séries de seis repetições, com um minuto de intervalo entre as séries, envolvendo o membro superior não-dominante.

As ações foram realizadas na articulação do cotovelo com a utilização de um dinamômetro isocinético (Biodex Medical Systems, Inc, Model 4), com velocidade de $30^{\circ}.\text{s}^{-1}$.

Cada ação excêntrica foi iniciada com a articulação do cotovelo num ângulo de 125° de flexão e terminava com 5° de extensão (extensão completa), totalizando 120° de amplitude. O tempo total para cada ação excêntrica a $30^{\circ}.\text{s}^{-1}$ foi de 4s.

Cada voluntária foi posicionada na cadeira do dinamômetro com a articulação rádio-ulnar na posição neutra. O cotovelo foi posicionado alinhado visualmente com o eixo de rotação do dinamômetro isocinético. O zero anatômico foi considerado em 0° de flexão do cotovelo. A posição do punho foi mantida supinada durante todas as ações excêntricas.

Na execução do protocolo, o cotovelo foi flexionado passivamente até 125° e, então, a voluntária foi encorajada verbalmente a resistir de forma excêntrica ao movimento da máquina até a extensão de 5° . Após a ação excêntrica, a voluntária acompanhava passivamente o retorno do equipamento à posição inicial. O retorno acontecia na mesma velocidade da ação excêntrica (relação entre estímulo e pausa de 1:1), sendo assim, o intervalo entre cada ação excêntrica era de 4s.

O pico de torque excêntrico de cada série foi gravado para posterior análise, utilizando um software do próprio equipamento.

Contração isométrica voluntária máxima (CIVM)

O posicionamento no dinamômetro isocinético para a avaliação da CIVM foi o mesmo utilizado no exercício de ações excêntricas. Previamente ao início dos testes foi realizado um aquecimento com 10 repetições (movimento concêntrico/concêntrico) com velocidade de $90^{\circ} \cdot s^{-1}$ (ELLWANGER; BRETANO; KRUEL, 2007; LAVENDER; NOSAKA, 2008).

As voluntárias foram incentivadas verbalmente a realizar máximo esforço em uma tentativa de CIVM com duração de 5s. Cada contração aconteceu num ângulo fixo de 90° de flexão do cotovelo.

Para que não houvesse interferências quanto ao posicionamento, os ajustes foram gravados e posteriormente utilizados para a reprodução fidedigna em todo o estudo.

Amplitude de Movimento (AM)

A AM foi mensurada por meio de um goniômetro de metal (Micromed), na articulação do cotovelo, enquanto as voluntárias permaneciam com este na posição relaxada e no ângulo quando esta articulação estava na posição totalmente flexionado.

Cada ângulo foi mensurado duas vezes e a média dos dois foi utilizada. A AM foi determinada pela diferença entre o ângulo do cotovelo relaxado e totalmente flexionado.

Uma caneta de tinta semi-permanente foi utilizada para marcar um ponto sobre o ápice proximal do deltóide, e o eixo de rotação do cotovelo, e no processo estilóide e o tubérculo dorsal do rádio. Isso foi feito para que as subseqüentes medidas fossem realizadas nos mesmos pontos (LAVENDER; NOSAKA, 2008).

Circunferência de Braço

A circunferência de braço foi marcada a 3, 5, 7, 9 e 11 cm, a partir da articulação do cotovelo, com uma caneta de tinta semi-permanente antes da sessão de ações excêntricas e remarcadas nas sessões subseqüentes. Para a avaliação a voluntária ficava com o braço suspenso e relaxado enquanto o avaliador aferia as medidas duas vezes. A média das duas mensurações foi computada. A média das cinco medidas foi gravada e tomada como valor da circunferência de braço (LAVENDER; NOSAKA, 2008).

Dor muscular

A dor muscular foi avaliada por uma escala de dor (0-10), onde zero é indicado ausência de dor, e 10 é considerado o máximo de dor suportável (DAVIES et al., 2011). As voluntárias foram avaliadas realizando ativamente, flexão e extensão máxima da articulação do cotovelo, e após indicavam um número na escala referente à sua dor.

Atividade da CK, citocinas e PGE₂.

Foram coletados aproximadamente 20 ml de sangue da veia da fossa antecubital. O sangue foi centrifugado no local por 10 minutos a 3000 rotações por minuto, o soro resultante foi armazenado em Biofrezer a -70°C, para posterior análise. Os valores de TNF- α , IL-6 e PGE₂ foram determinados em duplicata pelo método ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), seguindo as especificações do fabricante dos Kits (Quantikine High Sensitivity Kit, R&D Systems, Minneapolis, MN - USA). A Sensibilidade, o Coeficiente de Variação intra-ensaio e inter-ensaio estão a seguir: 0.106 pg/mL, 4.3% e 7.3% para TNF- α ; 0.039 pg/mL, 7.8% e 7.2% para IL-6 e 30.9 pg/mL, 5% e 9.9% para PGE₂. A atividade da CK foi mensurada através de teste Enzimático-Cinético, a uma temperatura de 37°C, também em duplicata e seguindo as especificações do fabricante do kit (CK-NAC Kit, Laborlab LTDA, Guarulhos, SP – BR). Foi utilizado para a leitura um Espectrofômetro UV (Biospectro, SP 220). O Coeficiente de Variação intra-ensaio (intra-assay) é de 6% e inter-ensaio (inter-assay) é de 4,5%. O valor de referência de CK nas mulheres é < 170 UI/L.

Análise Estatística

Para comparação intra e inter grupos, nas variáveis CIVM, AM, circunferência, dor muscular, CK, IL-6, TNF- α e PGE₂, foi utilizado ANOVA para medidas repetidas. Quando ANOVA mostrava efeito significativo da interação era aplicado o teste post hoc de Tukey para localizar essas diferenças. Para as variáveis que apresentaram diferença significativa entre os grupos no momento pré, ANOVA foi utilizada.

Para a comparação entre grupos nas variáveis idade, peso, estatura, IMC, torque excêntrico e trabalho total, foi empregado o teste-T para amostras independentes.

A correlação Pearson foi empregada para estabelecer as relações entre as variáveis analisadas no estudo.

Para todas as avaliações o nível de significância estatística adotado foi de $p < 0.05$. Os dados são apresentados como média \pm DP. Foi utilizado o software estatístico Statistica® 6.1 (StatSoft Inc.,Tulsa, OK).

Resultados

A Figura 1 demonstra diferença significativa inter-grupo na avaliação da média do torque excêntrico, na qual o grupo MJ produziu menores valores em comparação ao grupo MPM ($p=0,005$).

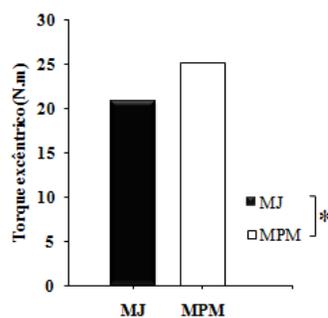


Figura 1. Média do pico de torque para as cinco séries de ação excêntrica executada (média \pm DP). MJ: Mulheres Jovens, n= 9; MPM: Mulheres pós-menopausa, n= 8.

* Diferença significativa entre MJ e MPM.

CIVM

A Figura 2 mostra a comparação intra-grupo, o grupo MJ apresentou queda significativa da produção de força 24h ($p=0,012$), 48h ($p=0,002$) e 72h ($p=0,035$) comparado ao valor Pré. Para o grupo MPM houve queda significativa na produção de força isométrica pós- ($p=0,003$), 24h ($p=0,005$), 48h ($p=0,005$), e 72h ($p=0,001$) após o exercício. Não foram observadas diferenças significantes inter-grupos.

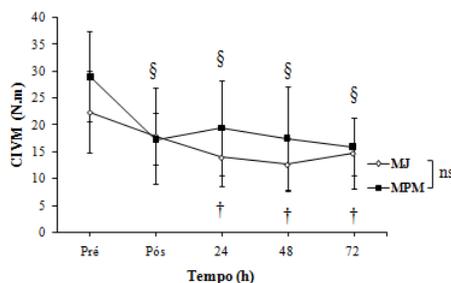


Figura 2. Alterações nos valores da contração isométrica voluntária máxima (CIVM), (média \pm DP), pré, imediatamente após, 24, 48 e 72h, após as ações excêntricas, para as mulheres jovens e na pós-menopausa. MJ: Mulheres Jovens, n= 9; MPM: Mulheres pós-menopausa, n= 8.

ns, sem diferença significativa inter-grupo.

† Diferença significativa em relação ao pré para MJ.

§ Diferença significativa em relação ao pré para MPM.

AM

Não foram encontradas diferenças significantes inter-grupos para a AM. Na comparação intra-grupo, o grupo MJ apresentou diminuição da AM imediatamente após, 24h, 48h e 72h após as ações excêntricas em comparação ao valor Pré ($p=0,001$). No grupo MPM, 48h após foi observada diminuição significativa comparado ao Pré ($p=0,017$) (Figura 3).

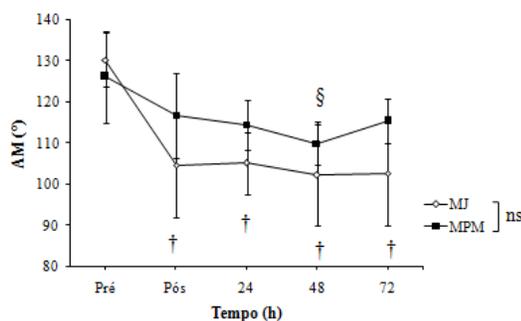


Figura 3. Alterações na medida da amplitude de movimento (AM) (média \pm DP) pré, imediatamente após 24, 48 e 72h após a execução das ações excêntricas para mulheres jovens e na pós-menopausa.

MJ: Mulheres Jovens, $n=9$; MPM: Mulheres pós-menopausa, $n=8$.

ns, sem diferença significativa inter-grupo.

† Diferença significativa em relação ao pré para MJ.

§ Diferença significativa em relação ao pré para MPM.

Circunferência de braço

O grupo MJ, na comparação intra-grupo apresentou aumento significativo da variável circunferência de braço 48h ($p=0,007$) e 72h ($p=0,001$) comparado ao valor Pré. Após 72h a circunferência ainda se encontrava significativamente aumentada comparado ao valor Pós- ($p=0,007$) e 24h após o exercício ($p=0,036$). Não foram encontradas diferenças significantes inter-grupo (Figura 4).

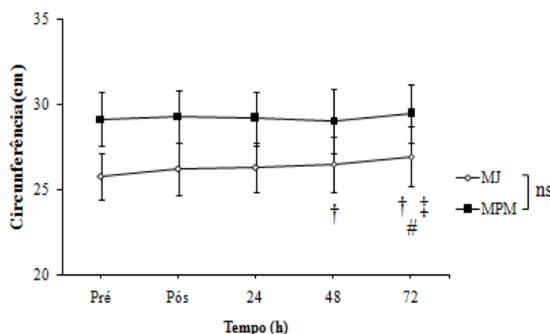


Figura 4. Alterações significantes na circunferência de braço (média \pm DP), pré, imediatamente após, 24, 48 e 72h após as ações excêntricas para mulheres jovens e na pós-menopausa. MJ: Mulheres Jovens, $n=9$;

MPM: Mulheres pós-menopausa, $n=8$.

ns, sem diferença significativa inter-grupo.

† Diferença significativa em relação ao pré para MJ.

‡ Diferença significativa em relação ao pós para MJ.

Diferença significativa em relação ao 24h para MJ.

Dor Muscular

Não foram evidenciadas diferenças significantes inter-grupos. Porém na comparação intra-grupo para o grupo MJ, os valores da dor muscular estavam significativamente maiores após 24h, 48h e 72h, comparado ao Pré ($p=0,001$). Também foi observado que os valores de dor muscular estavam aumentados 24h ($p=0,003$), 48h ($p=0,001$), e 72h ($p=0,005$) comparado ao Pós. A dor muscular para o grupo MPM aumentou significativamente após 24h ($p=0,005$), 48h ($p=0,001$) e 72h ($p=0,027$) comparado ao valor pré. Também foi observado aumento significativo da dor 24h ($p=0,041$) e 48h ($p=0,002$) comparado ao pós (Figura 5).

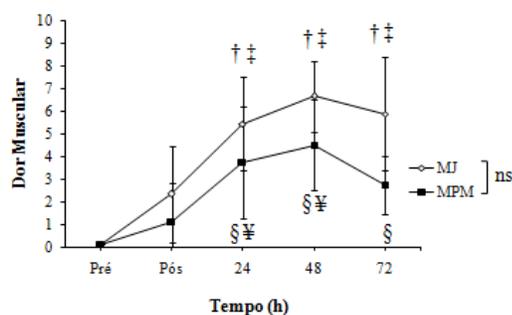


Figura 5. Alterações na percepção de dor muscular avaliada por extensão/flexão ativa, pré, imediatamente após, 24, 48 e 72h após as ações excêntricas para mulheres jovens e na pós-menopausa. MJ: Mulheres Jovens, $n= 9$; MPM: Mulheres pós-menopausa, $n= 8$.

ns, sem diferença significativa inter-grupo.

† Diferença significativa em relação ao pré para MJ.

‡ Diferença significativa em relação ao pós para MJ.

§ Diferença significativa em relação ao em relação ao pré para MPM.

¥ Diferença significativa em relação ao em relação ao pós para MPM.

Atividade Plasmática da CK

Na Figura 6, observamos aumento significativo na CK após 24h ($p=0,001$), 48h ($p=0,004$) e 72h ($p=0,001$) somente para o grupo MJ. Não foram evidenciadas diferenças significantes inter-grupos.

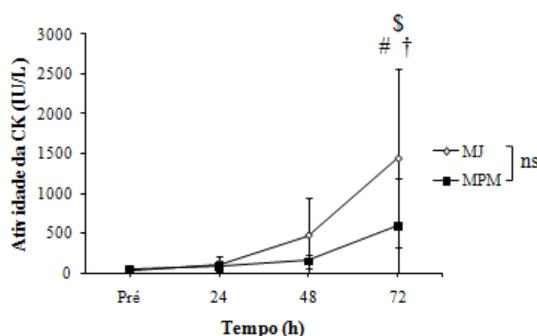


Figura 6. Alterações na atividade plasmática da CK, pré, 24, 48 e 72h após a execução das ações excêntricas para mulheres jovens e na pós-menopausa. MJ: Mulheres Jovens, n= 9; MPM: Mulheres pós-menopausa, n= 8. ns, sem diferença significativa inter-grupo.

† Diferença significativa em relação ao pré para MJ.

Diferença significativa em relação ao 24h para MJ.

\$ Diferença significativa em relação ao 48h para MJ.

Citocinas e PGE₂

Na Tabela 1, observa-se que o grupo MPM apresentou concentração sérica de TNF- α significativamente maior pré (p=0,001), 24h (p=0,001), 48h (p=0,001) e 72h (p=0,002) comparado aos valores apresentados no grupo MJ.

Para citocina IL-6, no grupo MJ foi verificado aumento significativo 72h após as ações excêntricas comparado ao valor pré (p=0,001). Inter-grupos, foi observado uma diferença (p=0,031) pré ações excêntricas onde o grupo MPM demonstrou maiores valores.

Para a PGE₂, foi observada diferença significativa inter-grupos 48 (p=0,030) e 72h (p=0,008) após as ações excêntricas, na qual o grupo MPM apresentou maiores valores.

Tabela 1. Alterações na concentração sérica de citocinas (IL-6 e TNF- α) e prostaglandina E2 (PGE₂), nos momentos pré, 24, 48 e 72h após as séries de ações excêntricas para mulheres jovens e na pós-menopausa (média \pm DP).

		Pré	24h	48h	72h
TNF- α (pg/ml)	MJ	0,94 \pm 0,31	0,91 \pm 0,35	1,22 \pm 0,37	1,16 \pm 0,29
	MPM	2,12 \pm 0,46*	2,19 \pm 0,67*	2,49 \pm 0,51*	2,09 \pm 0,48*
IL-6 (pg/ml)	MJ	0,58 \pm 0,33	1,51 \pm 1,99	1,21 \pm 0,34	2,50 \pm 1,27 [†]
	MPM	2,09 \pm 1,12*	2,49 \pm 1,38	2,01 \pm 0,85	2,41 \pm 1,52
PGE ₂ (pg/ml)	MJ	1651,52 \pm 487,87	1938,38 \pm 942,08	1568,76 \pm 818,25	1440,87 \pm 502,52
	MPM	3720,68 \pm 1391,68	2907,41 \pm 794,16	3947,32 \pm 2500,56*	4703,29 \pm 3524,98*

MJ: Mulheres Jovens, n= 9; MPM: Mulheres pós-menopausa, n= 8. TNF- α : fator de necrose tumoral-alfa, IL-6: interleucina 6, PGE₂: prostaglandina E2, pg/ml: picograma por mililitro.

* Diferença significativa inter-grupo para citocina TNF- α .

[†] Diferença significativa comparado ao pré para MJ.

A Tabela 2 mostra correlação negativa entre idade e dor 48h e 72h após as ações excêntricas. Também foi observada correlação entre idade e PGE₂ em todos os momentos do estudo.

Tabela 2. Coeficiente de Correlação de Pearson entre marcador de dano muscular (CK) e marcadores de dor muscular (dor e PGE₂) e entre marcadores de dor muscular e idade.

		CK x dor	CK x PGE ₂	Dor x PGE ₂	Idade x dor	Idade x PGE ₂
Pré	<i>r</i>	-	0,21	-	-	0,72
	<i>p</i>	-	0,40	-	-	0,001*
24h	<i>r</i>	0,37	-0,20	-0,08	-0,39	0,53
	<i>p</i>	0,13	0,42	0,74	0,11	0,02**
48h	<i>r</i>	0,51	0,16	- 0,37	- 0,58	0,55
	<i>p</i>	0,03	0,51	0,13	0,01**	0,02*
72h	<i>r</i>	0,44	-0,40	- 0,42	- 0,57	0,48
	<i>p</i>	0,07	0,10	0,08	0,01**	0,04*

PGE₂, prostaglandina E2; CK, Creatina Quinase; dor, dor muscular.

*Correlação significativa p<0,05.

**Correlação significativa p<0,01.

Nota: Não é possível correlacionar CK x dor, dor x PGE₂ e idade x dor no momento pré visto que a variável dor neste momento foi considerada zero para todas as voluntárias, ou seja, não houve variação da dor neste momento.

Na Tabela 3 foi observada correlação positiva entre idade e TNF- α em todos os momentos do estudo. E para IL-6 e idade, foi estabelecida correlação positiva nos momentos pré e 72h.

Tabela 3. Coeficiente de Correlação de Pearson entre uma variável de dano muscular e marcadores inflamatório (TNF- α e IL-6) e entre a idade e marcadores de inflamação.

		CK x TNF- α	CK x IL-6	Idade x TNF- α	Idade x IL-6
Pré	<i>r</i>	-0,14	-0,12	0,79	0,75
	<i>p</i>	0,59	0,62	0,001*	0,001*
24h	<i>r</i>	-0,17	0,08	0,76	0,34
	<i>p</i>	0,50	0,75	0,001*	0,17
48h	<i>r</i>	-0,36	-0,15	0,76	0,65
	<i>p</i>	0,15	0,55	0,001*	0,004**
72h	<i>r</i>	-0,09	0,14	0,71	0,06
	<i>p</i>	0,72	0,58	0,001*	0,79

PGE₂, prostaglandina E2; CK, Creatina Quinase; TNF- α , fator de necrose tumoral-alfa; IL-6, interleucina 6.

*Correlação significativa p<0,05.

**Correlação significativa p<0,01.

Discussão

Esse foi o primeiro estudo que comparou os efeitos do exercício excêntrico sobre o dano muscular e marcadores inflamatórios sistêmicos em mulheres jovens e de meia-idade. Os principais achados desse estudo foram: (1) mulheres na pós-menopausa não são mais

suscetíveis ao dano muscular que mulheres jovens; (2) as concentrações sistêmicas de citocinas não aumentam em consequência do dano muscular.

Contrariando a hipótese inicial, as alterações nos marcadores de dano não foram suficientes para suportar a idéia que as mulheres na pós-menopausa são mais suscetíveis ao dano muscular do que mulheres jovens, uma vez que houve apenas uma diferença significativa entre os grupos estudados.

A atividade da CK demonstrou diferença significativa no grupo de mulheres jovens 72h após as ações excêntricas em comparação ao pré, o que não aconteceu para o grupo de mulheres na pós-menopausa. Em situações normais a CK é uma enzima com quantidade reduzida na corrente sanguínea, entretanto quando há a ruptura da membrana muscular após o exercício excêntrico esta enzima extravasa para a circulação (BYRNES et al., 1985; BYRNES; CLARKSON, 1986). O aumento dessa enzima na corrente sanguínea tem sido utilizado como marcador para tais rupturas e tem sido também associada ao dano e à dor principalmente após exercício excêntrico (CLARKSON; TREMBLAY, 1988; BRANCACCIO; MAFFULLI; LIMONGELLI, 2007).

O estudo de Arnett et al. (2000), corrobora com nossos achados. Os autores encontraram claras diferenças na resposta da CK entre mulheres na pré-menarca, menarca e na pós-menopausa após ações excêntricas. Mulheres na menarca apresentaram um aumento superior na atividade plasmática da CK comparado aos outros grupos. Embora estes resultados venham ao encontro dos nossos, estabelecemos como limitação do nosso estudo a falta da dosagem hormonal das voluntárias, o que diferencia do estudo supracitado.

Nesse sentido é plausível inferir que não houve a proteção dos hormônios femininos no grupo de mulheres jovens visto que, principalmente o estrogênio, poderia ter atenuado o dano, diminuindo a concentração de CK. Neste caso o estrogênio poderia atuar como antioxidante (STUPKA et al., 2000; CARTER; DOBRIDGE; HACKNEY, 2001; TIIDUS, 2003).

Visto que não foram encontradas diferenças significantes intra-grupo para o MPM, não é possível sugerir que esse processo ocorreu para as mulheres na pós-menopausa, pois fisiologicamente nesta fase a produção desses hormônios chega quase a zero (HURLEY; ROTH, 2000; DELANEY, 2006). De acordo com o estudo de Orsatti et al. (2008), um ano de ausência de menstruação é suficiente para constatar que a mulher está na pós-menopausa e com baixa concentração sérica de hormônios sintetizados pelo hormônio folículo estimulante (FSH), que

estimula os mais importantes hormônios femininos (FSH > 40mIU/mL). Por outro lado, a grande variabilidade existente quanto aos parâmetros de CK pode ter sido responsável pela ausência de resultado significativo intra-grupo para MPM, pois nota-se uma tendência a aumento de CK 72h após as ações excêntricas.

No entanto encontramos diferenças significantes inter-grupo para o TNF- α . Porém, essas diferenças aconteceram desde o momento pré. Assim esses resultados nos levam a crer que o dano muscular induzido pelas ações excêntricas não foi determinante para aumentar ainda mais as concentrações de TNF- α para o MPM, e conseqüentemente aumentar a inflamação crônica, observadas nas mulheres de meia-idade. Resultado semelhante foi observado para IL-6, e também acreditamos que a diferença no momento pré seja devido ao envelhecimento. Sabe-se que o envelhecimento, aumenta as concentrações sistêmicas basais de citocinas pró-inflamatórias, principalmente após a menopausa (BRUUNSGAARD et al., 1999; 2000a; 2000b; HAMADA et al., 2005; PETERSEN; PEDERSEN, 2005; CHUNG et al., 2009; PRESTES et al., 2009; CHEDRAUI et al., 2010). Isso foi demonstrado também pelos nossos achados, uma vez que foram encontradas correlações significantes entre os marcadores inflamatórios e a idade, demonstrando que quanto maior a idade, mais elevado são as concentrações basais de TNF- α (Tabela 3).

Hirose et al. (2004), também não encontraram diferença significativa após a execução de exercícios excêntricos referente a ação pró-inflamatória das citocinas IL-6 e TNF- α em homens não treinados. O que há de comum entre o estudo de Hirose et al (2004) e o presente estudo é o fato de o exercício excêntrico ter sido realizado nos flexores de cotovelo, considerado um grupo muscular pequeno. Talvez esse fato tenha influenciado na resposta das citocinas, visto que elas são dependentes do grupo muscular exercitado (MALM et al., 2000; SUZUKI et al., 2000; CHILDS et al., 2001; PETERSEN et al., 2001; PETERSEN; PEDERSEN, 2005). Além disso, a análise por concentração sérica das citocinas, para refletir a resposta inflamatória após o dano muscular, pode não ser o método mais indicado nesse caso, pois essa resposta inflamatória é localizada e não sistêmica. Ou seja, a resposta inflamatória acontece no local do tecido lesionado, mas a análise sanguínea desse processo pode ser falha visto que a sinalização de células do sistema imune para o local lesionado pode não parecer aumentada de forma significativa quando a análise é realizada por amostras sanguíneas. Por outro lado, quando a análise das citocinas é realizada através de expressão gênica, o processo inflamatório local pode ser observado com

maior propriedade. Dieli-Conwright et al. (2009) em seu estudo analisaram a resposta inflamatória por meio do mRNA das citocinas IL-6, IL-8, IL-15, e TNF- α , em mulheres na pós-menopausa, que não faziam uso de terapia de reposição hormonal, e verificaram aumento significativo destas citocinas após uma sessão de ações excêntricas.

No presente estudo foi observada diferença entre momentos para IL-6 no grupo MJ (Tabela 1). Especificamente a IL-6 pode desenvolver uma atividade metabólica, fornecendo glicose para a célula muscular, influenciando os níveis de glicogênio muscular (FEBBRAIO; PEDERSEN, 2002). Essa citocina pode aumentar a captação de glicose, aumentando a translocação de GLUT4 (CAREY et al., 2006). Nesse sentido, essa relação pode ter sido aumentada após o exercício excêntrico para o grupo MJ. Assim, não podemos afirmar que o aumento da IL-6 após 72h foi decorrente o processo do dano muscular induzido por ações excêntricas. Outro achado interessante no presente estudo refere-se ao fato de que mulheres na pós-menopausa têm menor dor muscular que mulheres jovens (Figura 5). Para tal resultado, é provável que a experiência de vida em relação à dor para mulheres na pós-menopausa, seja um fator determinante na sensação subjetiva de dor avaliada. Podemos confirmar essa hipótese pela correlação negativa, apesar de moderada, entre a idade e a dor 48 e 72h após as ações excêntricas (Tabela 2).

Outros estudos realizados com homens constataram resultados semelhantes, uma vez que homens mais velhos e de meia-idade tiveram menor percepção subjetiva de dor comparado a homens jovens após a execução de ações excêntricas (LAVENDER; NOSAKA, 2006; 2008).

Por outro lado, na busca de maior confiabilidade em relação a avaliação de dor, foi realizado a análise da PGE₂, que tem sido apontado como um marcador importante na hiperalgesia assim como nos demonstra o estudo de Uchida et al. (2009). Teoricamente, sendo um marcador bioquímico, acreditávamos ser a PGE₂ a chave do mecanismo de dor. Essas substâncias aumentariam a sensibilidade dos neurônios aferentes de dor tipo III e IV. Desta forma, qualquer movimento ou palpação externa poderia intensificar os pequenos aumentos em pressão intramuscular (devido ao edema), proporcionando um estímulo mecânico para a hipersensibilidade dos receptores de dor. Portanto, a lenta liberação de PGE₂, associada ao processo de dano muscular, poderia explicar a sensação relacionada à dor muscular tardia (SMITH, 1991).

Entretanto, no presente estudo a relação entre dor e PGE₂ não foi confirmada (Tabela 2). Além disso, não encontramos diferenças significantes intra-grupos PGE₂, assim como os resultados apresentados por Hirose et al. (2004). Esses resultados não nos permitem afirmar que o aumento de PGE₂ na corrente sanguínea induz maior dor muscular, nos levando a acreditar que a PGE₂ talvez não tenha importância significativa para a hiperalgesia, pelo menos quando é executado um protocolo de ações excêntricas com um baixo número de repetições e realizando análise sérica dessas substâncias. É conhecido também que a PGE₂ está ligada ao processo inflamatório, na qual esse processo aumenta com o avançar da idade (CHUNG et al., 2009).

Nesse sentido, corroboramos com o fato de que a inflamação aumenta com a idade, pois encontramos diferenças significantes inter-grupos na concentração sérica de PGE₂ 48 e 72h após as ações excêntricas (Tabela 1). Além disso, esse fato pode ser confirmado no presente estudo, pois encontramos correlação entre idade e PGE₂ (Tabela 2). Chung et al, (2009), demonstrou que o avançar da idade está associado ao aumento do processo inflamatório. E o aumento da inflamação é relacionado com o estresse oxidativo, ligado diretamente ao aumento de prostaglandinas (KIM; YOKOZAWA; CHUNG, 2005).

Nosaka; Newton; Sacco (2002) e Malm et al. (2000), relatam que não necessariamente exista associação entre o dano muscular e dor nem entre dano muscular e inflamação. Isso pode ser verificado no presente estudo, pois não foi estabelecida nenhuma correlação significativa entre marcadores de dor (dor e PGE₂) e dano muscular (CK) (Tabela 2), nem entre marcadores de inflamação (IL-6 e TNF- α) e marcador de dano muscular (CK) (Tabela 3). Contudo, é fato que a dor muscular acontece após uma sessão de exercícios excêntricos, por isso, sugerimos novos estudos que investiguem o processo relacionado a esse mecanismo, principalmente atrelado aos receptores específicos da dor na membrana muscular, realizando exercícios excêntricos em grandes grupos musculares e com um alto volume de exercícios.

No estudo de Uchida et al (2009), os autores investigaram a resposta inflamatória da PGE₂ após exercícios com diferentes intensidades, em um grande grupamento muscular, e observaram que, quanto maior a intensidade do exercício maior a resposta da PGE₂.

No presente estudo encontramos uma diferença significativa quanto à produção de torque excêntrico (que poderia representar a intensidade) entre grupos, na qual o grupo MPM apresentaram menores valores comparado ao grupo MJ. Contudo, já foi demonstrado que o pico de torque excêntrico e o trabalho total parecem não interferir nas modificações dos marcadores

indiretos de dano muscular, uma vez que há grande variabilidade da resposta do dano muscular ao exercício (CHAPMAN et al., 2008). Portanto, acredita-se que a diferença entre grupos quanto ao torque excêntrico no presente estudo não interfira nos resultados dos marcadores indiretos de dano muscular. Além disso, não encontramos nenhuma diferença entre grupos nas variáveis destinadas a demonstrar a magnitude do dano (CIVM, AM, circunferência, dor muscular e atividade da CK).

Em conclusão, os resultados do presente estudo apontam para o fato que mulheres jovens que fazem uso de contraceptivos, não têm menor dano muscular comparado a mulheres na pós-menopausa sem terapia de reposição hormonal. Além disso, o dano muscular não necessariamente está atrelado a dor muscular e ao processo inflamatório, pelo menos quando este é induzido com um baixo número de ações excêntricas em um grupo muscular pequeno.

Referências

ARNETT, M.G., et al. Age-related variations of serum CK and CK MB response in females. *Can J Appl Physiol*, v.25, n.6, Dec, p.419-29. 2000.

BRANCACCIO, P.; MAFFULLI, N.; LIMONGELLI, F.M. Creatine kinase monitoring in sport medicine. *Br Med Bull*, v.81-82, p.209-30. 2007.

BRUUNSGAARD, H., et al. A high plasma concentration of TNF-alpha is associated with dementia in centenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, v.54, n.7, Jul, p.M357-64. 1999.

_____. Ageing, tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and atherosclerosis. *Clin Exp Immunol*, v.121, n.2, Aug, p.255-60. 2000a.

_____. TNF-alpha, leptin, and lymphocyte function in human aging. *Life Sci*, v.67, n.22, Oct 20, p.2721-31. 2000b.

BYRNES, W.C., et al. Delayed onset muscle soreness following repeated bouts of downhill running. *J Appl Physiol*, v.59, n.3, Sep, p.710-5. 1985.

BYRNES, W.C.; CLARKSON, P.M. Delayed onset muscle soreness and training. *Clin Sports Med*, v.5, n.3, Jul, p.605-14. 1986.

CAREY, A.L., et al. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes* 55: 2688-2697, 2006.

CARTER, A.; DOBRIDGE, J.; HACKNEY, A.C. Influence of estrogen on markers of muscle tissue damage following eccentric exercise. *Fiziol Cheloveka*, v.27, n.5, Sep-Oct, p.133-7. 2001.

CHAPMAN, D., et al. Work and peak torque during eccentric exercise do not predict changes in markers of muscle damage. *Br J Sports Med*, v.42, n.7, Jul, p.585-91. 2008.

CHEDRAUI, P., et al. Pro-inflammatory cytokine levels in postmenopausal women with the metabolic syndrome. *Gynecol Endocrinol*, Oct 12. 2010.

CHEUNG, K.; HUME, P.; MAXWELL, L. Delayed onset muscle soreness : treatment strategies and performance factors. *Sports Med*, v.33, n.2, p.145-64. 2003.

CHILDS, A., et al. Supplementation with vitamin C and N-acetyl-cysteine increases oxidative stress in humans after an acute muscle injury induced by eccentric exercise. *Free Radic Biol Med*, v.31, n.6, Sep 15, p.745-53. 2001.

CHUNG, H.Y., et al. Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*, v.8, n.1, Jan, p.18-30. 2009.

CLARKSON, P.M.; TREMBLAY, I. Exercise-induced muscle damage, repair, and adaptation in humans. *J Appl Physiol*, v.65, n.1, Jul, p.1-6. 1988.

CLARKSON, P.M.; HUBAL, M.J. Are women less susceptible to exercise-induced muscle damage? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, v.4, n.6, Nov, p.527-31. 2001.

_____. Exercise-induced muscle damage in humans. *Am J Phys Med Rehabil*, v.81, n.11 Suppl, Nov, p.S52-69. 2002.

CLOSE, G.L., et al. Skeletal muscle damage with exercise and aging. *Sports Med*, v.35, n.5, p.413-27. 2005.

DAVIES, R.C., et al. Eccentric exercise-induced muscle damage dissociates the lactate and gas exchange thresholds. *J Sports Sci*, v.29, n.2, Jan, p.181-9. 2011.

DELANEY, M.F. Strategies for the prevention and treatment of osteoporosis during early postmenopause. *Am J Obstet Gynecol*, v.194, n.2 Suppl, Feb, p.S12-23. 2006.

DIELI-CONWRIGHT, C.M., et al. Hormone therapy attenuates exercise-induced skeletal muscle damage in postmenopausal women. *J Appl Physiol*, v.107, p. 853–858, 2009.

ELLWANGER, R.B.; BRETANO, M.A.; KRUEL, L.F.M. Efeito da utilização de diferentes velocidades do treino de força em marcadores indiretos de lesão muscular. *Rev bras Educ Fís Esp*, v.21, n.4, p.259-270. 2007.

FEBBRAIO, M.A., PEDERSEN, B.K. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *Faseb J* v.16, p.1335-1347. 2002.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de Fisiologia Médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 11ª Edição, 2010. 973 p.

HAMADA, K., et al. Senescence of human skeletal muscle impairs the local inflammatory cytokine response to acute eccentric exercise. *Faseb J*, v.19, n.2, Feb, p.264-6. 2005.

HIROSE, L., et al. Changes in inflammatory mediators following eccentric exercise of the elbow flexors. *Exerc Immunol Rev*, v.10, p.75-90. 2004.

HURLEY, B.F.; ROTH, S.M. Strength training in the elderly: effects on risk factors for age-related diseases. *Sports Med*, v.30, n.4, Oct, p.249-68. 2000.

KENDALL, B.; ESTON, R. Exercise-induced muscle damage and the potential protective role of estrogen. *Sports Med*, v.32, n.2, p.103-23. 2002.

KIM, Y.J.; YOKOZAWA, T.; CHUNG, H.Y. Effects of energy restriction and fish oil supplementation on renal guanidino levels and antioxidant defences in aged lupus-prone B/W mice. *Br J Nutr*, v.93, n.6, Jun, p.835-44. 2005.

LAVENDER, A.P.; NOSAKA, K. Comparison between old and young men for changes in makers of muscle damage following voluntary eccentric exercise of the elbow flexors. *Appl Physiol Nutr Metab*, v.31, n.3, Jun, p.218-25. 2006.

_____. Changes in markers of muscle damage of middle-aged and young men following eccentric exercise of the elbow flexors. *J Sci Med Sport*, v.11, n.2, Apr, p.124-31. 2008.

MALM, C., et al. Immunological changes in human skeletal muscle and blood after eccentric exercise and multiple biopsies. *J Physiol*, v.529 Pt 1, Nov 15, p.243-62. 2000.

NOSAKA, K.; NEWTON, M.; SACCO, P. Delayed-onset muscle soreness does not reflect the magnitude of eccentric exercise-induced muscle damage. *Scand J Med Sci Sports*, v.12, n.6, Dec, p.337-46. 2002.

ORSATTI, F.L., et al. Plasma hormones, muscle mass and strength in resistance-trained postmenopausal women. *Maturitas*, v.59, n.4, Apr 20, p.394-404. 2008.

OSTROWSKI, K., et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol*, v.515 (Pt 1), Feb 15, p.287-91. 1999.

PEDERSEN, B.K.; STEENBERG, A.; SCHJERLING, P. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *J Physiol*, v.536, n.Pt 2, Oct 15, p.329-37. 2001.

PETERSEN, A.M.; PEDERSEN, B.K. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*, v.98, n.4, Apr, p.1154-62. 2005.

PETERSEN, E.W., et al. Effect of vitamin supplementation on cytokine response and on muscle damage after strenuous exercise. *Am J Physiol Cell Physiol*, v.280, n.6, Jun, p.C1570-5. 2001.

PRESTES, J., et al. Effects of resistance training on resistin, leptin, cytokines, and muscle force in elderly post-menopausal women. *J Sports Sci*, v.27, n.14, Dec, p. 1607–1615. 2009.

SMITH, L.L. Acute inflammation: the underlying mechanism in delayed onset muscle soreness? *Med Sci Sports Exerc*, v.23, n.5, May, p.542-51. 1991.

STUPKA, N., et al. Gender differences in muscle inflammation after eccentric exercise. *J Appl Physiol*, v.89, n.6, Dec, p.2325-32. 2000.

SUZUKI, K., et al. Circulating cytokines and hormones with immunosuppressive but neutrophil-priming potentials rise after endurance exercise in humans. *Eur J Appl Physiol*, v.81, n.4, Mar, p.281-7. 2000.

TAAFFE, D.R., et al. The effect of hormone replacement therapy and/or exercise on skeletal muscle attenuation in postmenopausal women: a yearlong intervention. *Clin Physiol Funct Imaging*, v.25, n.5, Sep, p.297-304. 2005.

THOMPSON, H.S.; SCORDILIS, S.P.; SOUZA, M.J. Serum creatine kinase activity varies with ovulatory status in regularly exercising, premenopausal women. *Horm Res*, v.65, n.3, p.151-8. 2006.

TIIDUS, P.M. Influence of estrogen on skeletal muscle damage, inflammation, and repair. *Exerc Sport Sci Rev*, v.31, n.1, Jan, p.40-4. 2003.

UCHIDA, M.C., et al. Effect of bench press exercise intensity on muscle soreness and inflammatory mediators. *J Sports Sci*, v.27, n.5, Mar, p.499-507. 2009.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os resultados apresentados nesta pesquisa, pode-se apontar algumas considerações importantes frente aos problemas levantados, bem como:

Mulheres na pós-menopausa não são mais susceptíveis ao dano muscular que mulheres jovens;

Mulheres na pós-menopausa têm menor percepção de dor muscular que mulheres jovens;

Mulheres jovens, desabitadas ao exercício com ações excêntricas, mesmo na fase de alta produção de estrogênio, sofrem alterações nos marcadores de dano muscular;

Na população avaliada, parece que o aumento da percepção de dor não está ligado ao dano muscular.

7 REFERÊNCIAS

AHMADI, S. et al. Electromyographic activity of the biceps brachii after exercise-induced muscle damage. *J Sports Sci Med*, v. 6, p. 461-470, 2007.

ALDRIGHI, J.M.; ALDRIGHI, C.M.S.; ALDRIGHI, A.P.S. Alterações sistêmicas do climatério. *Rev Bras Med*, v.15, n.1, p.21, 2002.

ARMSTRONG, R.B. Mechanisms of exercise-induced delayed onset muscular soreness: a brief review. *Med Sci Sports Exerc*, v. 16, n. 6, p. 529-538, 1984.

BARROSO, R.; TRICOLI, V.; UGRINOWITSCH, C. Adaptações neurais e morfológicas ao treinamento de força com ações excêntricas. *Rev Bras Cien Mov*, v. 13, n. 2, p. 111-122, 2005.

BERNE, R. M.; LEVY, M.N. The molecular basis of contraction (Ch 12). In: _____. (Eds.). *Principles of physiology*. New York: Mosby, 1996. p. 177-195.

BONEBERG, E.M.; HARTUNG, T. Molecular aspects of anti-inflammatory action of G-CSF. *Inflamm. Res*. 51: 119-128, 2002.

BOWERS, E.J.; MORGAN, D. L.; PROSKE, U. Damage to the human quadriceps muscle from eccentric exercise and the training effect. *J Sport Sci*, v. 22, n. 11/12, p.1005-1014, 2004.

BROOKS, S.V.; FAULKNER, J.A. Contraction-induced injury: recovery of skeletal muscles in young and old mice. *Am J Physiol*, 258:C436—42, 1990.

BROOKS, S.V; FAULKNER, J.A. The magnitude of the initial injury induced by stretches of maximally activated muscle fibres of mice and rats increases in old age. *J Physiol*, v.497, n. 2, p.573-780, 1996.

BONGANHA, V. Efeitos do treinamento com pesos sobre a densidade mineral óssea, força muscular e variáveis funcionais na menopausa 2009. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Educação Física, área de atividade Física Adaptação e Saúde). Faculdade de Educação Física-UNICAMP.

BROWN, S.J.; CHILD, S. H.; DONNELLY, A. E. Exercise-induced skeletal muscle damage and adaptations following repeated bouts of eccentric muscle contractions. *Sport Exerc Sci*, v.15, n. 2, p. 215-222, 1997.

CAREY, A.L., et al. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes* 55: 2688-2697, 2006.

CARTER, A.; DOBRIDGE, J.; HACKNEY, A.C. Influence of estrogen on markers of muscle tissue damage following eccentric exercise. *Fiziol Cheloveka*, v.27, n. 5, p.133-137, 2001.

CHAPMAN, D.W. et al. Effect of slow-velocity lengthening contractions on muscle damage induced by fast-velocity lengthening contractions. *J. Strength Cond Res*, v.25, n.1, Jan, p.211-9. 2011.

CHAPMAN, D.W. et al. Greater muscle damage induced by fast versus slow velocity eccentric exercise. *Int J Sports Med*, v. 27, n. 8, p. 591–598, 2006.

CHAPMAN, D.W. et al. Effect of lengthening contraction velocity on muscle damage of the elbow flexors. *Med Sci Sports Exerc*, v. 40, n. 5, p. 926-933, 2008. doi:10.1249/MSS.0b013e318168c82d. PMID:18408604.

CHARKOUDIAN N.; JOHNSON, J.M. Female reproductive hormones and thermoregulatory control of skin blood flow. *Exerc Sport Sci. Ver*, v.18, n.3, p.108-112, 2000.

CHAVES, C.P.G.; SIMÃO, R.; ARAÚJO, C.G.S. Ausência de variação da flexibilidade durante o ciclo menstrual em universitárias. *Rev Bras Med Esporte*, v.8, n.6, p.212-218, 2002.

CHEN, T.C. Effects of a second bout of maximal eccentric exercise on muscle damage and electromyographic activity. *Eur J Appl Physiol*, v. 89, n. 2, p. 115-121, 2003.

CHEN, T.C. et al. Muscle damage responses of the elbow flexors to four maximal eccentric exercise bouts performed every 4 weeks. *Eur J Appl Physiol*, v. 106, n. 2, p. 267-275, 2009.

CHEUNG, K.; HUME, P.A.; MAXWELL, L. Delayed onset muscle soreness treatment strategies and performance factors. *Sports Med*, v. 33, n. 2, p. 145-164, 2003.

CHILD, R.B; SAXTON, J.M; DONNELLY, A.E. Comparison of eccentric knee extensor muscle actions at two muscle lengths on indices of damage and angle-specific force production in humans. *J Sports Sci*, v. 16, n. 4, p. 301-8, 1998.

CLARKSON, P.M. et al. Muscle soreness and serum creatine kinase activity following isometric, eccentric, and concentric exercise. *Int J Sports Med*, v. 7, n. 3, p. 152-5, 1986.

CLARKSON, P.M.; DEDRICK, M.E. Exercise-induced muscle damage, repair and adaptation in old and young subjects. *J Gerontol*, v.3, n. 4, p. 91-6, 1988.

CLARKSON, P.M.; TREMBLAY, I. 1988. Exercise-induced muscle damage, repair, and adaptation in humans. *J. Appl. Physiol.* 65(1): 1–6. PMID:3403453.

CLARKSON, P.M.; HUBAL, M.J. Are women less susceptible to exercise-induced muscle damage? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, v. 4, n. 6, p. 527-531, 2001.

CLARKSON, P.M.; HUBAL, M.J. Exercise-induced muscle damage in humans. *Am J Phys Rehabil*, v. 81, suppl, p. S52-S69, 2002.

CLOSE, G. L. et al. Skeletal muscle damage with exercise and aging. *Sports Med*, v. 35, n. 5, p. 413-427, 2005.

CONNOLLY, D.A.J.; SAYERS, S.P.; MCHUGH, MP. Treatment and Prevention of Delayed Onset muscle soreness. *J Strength Cond Res*, v.17, n. 1, p. 197-208, 2003.

CRUZAT, V.F. et al. Current aspects about oxidative stress, physical exercise and supplementation. *Rev Bras Med Esp*, v. 13, n. 5, p. 336-342, 2007.

DANTAS, A.P.V. Ações cardiovasculares dos hormônios sexuais femininos. *Hipertensão*, v. 8, n. 3, p. 86-90, 2005.

DAVIES, R.C et al. Eccentric exercise induced muscle damage dissociates the lactate and gas exchange thresholds. *J Sports Sci*, v.29, n. 2, p.181-189, 2011.

DE LORENZI, D.R.S. et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade no climatério. *Rev Bras Ginecol Obstet*. v.27. n.8, p.479-484, 2005.

DEDRICK, M.E.; CLARKSON, P.M. The effects of eccentric exercise on motor performance in young and older women. *Eur J Appl Physiol*, v. 60, n. 3, p. 183-186, 1990.

DELANEY, M. F. Strategies for the prevention and treatment of osteoporosis during early postmenopause. *Am J Obst Gynecol*, v. 194, n. S2, p. S12-S23, 2006.

DOP BÄR, P.R. et al. Muscle damage induced by exercise: nature, prevention and repair. In: SALMON, S. (Ed.). *Muscle damage*. Oxford: Oxford University Press, 1997. p. 1–27.

ELLWANGER, R.B. et al. Efeito da utilização de diferentes velocidades do treino de força em marcadores indiretos de lesão muscular. *Rev Bras Educ Fis Esp*, v. 21, n. 4, p. 259-270, 2007.

ENOKA, R. Eccentric contractions require unique activation strategies by the nervous system. *J Appl Physiol*, v. 81, n. 6, p. 2339-2346, 1996.

FAULKNER, J.A.; BROOKS, S.V.; OPITECK, J.A. Injury to skeletal muscle fibers during contractions: Conditions of occurrence and prevention. *Phys Ther*, v. 73, n. 12, p. 911–921, 1993.

FOSCHINI, D.; PRESTES, J.; CHARRO, M.A. Relação entre exercício físico, dano muscular e dor muscular de início tardio. *Rev Bras Cin Desemp Hum*, v. 9, n. 1, p. 101-106, 2007.

FROST, R.A.; NYSTROM, G.J.; LANG, C.H. Tumor necrosis factor-alpha decreases insulin-like growth factor-I messenger ribonucleic acid expression in C2C12 myoblasts via a Jun N-terminal kinase pathway. *Endocrinology*, v. 144, n. 5, p. 1770-1779, 2003.

GRUYS, E. et al. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci*, v. 6B, n. 11, p. 1045-1056, 2005.

GULICK, D.T.; KIMURA, I.F. Delayed onset muscle soreness: what is it and how do we treat it? *J Sport Rehab*, v. 5, p. 234-243, 1996.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. *Tratado de fisiologia médica*. 11^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 973 p.

HAWKE, T.J.; GARRY, D.J. Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. *Appl Physiol*, v. 91, n. 2, p. 534–551, 2001.

HUIJING, P.A. Mechanical muscle models. In: KOMI, P. V. (Ed.). *The Encyclopedia of Sports Medicine III: strength and power in sports*. Oxford: Blackwell Scientific, 1992. p. 130-150.

HURLEY, B.F.; ROTH, S.M. Strength training in the elderly: effects on risk factors for age-related diseases. *Sports Med.*, v.30, n.4, p.249-268, 2000.

JAMI, L. Golgi tendon organs in mammalian skeletal muscle: functional properties and central actions. *Physiol Rev*, n. 72, p. 623-666, 1992.

JANSSEN, I.; HEYMSFIELD, S.B.; ROSS R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J. Am. Geriatr. Soc.*, v.50, n.5, p.889-896, 2002.

JONES, D.A.; NEWHAM, D.J.; TORGAN, C. Mechanical influences on long-lasting human muscle fatigue and delayed-onset pain. *J Physiol* 1989; 412:415–27

KEAST, D.; CAMERON, K.; MORTON, A.R. Exercise and the immune response. *Sports Med* 5: 248-267, 1988.

KENDALL, B.; ESTON, R. Exercise-induced muscle damage and the potential protective role of estrogen. *Sports Med*, v. 32, n. 2, p. 103-123, 2002.

KNIFIS, F.W. et al. Características antropométricas e sua relação com microlesões induzidas pelo exercício. *BRJB*, v. 2, n. 2, p. 122-131, 2008.

LAVENDER, A.P.; NOSAKA, K. Changes in fluctuation of isometric force following eccentric and concentric exercise of the elbow flexors. *Eur J Appl Physiol*, v. 96, p. 235-240, 2006.

LAVENDER, A.P.; NOSAKA, K. Comparison between old and young men for changes in makers of muscle damage following voluntary eccentric exercise of the elbow flexors. *Appl. Physiol. Nutr. Metab*, v. 31, n. 3, p. 218-225, 2006.

LAVENDER, A. P.; NOSAKA, K. Changes in markers of muscle damage of middle-aged and young men following eccentric exercise of the elbow flexors. *Med Sci Sports Exerc*, v. 11, n. 2, p. 124-131, 2008.

LIEBER, R.; FRIDEN, J. Selective damage to fast glycolytic muscle fibres with eccentric contraction of the rabbit tibialis anterior. *Acta Physiol Scand*, v. 133, p. 587-588, 1988.

LIEBER, R.; FRIDEN, J. Mechanisms of muscle injury after eccentric contraction. *J Sci Med Sport*, v. 2, n. 3, p. 153-165, 1999.

LINDSTEDT, S.L.; LASTAYO, P.C.; REICH, T.E. When active muscles lengthen: properties and consequences of eccentric contractions. *News Physiol Sci*, v. 16, p. 256-261, 2001.

LIU, J.F. et al. Blood lipid peroxides and muscle damage increased following intensive resistance training of female weightlifters. *Annals NY Acad Sci*, v. 1042, p. 255-261, 2005.

MALM, C. Exercise Immunology: A skeletal perspective. *Exerc. Immunol. Rev.* 8: 116-167, 2002.

MAMERI-FILHO, J. et al. Efeitos da associação estro-androgênica em mulheres na pós-menopausa. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, v.27, n.3, p.118-24, 2005.

McCarthy DA e Dale MM (1988). The leucocytosis of exercise. A review and model. *Sports Med* 6: 333-363.

MCHUGH, M. et al. The role of passive stiffness in symptoms of exercise-induced muscle damage. *Am J Sports Med*, v. 27, p. 5, p. 94-99, 1999.

MCHUGH, M. Recent advances in the understanding of the repeated bout effect: the protective effect against muscle damage from a single bout of eccentric exercise. *Scand J Med Sci Sports*, v. 13, n. 2, p. 88-97, 2003.

MOLDOVEANU, A. I.; SHEPHARD, R. J.; SHEK, P. N. The cytokine response to physical activity and training. *Sports Med*, v.31, n.2, p. 115-144, 2001.

NEWHAM, D.J.; MILLS, K. R; EDWARDS, R. H. T. Large delayed plasma creatine kinase changes after stepping exercise. *Muscle Nerve*, v. 6, n. 5, p. 380-5, 1983.

NEWHAM, D.J et al. Muscle fatigue and pain after eccentric contractions at long and short length. *Clin Sci*. 1988; 74(5):553-7.

NOSAKA, K.; SAKAMOTO, K. Effect of elbow joint angle on the magnitude of muscle damage to the elbow flexors. *Med Sci Sports Exerc*, v.33, n. 1, p. 22-29, 2001.

NOSAKA, K.; SAKAMOTO, K.; NEWTON, M.; SACCO P. How long does the protective effect on eccentric exercise-induced muscle damage last? *Med Sci Sports Exerc*, v. 33, n. 9, p. 1490-5, 2001.

NOSAKA, K.; NEWTON, M.; SACCO, P. Muscle damage and soreness after endurance exercise of the elbow flexors. *Med Sci Sports Exerc*, v. 34, n. 6, p. 920–927, 2002a.

NOSAKA, K; NEWTON, M.; SACCO, P. Delayed-onset muscle soreness does not reflect the magnitude of eccentric exercise induced muscle damage. *Scand J Med Sci Sports*, v. 12, n. 6, p. 337-346, 2002b.

NOSAKA, K.; LAVENDER, A.; NEWTON, M.; SACCO, P. Muscle damage in resistance training. *Int. J. Sport Health Sci*, v.1, n.1, p. 1-8, 2003.

NOSAKA, K. et al. Partial protection against muscle damage by eccentric actions at short muscle lengths. *Med Sci Sports Exerc*, v. 37, p.746-753, 2005.

OSTROWSKI, K. et al. Pro-and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol*, v. 515, n. 1, p. 287-291, 1999.

PADDON-JONES, D. et al. Adaptation to chronic eccentric exercise in humans: the influence of contraction velocity. *Eur J Appl Physiol*, v. 85, n. 5, p. 466-471, 2001.

PADDON-JONES, D. et al. Differential expression of muscle damage in humans following acute fast and slow velocity eccentric exercise. *J Sci Med Sport*, v. 8, n. 3, p. 255-63, 2005.

PEAKE, J.M. et al. Exercise-induced Muscle Damage, Plasma Cytokines, and Markers of Neutrophil Activation. *Med Sci Sports Exer*, v. 37, n. 5, p. 737-745, 2005.

PEAKE, J.; NOSAKA, K.; SUZUKI, K. Characterization of inflammatory responses to eccentric exercise in humans. *Exerc Immunol Rev*. 2005; 11:64-85.

PEDERSEN, B. K. Exercise and cytokines. *Immunol Cell Biol.*, v. 78, p.532-535, 2000.

PEDERSEN, B.K. et al. Exercise and cytokines with particular focus on muscle-derived IL-6. *Exerc. Immunol. Rev.* v.7, p. 18-31, 2001.

PEDERSEN, M. et al. Circulating levels of TNF-alpha and IL-6-relation to truncal fat mass and muscle mass in healthy elderly individuals and in patients with type-2 diabetes. *Mech Ageing Dev*, v. 124, n. 4, p. 495-502, 2003.

PETERSEN, A. M. W.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*, v. 98, p. 1154-1162, 2005.

PLOUTZ-SNYDER LL et al. Resistance training reduces susceptibility to eccentric exercise-induced muscle dysfunction in older women. *J Gerontol*, v. 56, n.9, p.384-90, 2002.

PROSKE, U.; MORGAN, D. L. Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications: topical Review. *J Physiol*, v. 537, n. 2, p. 333-345, 2001.

PYNE, D.B. Regulation of neutrophil function during exercise. *Sports Med*, v. 17, n. 4, p. 245-58, 1994.

PYNE, DB et al. Exercise and the neutrophil oxidative burst: biological and experimental variability. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, v. 74, n. 6, p. 564-71, 1996.

RADER, E.R.; FAULKNER, J.A. Recovery from contraction-induced injury is impaired in weight-bearing muscles of old mice. *J Appl Physiol*, v. 100, n. 2, p. 656-61, 2006.

RINARD, J. et al. Response of males and females to high-force eccentric exercise. *J Sports Sci*, v. 18, n. 4, p. 229-36, 2000.

ROTH, S.M.; MARTEL, G.F.; ROGERS, M.A. Muscle biopsy and muscle fiber hypercontraction: a brief review. *Eur J Appl Physiol*, v. 83, n. 4/5, p. 239-245, 2000.

SAFRAN, M.R.; SEABER, A.V.; GARRETT, J.W.E. Warm-up and muscular injury prevention, an update. *Sports Med*, v. 8, n. 4, p. 239-249, 1989.

SAYERS, S.P.; CLARKSON, P.M. Force recovery after eccentric exercise in males and females. *Eur J Appl Physiol*, v. 84, n. 1-2, p. 122-6, 2001.

SHEPSTONE, T.N. et al. Short-term high- vs. lowvelocity isokinetic lengthening training results in greater hypertrophy of the elbow flexors in young men. *J Appl Physiol*, v. 98, n.5, p. 1768-1776, 2005.

SILVA, F.O.C. Treinamento físico, processo inflamatório e adaptação. 2009. Tese de doutorado (Doutorado em biologia funcional e molecular, na área de bioquímica). Instituto de Biologia, UNICAMP, 2009.

SMITH, L.L. Acute inflammation: the underlying mechanism in delayed onset muscle soreness? *Med Sci Sports Exerc*, v. 23, n. 5, p. 542-551, 1991.

SMITH, L.L. et al. Cytokines and cell adhesion molecules associated with high-intensity eccentric exercise. *Eur J Appl Physiol*, v. 82, n. 1-2, p. 61-67, 2000.

STERNFELD, B. et al. Menopause, physical activity, and body composition/fat distribution in midlife women. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v.37, n.7, p.1195-1202, 2005.

STUPKA, N. et al. Gender differences in muscle inflammation after eccentric exercise. *J Appl Physiol* 2000; 89:2325-32.

SUZUKI, K.S. et al. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. Cytokine kinetics. *Exerc. Immunol.Rev.* 8: 6-48, 2002.

TAAFFE, D.R. et al. The effect of hormone replacement therapy and/or exercise on skeletal muscle attenuation in postmenopausal women: a yearlong intervention. *Clin Physiol Funct Imaging* 25: 297-304, 2005.

TEAGUE, B.N.; SCHWANE, J.A. Effect of intermittent eccentric contractions on symptoms of muscle microinjury. *Med Sci Sports Exerc*, v. 27, n. 10, p. 1378-84, 1995.

TEE, J.C.; BOSCH, A.N.; LAMBERT, M.I. Metabolic consequences of exercise-induced muscle damage. *Sports Med*, v. 37, n.10, p. 827-836, 2007.

TIDBALL, J.G. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, v. 288, p.345-353, 2005.

TOIGO, M.; BOUTELLIER, U. New fundamental resistance exercise determinants of molecular and cellular muscle adaptations. *Eur J Appl Physiol*, v. 97, n. 6, p. 643-663, 2006.

TRICOLI, V. Mecanismos envolvidos na etiologia da dor muscular tardia. *Rev Bras Cien Mov* v. 9, n. 2, p. 39-44, 2001.

VIERCK, J. et al. Satellite cell regulation following myotrauma caused by resistance exercise. *Cell Biol Int*, v. 24, n. 5, p. 263-272, 2000.

WILLIAMSON, D.L.; KIMBALL, S.R.; JEFFERSON, L.S. Acute treatment with TNF-alpha attenuates insulin-stimulated protein synthesis in cultures of C2C12 myotubes through a MEK1-sensitive mechanism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v. 289, p. E95-E104, 2005.

APÊNDICES

APÊNDICE A: Termo de Consentimento Formal Livre e Esclarecido.

TERMO DE CONSENTIMENTO FORMAL LIVRE E ESCLARECIDO (TCFLE)

CONSENTIMENTO FORMAL DAS VOLUNTÁRIOS QUE PARTICIPARÃO DO PROJETO DE PESQUISA " Efeitos de diferentes velocidades de movimento sobre indicadores dano muscular: comparação entre mulheres jovens e de meia-idade".

RESPONSÁVEL PELO PROJETO: Profa. Dra. Vera Aparecida Madruga

Mestrando: Miguel Soares Conceição

LOCAL DO DESENVOLVIMENTO DO PROJETO: Faculdade de Educação Física (UNICAMP)

Eu, _____, _____ anos de idade, RG _____, residente à Rua (Av.) _____, prontuário do HC _____, voluntariamente concordo em participar do projeto de pesquisa acima mencionado, que será detalhado a seguir.

É de meu conhecimento que este projeto será desenvolvido em caráter de pesquisa científica e objetiva verificar os efeitos da aplicação de diferentes velocidades de movimento de ações excêntricas sobre o dano muscular gerado em flexores de cotovelo. Estou ciente, de que, antes do início do experimento, serei submetida a uma avaliação clínica e diagnóstica, que constará de uma anamnese, exames clínicos e físicos, a serem realizados no Laboratório de Fisiologia do Exercício (FISEX) da Faculdade de Educação Física (FEF) da UNICAMP em parceria com o HC/UNICAMP. Estas avaliações servirão para a identificação de eventual manifestação que contra indique a minha participação no programa.

Após a avaliação clínica, serei submetida a uma série de testes funcionais não invasivos no FISEX/FEF, que são: 1) Avaliações Cardiovasculares, 2) Avaliação da Força Muscular isométrica máxima 3) Avaliação bioquímica do sangue 4) Avaliação da amplitude de movimento dos flexores do cotovelo 5) Avaliação da circunferência do braço 6) Avaliação da dor muscular de início tardio. Estou ciente de que estes testes funcionais serão realizados nas fases pré e após o programa, o que despenderá uma certa quantidade de horas.

Com referência ao protocolo de ações excêntricas máximas, este será realizado em quatro sessões e irão acontecer com 24 horas de intervalo entre elas, totalizando um tempo de aproximadamente 72 horas para as voluntárias. Tal protocolo consiste na realização de seis séries de cinco repetições máximas de ações excêntricas. Esse protocolo foi construído embasado em estudos anteriores da literatura mundial. Todo procedimento do estudo será realizado nas dependências da FEF/UNICAMP, sendo devidamente orientado, tanto em relação aos benefícios como em relação aos sinais, sintomas e manifestações de intolerância ao esforço que poderei ou não apresentar.

Estou ciente ainda, de que, as informações obtidas durante as avaliações laboratoriais e sessões de exercícios do programa de treinamento serão mantidas em sigilo e não poderão ser consultadas por pessoas leigas, sem a minha devida autorização do responsável pela pesquisa. As informações assim obtidas poderão ser usadas para fins de pesquisa científica, desde que a minha privacidade seja sempre resguardada.

Li e entendi as informações precedentes, sendo que eu e os responsáveis pelo projeto já discutimos todos os riscos e benefícios decorrentes deste, onde as dúvidas futuras que possam vir a ocorrer poderão ser prontamente esclarecidas, bem como o acompanhamento dos resultados obtidos durante a coleta de dados. Também estou consciente de que esse projeto não envolve nenhum tipo de custo financeiro para a voluntária e que a participação nele não é passível contribuição em dinheiro ou qualquer outro tipo de beneficiamento.

Comprometo-me, na medida das minhas possibilidades, prosseguir com o programa até a sua finalização, e colaborar para um bom desempenho do trabalho científico dos responsáveis por este projeto.

Campinas, ____ de _____ de 2010.

Sra. voluntária

Mestrando Miguel Soares Conceição
Faculdade de Educação Física
Laboratório de Fisiologia do Exercício
Telefone para contato: 3527493
conceicao.miguel0106@gmail.com

Profa. Dra. Vera Aparecida Madruga
Faculdade de Educação Física
Laboratório de Fisiologia do Exercício
madruga@fef.unicamp.br

Comitê de ética em pesquisa
FCM - Universidade Estadual de Campinas
Telefone para contato: 35218936



APÊNDICE B: Ficha de ANAMNESE para mulheres jovens.
Laboratório de Fisiologia do Exercício – FISEX - Faculdade de Educação Física
Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, Brasil
Av Érico Veríssimo, 701 CEP: 13083-851 - Caixa Postal 6134
Tel. 55 19 3521-6625 / 3521-7493
EMAIL. labfisex@fef.unicamp.br



ANAMNESE GRUPO MULHERES JOVENS (18 A 30)

NOME. _____
FONE . _____ E-MAIL. _____
IDADE. _____

1. Pratica atividade física regularmente? Se sim, qual? Quantas vezes na semana?
2. Faz uso de pílula anticoncepcional?
3. Qual foi o primeiro dia do seu ciclo menstrual? (1º dia= 1º dia de menstruação)
4. Possui alguma doença crônico-degenerativa? (Hipertensão, Diabetes, Doenças Cardiovasculares, Doenças respiratórias crônicas (Asma), Insuficiência Renal Crônica, Câncer, Obesidade, Doenças crônicas osteo-articulares).
5. Faz uso regular de outros medicamentos?
6. Já teve alguma alteração em exames de eletrocardiograma?
7. Já foi orientada a ter acompanhamento médico cardiologista?

Data: ____/____/____

Visto: _____

APÊNDICE C: Ficha de ANAMNESE para mulheres na pós-menopausa.

Laboratório de Fisiologia do Exercício – FISEX - Faculdade de Educação Física
Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, Brasil
Av Érico Veríssimo, 701 CEP: 13083-851 - Caixa Postal 6134
Tel. 55 19 3521-6625 / 3521-7493
EMAIL. labfisex@fef.unicamp.br

**ANAMNESE GRUPO MULHERES PÓS-MENOPAUSA (45 A 60)**

NOME. _____
FONE . _____ E-MAIL. _____
IDADE. _____

1. Pratica atividade física regularmente? Se sim, qual? Quantas vezes na semana?
2. Faz uso de terapia de reposição hormonal?
3. Tem ausência de menstruação a mais de 12 meses?
4. Possui alguma doença crônico-degenerativa? (Hipertensão, Diabetes, Doenças Cardiovasculares, Doenças respiratórias crônicas (Asma), Insuficiência Renal Crônica, Câncer, Obesidade, Doenças crônicas osteo-articulares).
5. Faz uso regular de outros medicamentos?
6. Já teve alguma alteração em exames de eletrocardiograma?
7. Já foi orientada a ter acompanhamento médico cardiologista?

Data: ____/____/____

Visto: _____

ANEXOS

ANEXO A: Parecer do comitê de Ética em Pesquisa.



CEP, 25/05/10.
(PARECER CEP: Nº 248/2004)

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

PARECER

I - IDENTIFICAÇÃO:

~~PROJETO: “EFEITOS DO TREINAMENTO COM PESOS ASSOCIADO AO TREINAMENTO AERÓBIO SOBRE AS VARIÁVEIS MORFOLÓGICAS, FUNCIONAIS E CARDIORESPIRATÓRIAS EM MULHERES MENOPAUSADAS SAUDÁVEIS”.~~

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Vera Aparecida Madruga

II - PARECER DO CEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprovou o adendo que inclui o projeto “EFEITOS DE DIFERENTES VELOCIDADES DE MOVIMENTO SOBRE INDICADORES DANO MUSCULAR: COMPARAÇÃO ENTRE MULHERES JOVENS E DE MEIA-IDADE”, com finalidade de mestrado do aluno Miguel Soares Conceição, sob orientação da Profa. Dra. Vera Aparecida Madruga, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

III – DATA DA REUNIÃO.

Homologado na V Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 25 de maio de 2010.

Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187