

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE BIOLOGIA



FERNANDO OLIVEIRA CATANHO DA SILVA

“TREINAMENTO FÍSICO, PROCESSO INFLAMATÓRIO E ADAPTAÇÃO”

Este exemplar corresponde à redação final
da tese defendida pelo(a) candidato (a)
Fernando Oliveira Catanho da Silva
[assinatura]
Aprovada pela Comissão Julgadora.

Tese apresentada ao Instituto de Biologia para obtenção do Título de Doutor em Biologia Funcional e Molecular, na área de Bioquímica.

Orientadora: Profa. Dra. Denise Vaz de Macedo

Campinas, 2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE BIOLOGIA – UNICAMP

C28t	<p>Catanho da Silva, Fernando Oliveira Treinamento físico, processo inflamatório e adaptação / Fernando Oliveira Catanho da Silva. – Campinas, SP: [s.n.], 2009.</p> <p>Orientadora: Denise Vaz de Macedo. Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia.</p> <p>1. Treinamento físico. 2. Processo inflamatório. 3. Adaptação. 4. Overtraining. 5. Citocinas. I. Macedo, Denise Vaz de Macedo. II. Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia. III. Título.</p>
	(scs/lib)

Título em inglês: Physical training, inflammatory process and adaptive condition.

Palavras-chave em inglês: Physical training; Inflammatory process; Adaptive condition; Overtraining; Cytokines.

Área de concentração: Bioquímica.

Titulação: Doutor em Biologia Funcional e Molecular.

Banca examinadora: Denise Vaz de Macedo, Bayardo Baptista Torres, Dora Maria Grassie-Kassisse, Mauro Walter Vaisberg, Cláudio César Zoppi.

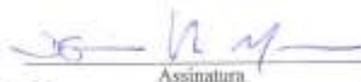
Data da defesa: 19/02/2009.

Programa de Pós-Graduação: Biologia Funcional e Molecular.

Campinas, 19 de Fevereiro de 2009

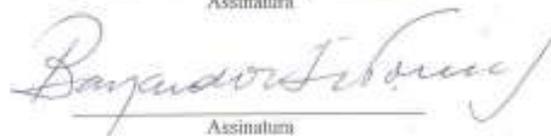
BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Denise Vaz de Macedo (Orientadora)
IB – UNICAMP



Assinatura

Prof. Dr. Bayardo Baptista Torres
IQ – USP



Assinatura

Profa. Dra. Dora Maria Grassi-Kassisse
IB – UNICAMP



Assinatura

Prof. Dr. Mauro Walter Vaisberg
EPM – UNIFESP



Assinatura

Prof. Dr. Cláudio César Zoppi
IB – UNICAMP



Assinatura

Profa. Dra. Eneida de Paula
IB – UNICAMP

Assinatura

Prof. Dr. Francesco Langone
IB – UNICAMP

Assinatura

Prof. Dr. Sérgio Eduardo de Andrade Perez
UFSCAR

Assinatura

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	5
DEDICATÓRIA	7
LISTA DE ABREVIATURAS	8
RESUMO GERAL	10
<i>ABSTRACT</i>	11
CAPÍTULO 1	12
Roteiro de Estudo	47
CAPÍTULO 2	52
ATIVIDADES COMPLEMENTARES	90
Artigos Publicados	90
Comunicações em Congressos	90
Atividades Didáticas	92
ANEXO I	93

AGRADECIMENTOS

À **DEUS**, pela valiosa missão que me designara.

À **FAMÍLIA**, pelo apoio incondicional e proximidade espiritual. Por todo suporte nas minhas escolhas profissionais. Em especial à minha **MÃE**, a pessoa mais incrivelmente amorosa, solidária, companheira e batalhadora que conheço! Ao meu irmão, fiel escudeiro e homem de coração generoso, sempre semeando o bem. Um belo exemplo de conduta! Ao meu pai, por todo amor, apoio e compreensão! À vó Luiza, amável e generosa como poucos e peça fundamental em nosso lar. Ao tio José Luiz (Jedi) pelos eternos ensinamentos e solidariedade constante!

Aos demais componentes das famílias **OLIVEIRA** e **CATANHO DA SILVA**, pelo suporte e carinho que nos fazem mover adiante.

Aos **AMIGOS**, pela presença, solidariedade, troca de experiências e muito aprendizado nas molduras da missão terrena. Sem fazer menção particular, até para não cometer nenhuma injustiça, professo minha sincera gratidão a **TODOS** pela contribuição na minha evolução pessoal e profissional. Obrigado parceiros-boleiros!

Aos **COMPONENTES DA BANCA** deste trabalho, pela solicitude e generosidade em contribuir para seu enriquecimento. Componentes que marcam, com suas respectivas competências, este passo tão rico em minha vida acadêmica e profissional. Bayardo, Dora, Cláudio e Mauro, **MUITO OBRIGADO!**

À **PROFESSORA DENISE**, como já dito em outra passagem, pela contribuição inestimável na realização de um sonho. Sonho este que perdura e se concretiza há alguns anos e que espero (e desejo) continuar realizando ainda por muitos e muitos! Professo minha sincera gratidão pelo apoio e oportunidades concedidas, contribuindo de sobremaneira na minha construção profissional e pessoal! Desejo-te prosperidade!

Aos **PROFESSORES** que fomentaram, em comunhão, a realização deste trabalho e desta trajetória. Em especial aos professores René Brenzikofer, Armindo Antônio Alves, Lúcia Pereira da Silva, Bayardo Baptista Torres, Cláudio César Zoppi, Joaquim Maria Ferreira Antunes-Neto, Leonardo Reis da Silveira, Francesco Langone, Eneida de Paula, Mauro Walter Vaisberg, Dora Maria Grassi-Kassisse, Dagmar Machado e Lauro Tatsuo Kubota, Renata Kelly Mendes.

À **UNICAMP e ao LABEX**, por toda estrutura concedida para minha formação. Em especial ao “bom e velho” *bandejão* (Restaurante Universitário), por nutrir as idéias e nosso convívio.

À **FAPESP**, por apoiar financeiramente este trabalho, uma parte do todo.

Ao **MUNDO PRÁTICO e AO UNIVERSO DA SALA DE AULA**, por possibilitar constantemente o surgimento das dúvidas, das problemáticas e das infinitas possibilidades.

À **SAÚDE**, para o cumprimento da missão até então.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à valiosa **FAMÍLIA**, aos queridos **AMIGOS**, aos exemplares **MESTRES** e aos intrigantes **ALUNOS**.

*“A dúvida é a escola da verdade.”
(Francis Bacon)*

LISTA DE ABREVIATURAS

AU	Ácido Úrico
BCAA	Aminoácidos de Cadeia Ramificada
Ca⁺²	Íon Cálcio
Células NK	Células <i>Natural Killer</i>
CK	Creatina Quinase
CO	Grupo Controle
Cu⁺²	Íon Cobre
EDTA/K₃	Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético (<i>Ethylenediamine TetraAcetic Acid</i>)
ELISA	Método ELISA (<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>)
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
Fe²⁺	Íon Ferro
FOR	Grupo <i>Overreaching</i> Funcional
FRAP	Capacidade Antioxidante Total (<i>Ferric Reducing Ability of Plasma</i>)
GB	Músculo Gastrocnêmio Branco
GLN	Glutamina
GLU	Glutamato
GLUT-4	Transportador de Glicose (musculatura esquelética)
GSH	Glutathiona Reduzida
GTD	Gastrocnêmio Direito
GTE	Gastrocnêmio Esquerdo
GV	Músculo Gastrocnêmio Vermelho
Hb	Hemoglobina
HCT	Interleucina 10
IL-10	Hematócrito
IL-13	Interleucina 13
IL-15	Interleucina 15
IL-1ra	Receptor Antagonista de Interleucina 1
IL-1β	Interleucina-1-beta
IL-4	Interleucina 4
IL-5	Interleucina 5

IL-6	Interleucina 6
IL-15	Interleucina 15
IL-6R	Receptor de Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
KOH	Hidróxido de Potássio
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
NFKβ	Fator Nuclear Kappa-Beta
NFOR	Grupo <i>Overreaching</i> Não-Funcional
OT	<i>Overtraining</i>
OTS	Síndrome do <i>Overtraining</i>
PBS	Tampão Fosfato
PCA	Ácido Perclórico
PCR	Proteína C-reativa
RBC	Número total de hemácias
Receptores TL	Receptores <i>Toll-Like</i>
RNA_m	RNA mensageiro
ST	Sangue Total
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral-Alfa
Tr	Grupo Treinado
WBC	Leucócitos totais
TGF-β	Fator de crescimento “transformador”

RESUMO GERAL

O exercício físico é um conhecido indutor agudo de traumas sobre as estruturas biológicas como músculos esqueléticos, articulações, ossos e demais tecidos. O treinamento físico, de maneira crônica e respeitando a relação estímulo-recuperação pode levar a uma seqüência coerente de traumas e conseqüentemente à adaptação (*Overreaching* Funcional – *FOR*). Por outro lado, desequilíbrios persistentes na relação estímulo-recuperação podem levar a condições não-adaptativas refletidas em perda de *performance* e sintomatologia variada (*Overreaching Não-Funcional* – *NFOR* e *Síndrome do Overtraining* – *OTS*). Existe na literatura a proposta do envolvimento de marcadores antiinflamatórios e pró-inflamatórios na diferenciação entre esses dois estados. O objetivo central do presente trabalho foi investigar a relação entre treinamento físico e os estados *FOR* e *NFOR* através da análise de *performance* e de marcadores séricos e teciduais imunológicos, bioquímicos e hematológicos em ratos submetidos a um protocolo de indução ao *overtraining* desenvolvido recentemente em nosso laboratório. O presente trabalho está dividido em dois capítulos escritos na forma de artigos científicos. O capítulo 1 consiste em um artigo de revisão da literatura sobre processo inflamatório e treinamento físico. Anexo ao artigo segue o roteiro de estudos que será utilizado como ferramenta didática em sala de aula quando da discussão do processo inflamatório desencadeado pelo exercício e treinamento físico. No capítulo 2 apresentamos os dados de *performance* e as concentrações hepática e muscular das citocinas Fator de Necrose Tumoral ($TNF\alpha$), Interleucina 1 ($IL-1\beta$), Interleucina 6 ($IL-6$) e Interleucina 10 ($IL-10$); concentração muscular dos aminoácidos Glutamina (Gln) e Glutamato (Glu); concentração sérica de Proteína C-reativa (PCR), Albumina, Ácido Úrico (AU), *FRAP* (*Ferric Reducing Ability of Plasma*), Creatina Quinase (CK), Uréia, Proteínas Totais e Creatinina, além do hemograma completo de ratos alimentados *ad libitum* e submetidos a um protocolo controlado de treinamento em esteira, contendo um período de desequilíbrio entre o estímulo do exercício e o tempo de recuperação entre os estímulos. O protocolo teve a duração de 11 semanas, sendo: treinos 1x/dia da 1ª a 8ª semana, treinos 2x/dia na 9ª semana, treinos 3x/dia na 10ª semana e treinos 4x/dia na 11ª semana. A *performance* e os biomarcadores foram analisados após a 9ª semana e após a 11ª semana. Os animais sacrificados após a 9ª semana constituíram o grupo treinado (Tr). Os animais do grupo controle (CO) também foram sacrificados na 9ª semana. Os resultados mostraram que a *performance* da maioria dos ratos melhorou significativamente ($p<0,05$) após a 11ª semana em relação ao grupo Tr, sendo estes caracterizados como grupo FOR. Corroborando com o dado de *performance* o grupo FOR mostrou um maior padrão antiinflamatório muscular ($\uparrow[IL6]$ e $\downarrow[TNF\alpha$ e $IL-1\beta]$), antiinflamatório sérico ($\downarrow[PCR]$) e antioxidante sérico ($\uparrow[AU$ e $FRAP]$) ($p<0,05$). Ao mesmo tempo apresentou um maior padrão pró-inflamatório no fígado ($\uparrow[TNF\alpha$ e $IL-1\beta]$) ($p<0,05$). Exibiu ainda tendência de queda ($p>0,05$) da concentração sérica da CK e dos leucócitos, assim como dos componentes de sua contagem diferencial (neutrófilos, linfócitos e bastonetes) e queda ($p<0,05$) na razão Gln/Glu em relação ao grupo Tr. O grupo FOR apresentou também queda ($p<0,05$) do número de hemáceas e do hematócrito. Os resultados apresentados sugerem que os ratos do grupo FOR apresentavam-se mais adaptados que os ratos dos grupos CO e Tr, exibindo um padrão antiinflamatório sérico e muscular além de adaptação antioxidante sérica.

Palavras-chave: Processo Inflamatório, Treinamento Físico, Adaptação, Citocinas, *Overtraining*.

ABSTRACT

Physical exercise can cause trauma to biological structures as skeletal muscle, joints, bone and several other tissues. Training in a chronic way and considering training-recovery relationship can lead to a coherent sequence of trauma and consequently to organic adaptive condition (Functional Overreaching – FOR). On the other hand an imbalance between training-recovery can lead to organic non-adaptive condition, directed by performance decrease and several other symptoms (Non-Functional Overreaching – NFOR and/or Overtraining Syndrome – OTS). Literature suggested that anti and pro-inflammatory markers are involved in the differentiation of these states. Our main goal was to investigate the relationship among exercise training, FOR and NFOR through performance added to serum and tissue immunologic, biochemical and hematological biomarkers in rats submitted to an overtraining inducing protocol recently developed in our laboratory. This work was divided in two chapters written as scientific articles. Chapter 1 consists in literature data review about inflammatory process and exercise training. A study guidebook follows this review to be used as a teaching tool to discuss the relationship between inflammatory process and exercise training. Chapter 2 presents data as performance added to muscle and hepatic cytokines concentration: Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF α), Interleukin 1-Beta (IL-1 β), Interleukin 6 (IL-6) and Interleukin 10 (IL-10); muscle aminoacids concentration: Glutamine (Gln) and Glutamate (Glu); serum concentration of C-reactive Protein (CRP), Albumin, Uric Acid (UA), Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP), Creatine Kinase (CK), Urea, Total Proteins, Creatinine and hemogram from rats submitted to a treadmill training protocol containing an imbalance between exercise and rest. Protocol consisted in 11 weeks training 1x/day from week 1 to week 8; training 2x/day at week 9; training 3x/day at week 10; training 4x/day at week 11. Performance and biomarkers were analyzed after week 9 and week 11. The rats sacrificed at 9th week constituted trained group (Tr). The control group (CO) was also sacrificed at 9th week. Results showed that performance of mostly rats were significantly increased after 11th week ($p < 0,05$) and then characterized group FOR. The FOR group showed a greater anti-inflammatory pattern in muscle (\uparrow [IL6] and \downarrow [TNF α and IL-1 β]) and serum (\downarrow [CRP]) beyond a greater serum antioxidant status (\uparrow [UA and FRAP]) ($p < 0,05$). The liver analysis showed a greater pro-inflammatory status (\uparrow [TNF α and IL-1 β]) ($p < 0,05$). There was a decrease tendency in CK serum concentration and WBC total and relative count (neutrophils, lymphocytes, band cells) added to a decrease ($p < 0,05$) in Gln/Glu ratio when compared to Tr group. There was also a decrease in RBC and HCT at FOR ($p < 0,05$) in relation to Tr group. We concluded that rats from FOR group were more adapted than CO and Tr rats, exhibiting muscle and serum antiinflammatory and antioxidant pattern.

Key-words: Inflammatory Process, Physical Training, Adaptive Condition, Cytokines, *Overtraining*.

CAPÍTULO 1 – ARTIGO DE REVISÃO.

Este artigo está submetido à Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano. Foi desenvolvido propositadamente em português juntamente com o roteiro de estudos que o acompanha com o objetivo de instrumentar o material pedagógico aplicado nos Cursos de Especialização ministrados pelo Laboratório de Bioquímica do Exercício (LABEX/UNICAMP), do qual participo há 5 anos.

Artigo de Revisão

EXERCÍCIO FÍSICO, PROCESSO INFLAMATÓRIO E ADAPTAÇÃO: UMA VISÃO GERAL

PHYSICAL EXERCISE, INFLAMMATORY PROCESS AND ADAPTIVE CONDITION: AN OVERVIEW

PROCESSO INFLAMATÓRIO E ADAPTAÇÃO AO EXERCÍCIO (título resumido)

Fernando Oliveira Catanho da Silva¹ e Denise Vaz de Macedo¹

¹Laboratório de Bioquímica do Exercício (LABEX) – Instituto de Biologia, Departamento de Bioquímica, UNICAMP, Campinas, São Paulo, Brasil.

Fernando Oliveira Catanho da Silva

Laboratório de Bioquímica do Exercício (LABEX), Instituto de Biologia, Departamento de Bioquímica, UNICAMP, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Caixa Postal: 6109, CEP: 13083-970, Fone: 55 19 3521-6145, Fax: 55 19 3521-6129, Campinas, São Paulo, Brasil.

labex@unicamp.br

Suporte Financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)

EXERCÍCIO FÍSICO, PROCESSO INFLAMATÓRIO E ADAPTAÇÃO: UMA VISÃO GERAL

RESUMO

O exercício físico induz a ativação do processo inflamatório, resposta fisiológica integrante do sistema imune, para promover o reparo e remodelamento tecidual após o trauma. Essa ativação é local e sistêmica, valendo-se para isso de diversas células e componentes secretados. O objetivo é restabelecer a homeostase orgânica após uma única sessão ou após diversas sessões de exercícios. A resposta de fase aguda, através de ações integradas entre leucócitos ativados, citocinas, proteínas de fase aguda, hormônios e outras moléculas sinalizadoras controla tanto a resposta a uma sessão de exercícios como direciona as adaptações decorrentes do treinamento. Nessa revisão apresentamos um panorama do processo inflamatório frente ao estímulo do exercício e dados da literatura sobre marcadores referentes a este processo em resposta a diferentes protocolos experimentais. Os dados apontam respostas distintas em relação aos efeitos agudos e crônicos dos exercícios sobre o processo inflamatório. De forma geral o exercício físico agudo induz um estado pró-inflamatório, representado por leucocitose transitória, em decorrência especialmente da neutrofilia, monocitose e linfocitose (especialmente através das células *Natural Killer*), seguida de supressão parcial da imunidade celular. Também têm sido observados aumentos nas concentrações séricas da enzima creatina quinase, proteína C-reativa e moléculas de adesão celular, além da secreção de cortisol e citocinas. Já o treinamento físico pode induzir um quadro antiinflamatório local e sistêmico. Esse *status* antiinflamatório viabilizaria adaptação dos diversos tecidos e protegeria o organismo contra o desenvolvimento de patologias inflamatórias crônicas e também dos efeitos do *overreaching* não-funcional, quando parece prevalecer um estado pró-inflamatório e pró-oxidante crônico e sistêmico.

Palavras-chave: *Exercício Físico; Processo Inflamatório; Adaptação; Overtraining; Citocinas.*

PHYSICAL EXERCISE, INFLAMMATORY SYSTEM AND ADAPTIVE CONDITION: AN OVERVIEW

ABSTRACT

Physical exercise induces inflammatory process activation, physiological response that is part of immune system activity, to promote tissue remodeling after exercise overload. This activation is local and systemic, organized by several cells and secreted compounds. The goal is to reestablish organic homeostasis after a single bout of exercise or after several exercise sessions. Acute phase response occurs through integrated actions among activated leukocytes, cytokines, acute phase proteins, hormones and other signaling molecules to control and address both the response to an exercise session and the current adaptations to training. This review presents a picture of inflammatory process related to exercise and literature data about markers of this process in response to different experimental protocols. Data point different responses in relation to acute and chronic effects of exercises on inflammatory process. In general acute exercise seems to lead to a pro-inflammatory status through leukocytosis (neutrophilia, monocytosis and lymphocytosis) followed by partial cellular immunosuppressive state, together to increased serum creatine kinase enzyme concentration, C-reactive protein and cell adhesion molecules concentration added to cortisol and cytokines secretion. In a chronic way exercise training seems to lead to an antiinflammatory status that would promote tissue adaptive condition and would protect organism against development of chronic inflammatory diseases and also against effects of non-functional overreaching, where seems to prevail a systemic and chronic pro-inflammatory and pro-oxidant state.

Key-words: *Physical Exercise; Inflammatory Process; Adaptive Condition; Overtraining; Cytokines.*

Introdução

O processo inflamatório ou inflamação caracteriza-se como uma resposta de defesa do organismo frente a um agente agressor, cujo objetivo é promover a cura/reparo. A magnitude desse processo é regulada por fatores pró e antiinflamatórios. A inflamação é considerada um processo altamente benéfico e necessário quando relacionada ao treinamento físico sistematizado, uma vez que em conjunto com a ação de hormônios e outras moléculas sinalizadoras é responsável pelo reparo e regeneração das estruturas danificadas¹.

Microtraumas e Adaptação

O princípio da sobrecarga é um dos princípios do treinamento necessários para a melhora do desempenho físico. Pressupõe que devem ser aplicadas progressivas sobrecargas de esforço durante as sessões de treino, a fim de provocar um distúrbio da homeostasia celular e a conseqüente resposta a esse estresse. Esses diferentes estímulos podem ser manipulados através das seguintes variáveis: carga, duração, pausa entre estímulos, ação muscular, velocidade de execução do movimento, frequência dos exercícios/semana, número de exercícios/sessão, amplitude dos movimentos e combinação dos exercícios na sessão².

A aplicação de sobrecarga provoca micro-traumas de graus variados no sistema muscular esquelético, tecido conectivo e articulações. Esses microtraumas são considerados como danos temporários e reparáveis, porque resultam em uma resposta inflamatória aguda, orquestrada dentre outros por neutrófilos e macrófagos³. Ou seja, os

microtraumas desencadeiam a ativação da inflamação, que exerce a função de limpeza, reparo e desenvolvimento dos tecidos danificados³.

Os microtraumas são dependentes da intensidade do esforço e incluem ruptura da matriz extracelular, lâmina basal e do sarcolema. Podem resultar na liberação para a corrente sanguínea de proteínas intracelulares como a mioglobina, lactato desidrogenase, aspartato aminotransferase e creatina quinase (CK)^{4,5}. Podem ainda causar danos ao material contrátil e às proteínas do citoesqueleto, juntamente com uma desorganização na estrutura miofibrilar, rompimento, alargamento ou prolongamento da linha Z com subsequente comprometimento da ancoragem dos filamentos finos e ligação das fibras adjacentes⁵.

Quando é respeitado o tempo de descanso necessário para a recuperação dos efeitos agudos do esforço físico ocorre adaptação positiva do músculo-esquelético, no sentido de um remodelamento morfológico e metabólico das miofibrilas⁶. O processo adaptativo envolve a ativação de vias de sinalização intracelulares e subsequente ativação gênica que pode resultar em alterações na massa muscular, nas propriedades contráteis e nas respostas metabólicas⁷. Essa sinalização protéica é dependente da especificidade dos exercícios empregados e se reflete no aumento de rendimento em capacidades biomotoras diversas².

Microtraumas e Resposta Inflamatória

O mecanismo de reparo do dano é altamente sincronizado, e pode ser dividido basicamente em três fases: uma fase degenerativa, seguida de uma fase regenerativa e uma terceira de remodelamento do tecido danificado⁸. Constitui um quadro complexo, no qual as células inflamatórias promovem tanto dano quanto regeneração. Isso é feito através da

ação combinada de espécies reativas de O₂ (EROs), antioxidantes enzimáticos e de baixo peso molecular, fatores de crescimento, hormônios e citocinas, que mantêm um equilíbrio entre atividades pró e antioxidantes e pró e antiinflamatórias^{9,10}.

A primeira fase do reparo é disparada pela ruptura do sarcolema, favorecendo a liberação de aminas vasoativas, como a histamina, pelos mastócitos e células inflamatórias. Esses peptídeos provocam vasodilatação e aumento na permeabilidade do endotélio vascular. O aumento na permeabilidade vascular viabiliza o influxo de células inflamatórias para o local lesionado^{6,9}.

Os neutrófilos são a primeira sub-população de leucócitos a aparecer¹⁰ apresentando um pico após 60 minutos de exercício físico que pode perdurar por até 5 dias. Nestas circunstâncias há também um aumento na exportação dos neutrófilos da medula óssea para a corrente sanguínea, mediado pela ação do cortisol¹⁰.

A principal função dos neutrófilos é a remoção, por fagocitose, dos elementos indesejáveis relacionados à lesão tecidual. Essa ação é tida como ponto de partida para as respostas subseqüentes de reparo e crescimento tecidual¹⁰. Para isso os neutrófilos ativados liberam proteases lisossomais que degradam as proteínas locais. Formam também EROs como resultado da ação da enzima NADPH oxidase, através de um processo conhecido como *burst* respiratório e também pela ativação da enzima mieloperoxidase¹⁰. A resposta mediada pelos neutrófilos deve ser aguda e muito 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 EROs¹⁰.

Os monócitos formam a segunda sub-população de leucócitos a aparecer no local danificado. Quando essas células saem da circulação e migram para os tecidos passam a

ser chamados de macrófagos¹⁰. Recentemente surgiram evidências de que a função dos macrófagos que invadem precocemente o local lesionado (entre 24-48h) é diferente daqueles que aparecem mais tardiamente (entre 48-96h). Esses últimos teriam um papel mais ativo no reparo muscular enquanto que os primeiros teriam como principal função a remoção do tecido danificado¹¹.

De fato, estudos *in vitro* e *in vivo* confirmaram que os macrófagos exercem uma função importante no reparo e crescimento do tecido lesado, provavelmente pela secreção de moléculas pró-regenerativas. Dentre essas se destacam alguns hormônios, como o fator de crescimento semelhante à insulina e algumas citocinas reguladoras do crescimento celular, como o fator de crescimento dos fibroblastos, e o TGF- β ¹². Essas citocinas atuam no recrutamento e ativação dos fibroblastos, que secretam moléculas de colágeno, contribuindo para a regeneração tecidual. Além disso, sinalizam a ativação, proliferação e diferenciação de células-satélite musculares, importantes para a reestruturação tecidual¹². Os macrófagos secretam ainda diversas outras moléculas, como quimiocinas e prostaglandinas, além de EROs¹⁰.

Já os linfócitos são importantes principalmente no pós-exercício, quando respondem de uma forma bifásica. Exibem aumento durante e imediatamente após o esforço, especialmente das células *Natural Killer* (NK), seguido de queda que pode perdurar até 6 horas (principalmente dos linfócitos T e das células NK) com perda da capacidade funcional. Tais alterações podem levar a um quadro de imunossupressão transitória⁹. Essa imunossupressão vem sendo investigada principalmente em relação à maior susceptibilidade às infecções do trato respiratório superior em atletas, como efeito agudo do exercício exaustivo e prolongado¹³.

Esta imunossupressão aguda também pode estar associada à diminuição na atividade de neutrófilos e monócitos, com menor secreção de citocinas, *burst* respiratório atenuado, menor capacidade quimiotática dos neutrófilos e menor expressão dos receptores *Toll-like* (*TL*) pelos monócitos, responsáveis pelo reconhecimento de tecidos danificados no organismo^{9,13,14}. O cortisol parece sinalizar esse ambiente imunossupressor, conhecido na literatura como “janela aberta”¹⁵ e relacionado à maior possibilidade de instalação de quadros infecciosos no pós-exercício^{9,13}.

Resposta de Fase Aguda

Um ponto importante a ser considerado em relação ao processo inflamatório é que a resposta local descrita acima normalmente é acompanhada por uma resposta sistêmica, chamada de resposta de fase aguda¹⁶. O objetivo dessa resposta é ajustar a homeostasia para o reparo tissular. Assim, dentro de poucas horas após a ativação da inflamação localizada, o organismo pode apresentar uma variedade de alterações sistêmicas fisiológicas e comportamentais (conhecida também como *Sickness Behavior*), dependentes principalmente da intensidade e duração do estímulo estressor¹⁶. Algumas delas estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Principais alterações orgânicas que podem ocorrer durante a resposta de fase aguda.

Adaptado de Ceciliane et al. (2002)¹⁷; PFA=Proteínas de Fase Aguda; ACTH=Hormônio Adrenocorticotrófico; GH=Hormônio do Crescimento.

ALTERAÇÕES	RESPOSTAS BIOLÓGICAS
BIOQUÍMICAS	<p>Aumento do catabolismo protéico Aumento da lipogênese hepática Aumento da lipólise no tecido adiposo Aumento da gliconeogênese Queda na [Zinco] e [Ferro] no plasma Aumento da [citocinas] no plasma Aumento da síntese hepática das PFA Aumento da síntese de fatores quimiotáticos</p>
FISIOLÓGICAS	<p>Febre Aumento da secreção de ACTH, cortisol, glucagon, catecolaminas, GH Alteração na hematopoiese Desenvolvimento de quadro anêmico Leucocitose</p>
COMPORTAMENTAIS	<p>Sonolência Perda de apetite</p>

Uma das respostas mais importantes e estudadas da fase aguda envolve o aumento na síntese hepática com conseqüente aumento na corrente sanguínea das chamadas proteínas de fase aguda⁶. Dentre elas destacam-se a proteína-C-reativa (PCR), α 1-glicoproteína ácida, amilóide sérico-A, haptoglobina, fibrinogênio, transferrina e ceruloplasmina^{16,18}. Em contrapartida, existem algumas proteínas que tem sua concentração diminuída na fase aguda, sendo chamadas de proteínas de fase aguda negativas. Dentre elas destaca-se a albumina¹⁶.

Os estudos classificam, em seres humanos, as proteínas de fase aguda positivas segundo seu potencial de aumento na corrente sanguínea durante a fase aguda (Tabela 2), ou ainda segundo as proteínas sinalizadoras de sua síntese hepática dentro dessa fase (Tabela 3).

Tabela 2. Classificação das proteínas de fase aguda baseada na magnitude de aumento dentro da resposta de fase aguda. *Adaptado de Heinrich et al., 1990¹⁹; Ceciliane et al., 2002¹⁷.*

CLASSIFICAÇÃO	EXEMPLOS
PFA que aumentam 50% sua concentração	Ceruloplasmina
PFA que aumentam sua concentração de 2 a 3x	Fibrinogênio α 1-Glicoproteína ácida Haptoglobina
PFA que aumentam sua concentração centenas de vezes	Proteína C-reativa Amilóide sérica A

Tabela 3. Classificação das proteínas de fase aguda baseada nas proteínas que induzem sua síntese. *Adaptado de Heinrich et al., 1990¹⁹; Baumann & Gauldie, 1994²⁰; Moshage, 1997¹⁸.*

CLASSIFICAÇÃO	EXEMPLOS
TIPO I (IL1β, TNF α)	Amilóide sérica A Proteína C-reativa Haptoglobina α 1-Glicoproteína ácida
TIPO II (IL6)	Fibrinogênio α 1-Antiquimiotripsina α 1-Antitripsina α 2-Macroglobulina

As proteínas de fase aguda positivas ajudam a conter a amplificação potencialmente letal da inflamação de formas variadas: pela ativação do sistema de complemento, opsonização, remoção de microorganismos e metabólitos celulares, remodelação celular e controle da expressão gênica, controle anti-trombótico e da hemostasia, controle do *burst* respiratório desencadeado pelas células inflamatórias,

controle da ação de enzimas proteolíticas e da ativação da inflamação local; além disso, seqüestram íons reativos (Fe^{+2} , Cu^{+}) e EROs^{16,18}, modulando, dessa forma, a resposta inflamatória. Como exemplo, o aumento da concentração plasmática de transferrina teria a função de contenção dos danos secundários àqueles gerados pela lesão tecidual, via diminuição na concentração plasmática do íon Ferro, que pode participar da geração de oxidantes celulares potentes¹⁶.

Já em relação à albumina, a diminuição de sua concentração no plasma parece ocorrer devido a uma inibição hepática da expressão de seu RNAm, mediada por outras proteínas relacionadas à inflamação, como a IL-6, ou ainda devido à necessidade do fígado em aumentar a síntese das proteínas de fase aguda positivas, necessitando para isso de uma maior disponibilidade de aminoácidos, obtidos pela maior degradação da própria albumina²¹. Além disso, uma maior permeabilidade vascular durante a ativação do processo inflamatório poderia desencadear um maior efluxo de albumina do plasma para o interstício celular, ocasionando a queda de sua concentração plasmática, caracterizando o quadro de edema tecidual, uma característica peculiar da resposta inflamatória²¹. Junto destas proteínas de fase aguda, outros compostos que têm suas concentrações plasmáticas diminuídas durante a fase aguda são os minerais zinco e cálcio¹⁶.

Controle da resposta inflamatória

Um grupo de glicoproteínas coletivamente chamadas de citocinas são as responsáveis pela coordenação, amplificação e regulação da magnitude e duração dos eventos inflamatórios e, conseqüentemente, de seus efeitos^{3,22}. As citocinas são produzidas e liberadas principalmente pelas células do sistema imune, além da musculatura ativa e por

uma variedade de tecidos como tecido adiposo e células endoteliais²³. As citocinas podem ter atividade pró-inflamatória (IL-1 β , TNF- α , IL-6), antiinflamatória (IL-6, IL-10 e IL-1ra) e ainda moduladora da inflamação (IL-6), regulando, além da inflamação, a ativação de vias energéticas para suporte do processo²³.

As citocinas são as responsáveis pela comunicação inter-células, inter-órgãos e inter-sistemas²². Permitem que diferentes sistemas orgânicos sejam informados do trauma em um tecido específico. Viabilizam o influxo de neutrófilos, monócitos, linfócitos e outras células que participam da limpeza e regeneração tissular sinalizando indiretamente o aumento na permeabilidade dos vasos sanguíneos e, conseqüentemente, um incremento na transição de fluidos e proteínas para o espaço extracelular²².

O microtrauma induzido no tecido muscular pelo exercício físico consegue ativar, através da ação das citocinas, outros tecidos como cérebro, fígado, rins, endotélio, células imunes e sistema endócrino, em especial o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e hipotálamo-hipófise-gônadas, para promover a ação integrada necessária para a cura/reparo da lesão³. O equilíbrio entre as ações pró-inflamatórias e antiinflamatórias das diferentes citocinas contribui para a regeneração completa do tecido danificado^{3,6}.

Citocinas pró-inflamatórias

As principais citocinas pró-inflamatórias são a interleucina-1 β (IL-1 β) e o Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α). São consideradas “citocinas-alarme”³, pois são estimuladas por eventos diretamente relacionados à lesão tecidual, como por exemplo, alguns mediadores químicos intramusculares como a histamina, bradicinina, prostaglandinas, leucotrienos e EROs^{3,6}.

A IL-1 β e o TNF- α são produzidas por monócitos, macrófagos, neutrófilos, células endoteliais, células musculares lisas e esqueléticas. Possuem a função de favorecer uma maior migração dos próprios monócitos e neutrófilos para o local da inflamação²². Essa sinalização é reforçada pela indução na secreção de citocinas quimiotáticas, como a interleucina 8 (IL-8) e moléculas de adesão celular, que favorecem a adesão e posterior infiltração das células inflamatórias no tecido danificado^{3,22}.

A IL-1 β e TNF- α também possuem receptores no hipotálamo. Essa interação provoca aumento na síntese de prostaglandinas, que promovem a febre. Podem ainda induzir alterações no comportamento como redução do apetite e da sede, queda da libido, depressão e alterações de humor⁶. Além disso, IL-1 β e TNF- α induzem ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e núcleo simpático, que resultam em concentrações elevadas de cortisol e catecolaminas no plasma, os hormônios do estresse³. Esse quadro fisiológico desencadeado por estas citocinas é conhecido como *Sickness Behavior*²².

As citocinas IL-1 β e TNF- α possuem também receptores no fígado, cuja ligação sinaliza a síntese de algumas proteínas de fase aguda³ (Tabela 3). Essas citocinas sinalizam ainda aumento na produção de Interleucina 6 (IL-6) por monócitos, macrófagos, células endoteliais, células epiteliais, fibroblastos e células musculares esqueléticas²², podendo ainda sinalizar, quando produzidas em altas quantidades, proteólise do tecido muscular esquelético e inibição das vias de anabolismo²⁴.

Citocinas antiinflamatórias

A atividade reguladora do processo inflamatório da IL-6 vem sendo considerada na literatura como o principal agente regulador da resposta de fase aguda no exercício físico.

A IL-6 já foi chamada de fator exercício ou miocina junto das citocinas IL-8 e IL-15²³. Essa citocina é produzida em larga escala pelo músculo-esquelético, pelos leucócitos e células endoteliais, via sinalização das citocinas pró-inflamatórias e das EROs, sendo sua secreção relacionada à intensidade, duração e quantidade de massa muscular envolvida no exercício físico²³.

As ações antiinflamatórias da IL-6 são diversificadas, incluindo efeitos inibitórios sobre a produção e secreção principalmente de TNF- α , estímulo da síntese das citocinas antiinflamatórias receptor antagonista de IL-1 (IL-1ra) e Interleucina 10 (IL-10) e estímulo da liberação de receptores solúveis para TNF- α ^{22,23}.

Dentre algumas funções específicas desempenhadas pelas citocinas IL-1ra e IL-10 estão o bloqueio na apresentação de antígenos pelos macrófagos, a inibição na produção de IL-1 β , IL6, TNF- α e quimiocinas pelos macrófagos e linfócitos e, conseqüentemente, a finalização da resposta inflamatória^{22,23}.

A síntese hepática das proteínas de fase aguda também é controlada pela IL-6¹⁶. Possui também receptores hipotalâmicos que ativam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e o aumento na secreção de cortisol pelo córtex da adrenal³.

A IL-6 ativa a glicogenólise hepática²³ e a lipólise no tecido adiposo, via ativação da proteína quinase dependente de AMP (AMPK), junto da taxa de oxidação dos ácidos graxos, de forma a fornecer energia para os processos de reparo e síntese tecidual²³. A IL-6 controla a condição de estresse oxidativo no tecido danificado, via indução na expressão de proteínas de choque térmico tanto no músculo-esquelético quanto nas células imunes²⁵. Regula também a migração das células-satélite, a fim de promover a hipertrofia do tecido

muscular²⁶. Por fim, a IL-6 junto da IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, parece dirigir o padrão da resposta inflamatória para a produção de anticorpos e ativação dos eosinófilos²⁷.

Glicocorticóides: cortisol e corticosterona

Os glicocorticóides, dentre eles o cortisol (em humanos) e a corticosterona (em ratos), secretados pelo córtex da glândula adrenal também possuem função antiinflamatória quando em concentrações fisiológicas. Suas ações contrapõem as ações pró-inflamatórias sinalizadas pelas citocinas IL-1 β e TNF- α . O cortisol está envolvido na regulação da expressão de moléculas de adesão endoteliais, controlando dessa forma a migração de fagócitos para o tecido lesado. Isso evita a potencialização do dano muscular em função, por exemplo, de um *burst* respiratório acentuado²⁸.

O cortisol possui a capacidade de estabilizar as membranas lisossomais, inibindo a liberação de enzimas proteolíticas sinalizadoras da inflamação tecidual. Pode também diminuir a permeabilidade dos capilares, reduzindo o efeito do edema tecidual²⁸.

Os glicocorticóides induzem aumento na exportação do aminoácido glutamina pela musculatura através do estímulo na atividade da enzima Glutamina Sintetase e expressão do RNAm desta enzima²⁹. A glutamina é o principal substrato energético dos leucócitos. Dessa forma, os glicocorticóides, quando secretados em maior quantidade durante o exercício físico, suprimem a ativação linfocitária, especialmente os linfócitos T, contribuindo para o quadro de imunossupressão pós-exercício; ao mesmo tempo suprimem a febre, via redução na secreção de IL-1 β pelas células do sistema imune²⁸. Outra ação é induzir proteólise muscular, a fim de disponibilizar uma grande quantidade de aminoácidos livres para a síntese de proteínas de fase aguda no fígado.

Dessa forma, os glicocorticóides, em concentrações fisiológicas, favorecem certa supressão da imunidade, refletida aqui no controle da inflamação, caracterizando-se como um evento orgânico pró-adaptativo.

Marcadores do processo inflamatório na resposta aguda e adaptação crônica ao exercício físico

A Tabela 4 apresenta uma revisão da literatura sobre estudos que utilizam marcadores de inflamação tais como citocinas, leucócitos, moléculas de adesão celular, cortisol, concentração sérica da CK e proteínas de fase aguda no contexto da resposta aguda a uma sessão de esforço físico exaustiva. Note que os protocolos utilizados, a intensidade empregada, os tempos de coleta após esforço físico são variados entre os estudos.

Tabela 4. Caracterização da resposta inflamatória aguda ao exercício físico.

MARCADORES	AMOSTRA	TIPO DE EXERCÍCIO	MOMENTOS DE COLETA	RESULTADOS	DISCUSSÃO	REF
citocinas	H (n=8); S	meia-maratona	pré, pós e 24h pós-esforço	↑ [RNAm IL1-ra]	↑ status pró-inflamatório e pró-oxidante pós-esforço	30
citocinas, WBC	H (n=10); S	meia-maratona	pré, pós, 3h e 24h pós-esforço	momentos pós-esforço: ↑ [IL8, TNF, MPO, CK]	↑ status pró-inflamatório e lesivo pós-esforço no ME	31
HSP, WBC, IL8, CK	H (n=24); WBC e S	meia-maratona	pré, pós, 3h e 24h pós-esforço	momentos pós-esforço: ↑ [HSP] WBC; [IL8, CK, MPO] S	↑ controle inflamatório e antioxidante pós-esforço	32
WBC	H (n=30); S	maratona e meia-maratona	pré e pós-esforço	pós-esforço: ↓ geração ERO por NEUT, MON	↓ poder oxidante dos WBC ↑ susceptibilidade às infecções	33
WBC	H (n=43); S	maratona e meia-maratona	pré e pós-esforço	pós-esforço: ↑ [MAC]	↓ capacidade de diapedese WBC ↑ susceptibilidade às infecções	34
citocinas	H (n=10); S	maratona	pré, pós, 30min, 1h, 1.5h, 2h, 2.5h, 3h 3.5h, 4h pós-esforço	momentos pós-esforço: ↑ [TNF, IL1β, IL6, IL10, IL1-ra]	↑ status pró e antiinflamatório pós-esforço	35
citocinas, cortisol, WBC	H (n=98); S	maratona	pré, pós e 1,5h pós-esforço	momentos pós-esforço: ↑ [IL8, IL6, IL10, IL1-ra]	↑ controle inflamatório pós-esforço	36
citocinas, cortisol, NEUT	H (n=16); S	maratona	pré, pós	pós-esforço: ↑ [IL1-ra, IL6, IL10, cortisol, CK, NEUT] ↔ [IL1β, TNF, IL4, IL12]	↑ controle inflamatório pós-esforço ↑ relação NEUT - IL6	37
citocinas, NEUT	H (n=10); S e UR	maratona	pré e pós-esforço	pós-esforço: ↑ [IL8, IL6, IL10, NEUT, MPO, MON]	↑ controle inflamatório pós-esforço ↑ relação NEUT - IL6	38
IL6, IL1-ra, CK	H (n=53); S	maratona	pré, pós, 1.5h, 3h, 24h e 48h pós-esforço	pós-esforço: ↑ [IL6]; 1.5h: ↑ [IL-1ra]; 24h: ↑ [CK]	↑ controle inflamatório pós-esforço ↓ relação IL6 - CK	39
IL8	H (n=8); S	maratona	pré, pós, 30min, 1h, 1.5h, 2h, 2.5h, 3h 3.5h, 4h pós-esforço	30min pós-esforço: ↑ [IL8]	↑ controle inflamatório pós-esforço	40
LINF	H (n=16); S	maratona	pré, pós, 0h, 3h e 24h pós-esforço	↑ apoptose LINF 3h após	↑ status pró-apoptótico LINF relação: ↓ apoptose LINF - ↑ nível treinamento ↑ linfocitopenia - imunossupressão	41
WBC	H (n=14); S	maratona	pré, pós, 24h, 72h, 7dias, 14dias pós-esforço	pós-esforço: ↑ lesão DNA dos WBC 24-72h	↑ migração células jovens da medula ↑ imunossupressão pós-exercício exaustivo	42
PCR; MAC	H (n=130); S	100Km de corrida	pré e pós-esforço	pós-esforço: ↑ [PCR, IL6]; ↔ [MAC]	↑ controle inflamatório pós-esforço	43
citocinas, CK	H (n=60); S	corrida 160Km	pré e pós-esforço	pós-esforço: ↑ sanguínea [IL6, IL10] pós-esforço: ↑ correlação CK - IL6, IL10, IL1-ra	↑ controle inflamatório pós-esforço ↑ relação CK - citocinas - DOMS	44
citocinas, cortisol, ADR	H (n=15); ME	exercício exaustivo (2,5h a 60%Pmax)	pré, pós, 12h pós-esforço	momento pós-esforço: ↑ RNAm [IL6, IL8, TNF]	↑ status pró e antiinflamatório pós-esforço no ME	45
IL6	H (n=7); ME e S	exercício exaustivo	pré e pós-esforço	pós-esforço: ↑ [IL6] ME e S	↑ controle inflamatório pós-esforço	46
cortisol	H (n=10); S	exercício exaustivo	pré e pós-esforço	pós-esforço: ↑ [cortisol]	↑ controle inflamatório pós-esforço	47

continuação Tabela 4

MARCADORES	AMOSTRA	TIPO DE EXERCÍCIO	MOMENTOS DE COLETA	RESULTADOS	DISCUSSÃO	REF
IL1β	R (n=64); Performance	exercício exaustivo	2h pós-esforço	pós-esforço: ↑ tempo corrida; ↓ [IL1β]	↑ relação IL1β - fadiga	48
LINF	H (n=11); S	exercício exaustivo	pré, pós, 24h e 48h pós-esforço	pós-esforço: ↑ lesão DNA dos LINF; ↑ apoptose LINF	↑ status pró-apoptótico LINF ↑ linfocitopenia - imunossupressão	49
CK, PCR, citocinas, HSP70	H (n=9); S	triathlon	pré, 30min e 20h pós-esforço	30min pós-esforço: ↑ [IL6, IL10, IL-1ra, HSP70] 20h pós-esforço: ↑ [PCR, CK]	↑ controle inflamatório e antioxidante pós-esforço	50
citocinas	R (n=34); S	90min de exercício contínuo em esteira	grupo CONT, pós e 24h pós-esforço	momentos pós-esforço: ↑ [IL10] e ↓ [TNF]	↑ controle inflamatório pós-esforço	51
citocinas, CK	H (n=10); S	2,5h de corrida a 75%VO2max	pré, durante e 1h, 2h, 3h, 4h, 5h, 6, 2d, 5d	momentos durante e pós-esforço: ↑ [IL6]; momentos pós-esforço: ↑ [IL1-ra, CK]; ↔ [IL1β, TNF, IL8, IL15]	↑ controle inflamatório pós-esforço ↑ relação CK - IL6	52
LINF, citocinas, cortisol	H (n=9); S	2,5h corrida a 75%VO2max	pré, durante e 30min, 1h, 1.5h, 2h e 24h pós-esforço	momento durante esforço: ↑ [IL6, cortisol, LINF] momentos pós-esforço: ↑ [IL6]	↑ controle inflamatório pós-esforço ↑ relação cortisol - IL6	53
citocinas, cortisol, NEUT, MO	H (n=16); ME e S	3h corrida a 70%VO2max	pré e pós-esforço	pós-esforço: ↑ RNAm [IL6, IL1β, IL8, IL10, TNF] pós-esforço: ↑ [cortisol, NEUT, MON]	↑ status pró e antiinflamatório pós-esforço no ME	54
TNF, IL6, TGFβ-1, PCR, CK	H (n=32); S e ME	45min corrida a 75%VO2max	24h pré e 48h pós-esforço	pós-esforço: ↑ sanguínea [PCR, CK, IL6] pós-esforço: ↓ muscular [TNF, TGFβ-1]	↑ controle inflamatório pós-esforço	55
IL6, NEUT	H (n=7); S	corrida 2,5h a 75%VO2max	pré, durante e 30min, 1h, 1.5h, 2h pós-esforço	momentos pós-esforço: ↑ [IL6, NEUT]	↑ controle inflamatório pós-esforço ↑ relação IL6 - NEUT	56
NEUT	H (n=16); S	corrida 30min a 70%VO2max	pré, 24h e 48h pós-esforço	24h pós-esforço: ↓ atividade quimiotática NEUT	↓ poder oxidante dos NEUT ↑ susceptibilidade às infecções	57
cortisol	H (n=8); S	G1: 40min corrida a 55%VO2max G2: 80min corrida a 55%VO2max G3: 120min corrida a 55%VO2max	pré e 1h, 2h, 3h e 4h após o esforço	momentos pós-esforço: ↑ [cortisol] somente após G3	↑ controle inflamatório pós-esforço ↑ relação cortisol - duração do esforço	58
cortisol	H (n=12); S	2h de corrida entre 65-75VO2 máx	pré, pós, 2h e 8h pós-esforço	pós e 2h pós-esforço: ↑ [cortisol]	↑ controle inflamatório pós-esforço	59
TNF	R (n=?); S	corrida voluntária por 24h	pré e pós-esforço	pós-esforço: ↑ tempo corrida; ↓ [TNF]	↑ relação TNF - fadiga	60
LINF, NEUT, cortisol	H (n=12); S	T1: corrida até exaustão a 80%VO2max T2: corrida até exaustão a 60%VO2max	pré, pós e 1h pós-esforço	pós-esforço: ↑ [NEUT, LINF]; 1h: ↓ [LINF]	↑ relação apoptose LINF - ERO - cortisol ↑ linfocitopenia - imunossupressão	61
WBC, TNF	H (n=12); S	corrida 30min a 85%VO2 max por 3 dias	pré e pós cada sessão, 24h e 72h pós 3 sessões	pós-esforço: ↑ [TNF]; ↑ apoptose WBC	↑ status pró-inflamatório e pró-apoptótico WBC ↑ linfocitopenia - imunossupressão	62
LINF	H (n=18); S	T1: 40min pedalagem a 80%VO2max T2: 40min pedalagem a 60%VO2max	pré, pós e 24h pós-esforço	↑ estresse oxidativo LINF em T1 ↑ apoptose LINF em T1	relação: ↑ apoptose LINF - ↑ intensidade ↑ linfocitopenia - imunossupressão	63
NEUT, IL6, DOMS	H (n=12); ME e S	300 repetições EXC isocinéticas	pré, 0h, 2h, 4h, 6h, 20h, 24h, 48h, 72h, 6d e 9d após	até 6h pós-esforço: ↑ [IL6] no S; ↑ [NEUT] no ME	↑ controle inflamatório pós-esforço ↑ relação IL6 - DOMS	64
CK, NEUT, IL6	H (n=10); S	45min corrida EXC 60%VO2max	pré, pós, 1h e 24h pós-esforço	momentos pós-esforço: ↑ [IL6, CK, NEUT]	↑ controle inflamatório pós-esforço ↑ relação NEUT - IL6 - CK	65
citocinas, WBC, cortisol	H (n=30); ME e S	exercício resisitido por 2h	pré e pós-esforço	pós-esforço: ↑ [IL6, IL10, 1L-1ra, IL8, cortisol, WBC] pós-esforço: ↑ RNAm [IL6, TNF, IL1β]	↑ status pró e antiinflamatório pós-esforço	66

PFA=Proteínas de Fase Aguda; **CK**=Creatina Quinase; **PCR**=Proteína C-reativa; **MAC**=Macrófagos; **TNF**=Fator de Necrose Tumoral-Alfa; **IL6**=Interleucina-6; **NOR**=Noradrenalina; **IL10**=Interleucina-10; **MPO**=Mieloperoxidase; **IL15**=Interleucina-15; **IL4**=Interleucina-4; **IL12**=Interleucina-12; **ERO**=Espécies Reativas de Oxigênio; **ASA**=Amilóide Sérico A; **NEUT**=Neutrófilos; **TGFβ1**=Fator de Crescimento Transformador-β1; **WBC**=Leucócitos; **ADR**=Adrenalina; **LINF**=Linfócitos; **MON**=Monócitos; **HSP70**=Proteína de Choque Térmico-70; **IL1-ra**=Interleucina-1 Receptor Antagonista; **DOMS**=Dor Muscular de Início Tardio; **IL1β**=Interleucina-1β; **HSP**=Proteína de Choque Térmico; **IL8**=Interleucina-8; **H**=Humanos; **R**=Ratos; **S**=Soro/Sangue; **ME**=Músculo-Esquelético; **UR**=Urina; **VO₂máx**=Consumo Máximo de Oxigênio; **G1**=Grupo 1; **G2**=Grupo 2; **G3**=Grupo 3; **T1**=Teste 1; **T2**=Teste 2; **CONT**=Grupo Controle; **EXC**=Excêntrico; ↑ = aumento; ↓ = diminuição; ↔ = manutenção.

De forma geral os dados experimentais têm mostrado que o exercício físico agudo está relacionado com leucocitose transitória (em decorrência especialmente da neutrofilia, monocitose e linfocitose), seguida de supressão parcial da imunidade celular pela redução do número dos linfócitos e células *Natural Killer*⁶⁷⁻⁷¹, possível redução na atividade dos neutrófilos e monócitos⁶⁷ e diminuição na secreção de anticorpos como a IgA salivar⁷¹. Também têm sido mostrados aumentos nas concentrações séricas da CK e PCR, na secreção de cortisol e na concentração de citocinas pró e antiinflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-10, IL-1ra, IL-8, IL-15) no músculo-esquelético e soro. Note que o cortisol pode contribuir para a imunossupressão aguda^{9,27}. A magnitude dos efeitos parece relacionada a características dos exercícios tais como intensidade, duração, frequência, tipo de ação muscular e quantidade de massa muscular envolvida^{22,68}.

A Tabela 5 apresenta alguns estudos mostrando os efeitos da adaptação crônica ao treinamento, com os mesmos marcadores apresentados acima.

Tabela 5. Caracterização da resposta inflamatória crônica ao treinamento físico.

MARCADORES	AMOSTRA	DURAÇÃO DO PROTOCOLO	MOMENTOS DE COLETA	RESULTADOS	DISCUSSÃO	REF
PFA	H (n=17); S	3 semanas de pedalagem	pré, pós-dia 11, pós-dia 21	↑ [PCR, complemento C4] pós-dia 11 ↑ [α 1-antitripsina] pós-dia 21	agudo: ↑ [PFA] crônico: ↓ [PFA]	72
IL-6, IL-10, PCR	H (n=60); S	treinamento 4 semanas	pré e pós-treinamento	↓ [PCR]; ↔ [IL6]; ↑ [IL10]	↑ controle inflamatório; ↑ sensibilidade à insulina	73
TNF	H (n=23); S	treinamento 4 meses	pré e pós-treinamento	↓ [sTNFR1, sTNFR2] ; ↔ [IL6, TNF]	↑ controle inflamatório	74
WBC	H (n=10); S	treinamento 4 semanas	pré e pós-treinamento	↔ [WBC]	↔ função imune e ↑ poder adaptativo	75
WBC	R (n=20); S	treinamento 4 semanas	pré e pós-treinamento	G1: ↑ [LINF]; ↓ [NEUT, MON, BAS]	↑ função LINF, ↓ produção de ERO	76
IL1 β , HSP72	R (n=36); S	treinamento 6 semanas	30min; 2,5h; 6h e 24h	EX: ↓ [endotoxinas]; ↑ IL1 β , HSP72	↑ remoção endotoxinas, ↑ defesa antioxidante tecidual	77
citocinas, NO	(n=64); LINF, MAC	treinamento 8 semanas	48h após última sessão de treino	EX: ↑ NO, IL1 β , IL2, IL4	↑ função MACR e LINF	78
cortisol	H (n=33); S	treinamento 8 semanas	pré e pós-treinamento	↑ [cortisol] no repouso com o treino	↑ controle inflamatório	79
TNF	H (n=14); ME	treinamento 8 semanas	pré e pós-treinamento	↓ [TNF]	↑ controle inflamatório ↑ sensibilidade insulina	80
IL6	H (n=13); ME	treinamento 10 semanas	pré, pós, 2h pós-esforço	G1, G2, G3: ↑ RNAm receptor IL6	↑ sensibilidade ME a IL6	81
TNF, IL6	H (n=15); ME, S	treinamento 10 semanas	pré e pós-treinamento	↔ [TNF, IL6]	↑ regeneração e hipertrofia do ME	82
IL6	H (n=7); ME	treinamento 10 semanas	pré e pós-treinamento	↓ RNAm IL6	↑ sensibilidade a IL6; ↑ [glicogênio] ME	83
IL6	R (n=19); ME	treinamento 12 semanas	pré e pós treinamento	↑ RNAm IL6	↑ controle inflamatório e metabólico do ME	84
IL6, TNF, PCR	H (n=60); S	treinamento 12 semanas	pré e pós treinamento	↔ [IL6, TNF]; ↓ PCR	↑ controle inflamatório e ↓ risco cardiovascular	85
TNF, IL6	H (n=10); S	treinamento 12 semanas	pré e pós-treinamento	↔ [TNF, IL6]	↑ controle inflamatório - ↑ performance	86
citocinas, PCR	H (n=33); S	treinamento 14 semanas	pré e pós-treinamento	↔ [citocinas]; ↓ PCR	treinamento físico promove ↔ [citocinas] e ↓ RFA	87
WBC, PFA, CK	H (n=8); S	treinamento 15 semanas + polimento	pré, pós-cada dia de polimento	↑ [LINF, NEUT, MON] ↓ [haptoglobina]	↑ eritropoiese, ↑ defesa imunológica	88
MACR	R (n=?); MACR	treinamento 16 semanas	24h após última sessão de treino	↑ NO; ↑ RNAm iNOS	↑ função MACR, ↑ longevidade	89
citocinas	H (n=189); S	treinamento 6 meses	pré e pós-treinamento	↔ [citocinas]	treinamento físico promove ↔ [citocinas]	90
TNF	H (n=12); ME	treinamento 6 meses	pré e pós-treinamento	↓ [TNF]; ↓ RNAm TNF	↓ proteólise e sarcopenia no ME	91
PFA	H (n=32); S	treinamento 9 meses	início, pós-5 meses, final	treinos MOD: ↑ [α -1 antitripsina] treinos INT: ↓ [PCR, AGP]	↓ RFA	92

PFA=Proteínas de Fase Aguda; **CK**=Creatina Quinase; **PCR**=Proteína C-reativa; **AGP**=Alfa-Glicoproteína Ácida; **MACR**=Macrófagos; **NO**=Óxido Nítrico; **iNOS**=Óxido Nítrico Sintase Induzida; **IgG**=Imunoglobulina-G; **IgA**=Imunoglobulina-A; **IgM**=Imunoglobulina-M; **TNF**=Fator de Necrose Tumoral-Alfa; **IL6**=Interleucina-6; **IL10**=Interleucina-10; **IL2**=Interleucina-2; **IL4**=Interleucina-4; **ERO**=Espécies Reativas de Oxigênio; **NEUT**=Neutrófilos; **BAS**=Bastonetes; **WBC**=Leucócitos; **LINF**=Linfócitos; **MON**=Monócitos; **HSP72**=Proteína de Choque Térmico-72; **sTNFR1**=Receptor Solúvel do Fator de Necrose Tumoral-1; **sTNFR2**=Receptor Solúvel do Fator de Necrose Tumoral-2; **IL1 β** =Interleucina-1 β ; **H**=Humanos; **R**=Ratos; **S**=Soro; **ME**=Músculo-Esquelético; **G1**=Grupo 1; **G2**=Grupo 2; **G3**=Grupo 3; **MOD**=Moderado; **INT**=Intenso; **RFA**=Resposta de Fase Aguda; \uparrow = aumento; \downarrow = diminuição; \leftrightarrow = manutenção.

O efeito crônico proporcionado pelo treinamento físico, de qualquer natureza, promove uma diminuição do *status* inflamatório local e sistêmico, com atenuação na produção e secreção das proteínas de fase aguda, especialmente a PCR⁹³, maior produção e secreção de citocinas com função antiinflamatória (em destaque a IL-6)²³ e melhora do poder antioxidante das células^{23,94}. A produção de IL-6 parece exercer um papel de destaque no controle do processo inflamatório e das alterações metabólicas desencadeadas pelo treinamento físico²³. Já a produção das citocinas IL-1 β e TNF- α têm se mostrado inalterada, transiente ou muitas vezes nem é identificada, sendo dependente do tipo de exercício, da intensidade e duração do mesmo²².

Evidências experimentais claras mostrando as adaptações referentes ao controle do processo inflamatório em decorrência do treinamento físico sistematizado e regular ainda são incipientes^{68,70}, embora existam atualmente bons artigos de revisão propondo que a prática de atividade física sistematizada e regular produza um ambiente antiinflamatório protetor^{23,95-97}. Nesse contexto, um aumento na condição orgânica pró-inflamatória pelo estímulo do exercício seria contrabalançado, ao mesmo tempo, por ambiente antiinflamatório, que restringiria a magnitude e duração da pró-inflamação, levando ao controle do processo inflamatório e, conseqüentemente, à regeneração tecidual³⁴.

Por outro lado, os efeitos benéficos do treinamento físico sobre a modulação da inflamação dependem da qualidade e quantidade de estímulos. No *overtraining* (*OT*), processo contínuo de treinamento intensificado sem a recuperação adequada, pode haver alteração no padrão de ativação e regulação do processo inflamatório³. Segundo a posição apresentada pelo Colégio Europeu de Ciências do Esporte em 2006, o *OT* pode se constituir pelos estados de *overreaching* de curta duração (*overreaching* funcional -

FOR), *overreaching* extremo (*overreaching* não-funcional – *NFOR*) e a síndrome do *overtraining* (*OTS*)⁹⁸.

O estado *FOR* é caracterizado por uma queda rápida na *performance* seguida por uma eventual melhora na *performance*, em um processo que se assemelha à teoria da supercompensação⁹⁷. No estado *NFOR* a queda na *performance* tem recuperação mais prolongada. Normalmente é acompanhada de fadiga e alterações bioquímicas, imunológicas, fisiológicas e até mesmo por distúrbios de comportamento^{98,99}. Já a *OTS*, como o próprio nome diz, tem características ainda mais difusas, afetando negativamente vários sistemas, sendo de recuperação muito lenta⁹⁸. Embora seja uma definição apontada pela literatura, na prática as condições *NFOR* e *OTS* não podem ser diferenciadas, sendo representativas de um mesmo quadro de perda de *performance* junto de disfunções bioquímicas, fisiológicas, imunológicas e de comportamento. Outros nomes que ainda que a literatura vem apresentando para esta síndrome são *staleness*, *burn-out* e *underperformance syndrome*.

Existe a hipótese de que uma secreção crônica aumentada de citocinas pró-inflamatórias e agentes pró-oxidantes poderia levar ao estado *NFOR*^{3,6}. De acordo com essa hipótese, o iniciador desse estado no atleta submetido a treinos intensos e com tempo insuficiente de recuperação seria uma progressão do estágio adaptativo dos traumas induzidos na musculatura esquelética e articulações para um estágio não-adaptativo^{3,6}.

Esse processo ativaria os leucócitos circulantes e diversos tecidos, incluindo o músculo-esquelético, a produzir mais citocinas pró-inflamatórias e agentes pró-oxidantes, que desencadeariam o estado *NFOR*^{3,6}. No entanto, essa hipótese não foi ainda comprovada experimentalmente, apesar da condição de *Sickness Behavior*, que

se aproxima desta, já apresentar alguns relatos na literatura²². Essa condição é caracterizada por uma conjuntura de sintomas (apresentados na Tabela 1) derivados da repetida exposição a um agente estressor e acompanhada por elevadas concentrações teciduais e séricas de citocinas com características pró-inflamatórias²².

Para investigar a relação entre treinamento físico, condições de adaptação ou não-adaptação e diversos biomarcadores, dentre eles os de processo inflamatório, nosso grupo de pesquisa desenvolveu recentemente um modelo de treinamento físico com animais que permitiu a separação dos mesmos em grupos *FOR* e *NFOR*¹⁰⁰. Nesse modelo de indução ao *OT* os animais são submetidos a 11 semanas de treinamento em esteira, treinando 1x/dia da 1ª a 8ª semana, 2x/dia na 9ª semana, 3x/dia na 10ª semana e 4x/dia na 11ª semana. A investigação dos momentos inicial, pós 9ª semana e pós 11ª semana nesse grupo de animais mostrou um padrão antioxidante e antiinflamatório, acompanhado pelo aumento de *performance* dos ratos ao longo do protocolo (Fernando Oliveira Catanho da Silva, Tese de Doutorado, 2009).

Conclusões

Os estudos apontados nessa revisão sugerem que o monitoramento de atletas em treinamento através de marcadores do processo inflamatório poderia contribuir para definir, com menor grau de empirismo, o tempo necessário para a recuperação entre esforços físicos durante as rotinas de treinamento e competições, tendo em vista as diferentes características quanto ao efeito agudo e crônico do exercício físico no tocante ao processo inflamatório. No entanto, para a definição dos marcadores mais sensíveis em indicar os estados *FOR* e *NFOR* ainda são necessárias novas investigações, através de estudos com condições experimentais mais bem controladas.

Agradecimentos: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, processo nº 04/07203-5.

Referências Bibliográficas

1. ZALDIVAR, F.; WANG-RODRIGUEZ, J.; NEMET, D.; SCHWINDT, C.; GALASSETTI, P.; MILLS, P.J.; WILSON, L.D.; COOPER, D.M. Constitutive pro- and anti-inflammatory cytokine and growth factor response to exercise in leukocytes. *J Appl Physiol* 2006;100:1124-1133.
2. TOIGO, M.; BOUTELLIER, U. New fundamental resistance exercise determinants of molecular and cellular muscle adaptations. *Eur J Appl Physiol* 2006;97:643-663.
3. SMITH, L.L. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? *Med.Sci.Sports Exerc* 2000;32:317-331.
4. JEUKENDRUP, A.E.; VET-JOOP, K.; STURK, A.; STEGEN, J.H.; SENDEN, J.; SARIS, W.H.; WAGENMAKERS, A.J. Relationship between gastro-intestinal complaints and endotoxaemia, cytokine release and the acute-phase reaction during and after a long-distance triathlon in highly trained men. *Clin Sci (Lond)* 2000;98:47-55.
5. LAZARIM, F.L.; ANTUNES-NETO, J.M.; DA SILVA, F.O.; NUNES, L.A.; BASSINI-CAMERON, A.; CAMERON, L.C.; ALVES, A.A.; BREZIKOFER, R.; MACEDO, D.V. The upper values of plasma creatine kinase of professional soccer players during the Brazilian National Championship. *J Sci Med Sport* 2009;12:85-90.
6. SMITH, L.L. Tissue trauma: the underlying cause of overtraining syndrome? *J Strength Cond Res* 2004;18:185-193.
7. BASSEL-DUBY R.; OLSON E.N. Signaling pathways in skeletal muscle remodeling. *Annu Rev Biochem* 2006;75:19-37.
8. SMITH, C.; KRUGER, M.J.; SMITH, R.M.; MYBURGH, K.H. The inflammatory response to skeletal muscle injury: illuminating complexities. *Sports Med* 2008;38:947-969.
9. GLEESON, M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol* 2007;103:693-699.
10. TIDBALL, J.G. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288:R345-R353.
11. TIDBALL, J.G.; WEHLING-HENRICKS, M. Macrophages promote muscle membrane repair and muscle fibre growth and regeneration during modified muscle loading in mice in vivo. *J. Physiol* 2007;578:327-336.
12. BUTTERFIELD, T.A.; BEST, T.M.; MERRICK, M.A. The dual roles of neutrophils and macrophages in inflammation: a critical balance between tissue damage and repair. *J Athl Train* 2006;41:457-465.
13. PEDERSEN, B.K.; ROHDE, T.; OSTROWSKI, K. Recovery of the immune system after exercise. *Acta Physiol Scand* 1998;162:325-332.

14. ROWBOTTOM, D.G.; GREEN, K.J. Acute exercise effects on the immune system. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:S396-S405.
15. PEDERSEN, B.K.; ULLUM, H. NK cell response to physical activity: possible mechanisms of action. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:140-146.
16. GRUYS, E.; TOUSSAINT, M.J.; NIEWOLD, T.A.; KOOPMANS, S.J. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B* 2005;6:1045-1056.
17. CECILIANE, F.; GIORDANO, A.; SPAGNOLO, V. The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins. *Protein Pept Lett* 2002;9:211-223.
18. MOSHAGE, H. Cytokines and the hepatic acute phase response. *J Pathol* 1997;181:257-266.
19. HEINRICH, P.C.; CASTELL, J.V.; ANDUS, T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621-636.
20. BAUMANN, H.; GAULDIE, J. The acute phase response. *Immunol. Today* 1994;15:74-80.
21. MARGARSON, M.P.; SONI, N. Serum albumin: touchstone or totem? *Anaesthesia* 1998;53:789-803.
22. MOLDOVEANU, A.I.; SHEPHARD, R.J.; SHEK, P.N. The cytokine response to physical activity and training. *Sports Med* 2001;31:115-144.
23. PETERSEN, A.M.W.; PEDERSEN, B.K. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005;98:1154-1162.
24. WILLIAMSON DL, KIMBALL SR, JEFFERSON LS. 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* 2005;289:E95-E104.
25. FEBBRAIO, M.A.; STEENSBERG, A.; FISCHER, C.P.; KELLER, C.; HISCOCK, N.; PEDERSEN, B.K. IL-6 activates HSP72 gene expression in human skeletal muscle. *Biochem. Biophys. Res. Com* 2002;296:1264-1266.
26. SERRANO, A.L.; BAEZA-RAJA, B.; PERDIGUERO, E.; JARDÍ, M.; MUÑOZ-CÁNOVES, P. Interleukin-6 is an essential regulator of satellite cell-mediated skeletal muscle hypertrophy. *Cell Metab* 2008;7:33-44.
27. GLEESON, M. Immune system adaptation in elite athletes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:659-665.
28. GUYTON, A.C.; HALL, J.E. *Tratado de fisiología médica*. 11ª ed: CAMPUS ed, 2006.
29. ABCOUWER, S.F.; BODE, B.P.; SOUBA, W.W. Glucocorticoids regulate rat glutamine synthetase expression in a tissue-specific manner. *J Surg Res* 1995;59:59-65.
30. TOMASZEWSKI, M.; CHARCHAR, F.J.; PRZYBYCIN, M.; CRAWFORD, L.; WALLACE, A.M.; GOSEK, K.; LOWE, G.D.; ZUKOWSKA-SZCZECHOWSKA, E.; GRZESZCZAK, W.; SATTAR, N.; DOMINICZAK, A.F. Strikingly low circulating CRP concentrations in ultramarathon runners independent of markers of

- adiposity: how low can you go? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1640-1644.
31. HAMADA, K.; VANNIER, E.; SACHECK, J.J.; WITSELL, A.L.; ROUBENOFF, R. Senescence of human skeletal muscle impairs the local inflammatory cytokine response to acute eccentric exercise. *FASEB J on line*, 2004.
 32. ZIEKER, D.; FEHRENBACH, E.; DIETZSCH, J.; FLIEGNER, J.; WAIDMANN, M.; NIESELT, K.; GEBICKE-HAERTER, P.; SPANAGEL, R.; SIMON, P.; NIESS, A.M.; NORTHOFF, H. cDNA microarray analysis reveals novel candidate genes expressed in human peripheral blood following exhaustive exercise. *Physiol Genomics* 2005;23:287-294.
 33. HOFFMAN-GOETZ, L.; SPAGNUOLO, P.A.; GUAN, J. Repeated exercise in mice alters expression of IL-10 and TNF-alpha in intestinal lymphocytes. *Brain Behav Immun* 2008;22:195-199.
 34. OSTROWSKI, K.; ROHDE, T.; ASP, S.; SCHJERLING, P.; PEDERSEN, B.K. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol* 1999;515:287-291.
 35. NIEMAN, D.C.; DAVIS, J.M.; BROWN, V.A.; HENSON, D.A.; DUMKE, C.L.; UTTER, A.C.; VINCI, D.M.; DOWNS, M.F.; SMITH, J.C.; CARSON, J.; BROWN, A.; MCANULTY, S.R.; MCANULTY, L.S. Influence of carbohydrate ingestion on immune changes after 2 h of intensive resistance training. *J Appl Physiol* 2004;96:1292-1298.
 36. NIEMAN, D.C.; DUMKE, C.L.; HENSON, D.A.; MCANULTY, S.R.; GROSS, S.J.; LIND, R.H. Muscle damage is linked to cytokine changes following a 160-km race. *Brain Behav Immun* 2005;19:398-403.
 37. NIEMAN, D.C.; HENSON, D.A.; SMITH, L.L.; UTTER, A.C.; VINCI, D.M.; DAVIS, J.M.; KAMINSKY, D.E.; SHUTE, M. Cytokine changes after a marathon race. *J Appl Physiol* 2001;91:109-114.
 38. NIESS, A.M.; SOMMER, M.; SCHLOTZ, E.; NORTHOFF, H.; DICKHUTH, H.H.; FEHRENBACH, E. Expression of the inducible nitric oxide synthase (iNOS) in human leukocytes: responses to running exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1220-1225.
 39. OSTROWSKI, K.; HERMANN, C.; BANGASH, A.; SCHJERLING, P.; NIELSEN, J.N.; PEDERSEN, B.K. A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running. *J Physiol* 1998;513:889-894.
 40. NIEMAN, D.C.; DAVIS, J.M.; HENSON, D.A.; GROSS, S.J.; DUMKE, C.L.; UTTER, A.C.; VINCI, D.M.; CARSON, J.A.; BROWN, A.; MCANULTY, S.R.; MCANULTY, L.S.; TRIPLETT, N.T. Muscle cytokine mRNA changes after 2.5 h of cycling: influence of carbohydrate. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:1283-1290.
 41. SUZUKI, K.; YAMADA, M.; KURAKAKE, S.; OKAMURA, N.; YAMAYA, K.; LIU, Q.; KUDOH, S.; KOWATARI, K.; NAKAJI, S.; SUGAWARA, K. Circulating cytokines and hormones with immunosuppressive but neutrophil-priming potentials rise after endurance exercise in humans. *Eur J Appl Physiol* 2000;81:281-287.

42. STEENBERG, A.; FEBBRAIO, M.A.; OSADA, T.; SCHJERLING, P.; VAN HALL, G.; SALTIN, B.; PEDERSEN, B.K. Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen content. *J Physiol* 2001;537:633-639.
43. NIEMAN, D.C.; DAVIS, J.M.; HENSON, D.A.; WALBERG-RANKIN, J.; SHUTE, M.; DUMKE, C.L.; UTTER, A.C.; VINCI, D.M.; CARSON, J.A.; BROWN, A.; LEE, W.J.; MCANULTY, S.R.; MCANULTY, L.S. Carbohydrate ingestion influences skeletal muscle cytokine mRNA and plasma cytokine levels after a 3-h run. *J Appl Physiol* 2003;94:1917-1925.
44. SUZUKI, K.; NAKAJI, S.; YAMADA, M.; LIU, Q.; KURAKAKE, S.; OKAMURA, N.; KUMAE, T.; UMEDA, T.; SUGAWARA, K. Impact of a competitive marathon race on systemic cytokine and neutrophil responses. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:348-355.
45. PEAKE, J.M.; SUZUKI, K.; HORDERN, M.; WILSON, G.; NOSAKA, K.; COOMBES, J.S. Plasma cytokine changes in relation to exercise intensity and muscle damage. *Eur J Appl Physiol* 2005;95:514-521.
46. SUZUKI, K.; PEAKE, J.; NOSAKA, K.; OKUTSU, M.; ABBISS, C.R.; SURRIANO, R.; BISHOP, D.; QUOD, M.J.; LEE, H.; MARTIN, D.T.; LAURSEN, P.B. Changes in markers of muscle damage, inflammation and HSP70 after an Ironman Triathlon race. *Eur J Appl Physiol* 2006;98:525-534.
47. OSTROWSKI, K.; SCHJERLING, P.; PEDERSEN, B.K. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans--effect of intensity of exercise. *Eur J Appl Physiol* 2000;83:512-515.
48. MACINTYRE, D.L.; SORICHTER, S.; MAIR, J.; BERG, A.; MCKENZIE, D.C. Markers of inflammation and myofibrillar proteins following eccentric exercise in humans. *Eur J Appl Physiol* 2001;84 :180-186.
49. STARKIE, R.L.; ARKINSTALL, M.J.; KOUKOULAS, I.; HAWLEY, J.A.; FEBBRAIO, M.A. Carbohydrate ingestion attenuates the increase in plasma interleukin-6, but not skeletal muscle interleukin-6 mRNA, during exercise in humans. *J Physiol* 2001;533:585-591.
50. STEENBERG, A.; TOFT, A.D.; SCHJERLING, P.; HALKJAER-KRISTENSEN, J.; PEDERSEN, B.K. Plasma interleukin-6 during strenuous exercise: role of epinephrine. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;281:C1001-C1004.
51. FEHRENBACH, E.; NIESS, A.M.; SCHLOTZ, E.; PASSEK, F.; DICKHUTH, H.H.; NORTHOFF, H. Transcriptional and translational regulation of heat shock proteins in leukocytes of endurance runners. *J Appl Physiol* 2000;89:704-710.
52. OSTROWSKI, K.; ROHDE, T.; ASP, S.; SCHJERLING, P.; PEDERSEN, B.K. Chemokines are elevated in plasma after strenuous exercise in humans. *Eur J Appl Physiol* 2001;84:244-245.
53. NIELSEN, H.G.; HAGBERG, I.A.; LYBERG, T. Marathon running leads to partial exhaustion of ROS-generating capacity in leukocytes. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:68-73.

54. WOLACH, B.; GAVRIELI, R.; BEN-DROR, S.G.; ZIGEL, L.; ELIAKIM, A.; FALK, B. Transient decrease of neutrophil chemotaxis following aerobic exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:949-954.
55. VIRU, A.; VIRU, M.; KARELSON, K.; JANSON, T.; SIIM, K.; FISCHER, K.; HACKNEY, A.C. Adrenergic effects on adrenocortical cortisol response to incremental exercise to exhaustion. *Eur J Appl Physiol* 2007;100:241-245.
56. TREMBLAY, M.S.; COPELAND, J.L.; VAN HELDER, W. Influence of exercise duration on post-exercise steroid hormone responses in trained males. *Eur J Appl Physiol*. 2005;94(5-6):505-13.
57. DUCLOS, M. ; GOUARNE, C.; BONNEMAISON, D. Acute and chronic effects of exercise on tissue sensitivity to glucocorticoids. *J Appl Physiol* 2003;94:869-875.
58. NETEA, M.G.; KULLBERG, B.J.; VONK, A.G.; VERSCHUEREN, I.; JOOSTEN, L.A.; VAN DER MEER, J.W. Increased voluntary exercise in mice deficient for tumour necrosis factor-alpha and lymphotoxin-alpha. *Eur J Clin Invest*. v.37, n.9, p.737-741, 2007.
59. CARMICHAEL, M.D.; DAVIS, J.M.; MURPHY, E.A.; BROWN, A.S.; CARSON, J.A.; MAYER, E.P.; GHAFAR, A. Role of brain IL-1beta on fatigue after exercise-induced muscle damage. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. v.291, n.5, R1344-R1348, 2006.
60. NIELSEN, H.G.; LYBERG, T. Long-distance running modulates the expression of leucocyte and endothelial adhesion molecules. *Scand J Immunol*. v.60, n.4, p.356-62, 2004.
61. MOOREN, F.C.; BLÖMING, D.; LECHTERMANN, A.; LERCH, M.M.; VÖLKER, K. Lymphocyte apoptosis after exhaustive and moderate exercise. *J Appl Physiol*. v.93, n.1, p.147-53, 2002.
62. TUAN TC, HSU TG, FONG MC, HSU CF, TSAI KK, LEE CY, KONG CW. Deleterious effects of short-term, high-intensity exercise on immune function: evidence from leucocyte mitochondrial alterations and apoptosis. *Br J Sports Med* 2008;42:11-15.
63. MARS M, GOVENDER S, WESTON A, NAICKER V, CHUTURGOON A. High intensity exercise: a cause of lymphocyte apoptosis? *Biochem Biophys Res Commun* 1998;249:366-370
64. MOOREN FC, LECHTERMANN A, VÖLKER K. Exercise-induced apoptosis of lymphocytes depends on training status. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1476-1483.
65. WANG JS, HUANG YH. Effects of exercise intensity on lymphocyte apoptosis induced by oxidative stress in men. *Eur J Appl Physiol* 2005;95:290-297.
66. TSAI K, HSU TG, HSU KM, CHENG H, LIU TY, HSU CF, KONG CW. Oxidative DNA damage in human peripheral leukocytes induced by massive aerobic exercise. *Free Radic Biol Med* 2001;31:1465-1472.
67. COSTA ROSA, L.F.P.B.; VAISBERG, M.W. Influências do exercício na resposta imune. *Rev Bras Med Esporte* 2002;8:167-172.

68. PEDERSEN, B.K.; HOFFMAN-GOETZ, L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev* 2000;80:1055-1081.
69. GLEESON, M.; BISHOP, N.C. The T cell and NK cell immune response to exercise. *Ann Transplant* 2005;10:43-48.
70. MACKINNON, L.T. Chronic exercise effects on immune function. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:S369-S376.
71. MACKINNON, L.T.; CHICK, T.W.; van AS, A.; TOMASI, T.B. The effect of exercise on secretory and natural immunity. *Adv Exp Med Biol* 1987;216A:869-876.
72. SEMPLE, S.J.; SMITH, L.L.; MCKUNE, A.J.; HOYOS, J.; MOKGETHWA, B.; SAN JUAN, A.F.; LUCIA, A.; WADEE, A.A. Serum concentrations of C reactive protein, alpha1 antitrypsin, and complement (C3, C4, C1 esterase inhibitor) before and during the Vuelta a España. *Br J Sports Med* 2006;40:124-127.
73. MUJIKA, I.; GOYA, A.; PADILLA, S.; GRIJALBA, A.; GOROSTIAGA, E.; IBÁÑEZ, J. Physiological responses to a 6-d taper in middle-distance runners: influence of training intensity and volume. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:511-517.
74. SUGIURA, H.; NISHIDA, H.; SUGIURA, H.; MIRBOD, S.M. Immunomodulatory action of chronic exercise on macrophage and lymphocyte cytokine production in mice. *Acta Physiol Scand* 2002;174:247-256.
75. KELLER, C.; STEENSBERG, A.; HANSEN, A.K.; FISCHER, C.P.; PLOMGAARD, P.; PEDERSEN B.K. Effect of exercise, training, and glycogen availability on IL-6 receptor expression in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2005;99:2075-2079.
76. OBERBACH A.; TÖNJES, A.; KLÖTING, N.; FASSHAUER, M.; KRATZSCH, J.; BUSSE, M.W.; PASCHKE, R.; STUMVOLL, M.; BLÜHER, M. Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 2006;154:577-585.
77. NICKERSON, M.; ELPHICK, G.F.; CAMPISI, J.; GREENWOOD, B.N.; FLESHNER, M. Physical activity alters the brain Hsp72 and IL-1beta responses to peripheral E. coli challenge. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;289:R1665-R1674.
78. BÜYÜKYAZI, G.; KARAMIZRAK, S.O.; ISLEGEN, C. Effects of continuous and interval running training on serum growth and cortisol hormones in junior male basketball players. *Acta Physiol Hung* 2003;90:69-79.
79. HUFFMAN, K.M.; SLENTZ, C.A.; BALES, C.W.; HOUMARD, J.A.; KRAUS, W.E. Relationships between adipose tissue and cytokine responses to a randomized controlled exercise training intervention. *Metabolism* 2008;57:577-583.
80. GIANNOPOULOU, I.; FERNHALL, B.; CARHART, R.; WEINSTOCK, R.S.; BAYNARD, T.; FIGUEROA, A.; KANALEY, J.A. Effects of diet and/or exercise on the adipocytokine and inflammatory cytokine levels of postmenopausal women with type 2 diabetes. *Metabolism* 2005;54:866-875.
81. CONRAADS, V.M.; BECKERS, P.; BOSMANS, J.; DE CLERCK, L.S.; STEVENS, W.J.; VRINTS C.J.; BRUTSAERT, D.L. Combined

- endurance/resistance training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2002;23:1854-1860.
82. SRIWIJITKAMOL, A.; CHRIST-ROBERTS, C.; BERRIA, R.; EAGAN, P.; PRATIPANAWATR, T.; DEFRONZO, R.A.; MANDARINO, L.J.; MUSI, N. Reduced skeletal muscle inhibitor of kappaB beta content is associated with insulin resistance in subjects with type 2 diabetes: reversal by exercise training. *Diabetes* 2006;55:760-767.
 83. VOGIATZIS, I.; STRATAKOS, G.; SIMOES, D.C.; TERZIS, G.; GEORGIADOU, O.; ROUSSOS, C.; ZAKYNTHINOS, S. Effects of rehabilitative exercise on peripheral muscle TNFalpha, IL-6, IGF-I and MyoD expression in patients with COPD. *Thorax* 2007;62:950-956.
 84. GREIWE, J.S.; CHENG, B.; RUBIN, D.C.; YARASHESKI, K.E.; SEMENKOVICH, C.F. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor alpha in frail elderly humans. *FASEB J* 2001;15:475-482.
 85. BRUUNSGAARD, H.; BJERREGAARD, E.; SCHROLL, M.; PEDERSEN, B.K. Muscle strength after resistance training is inversely correlated with baseline levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:237-41.
 86. FISCHER, C.P.; PLOMGAARD, P.; HANSEN, A.K.; PILEGAARD, H.; SALTIN, B.; PEDERSEN B.K. Endurance training reduces the contraction-induced interleukin-6 mRNA expression in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E1189-E1194.
 87. SPANGENBURG, E.E.; BROWN, D.A.; JOHNSON, M.S.; MOORE, R.L. Exercise increases SOCS-3 expression in rat skeletal muscle: potential relationship to IL-6 expression. *J Physiol* 2006;572:839-848.
 88. STEWART, L.K.; FLYNN, M.G.; CAMPBELL, W.W.; CRAIG, B.A.; ROBINSON, J.P.; TIMMERMAN, K.L.; MCFARLIN, B.K.; COEN, P.M.; TALBERT, E. The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1714-1719.
 89. FALLON, K.E.; FALLON, S.K. ; BOSTON, T. The acute phase response and exercise: court and field sports. *Br J Sports Med.* v.35, n.3, p.170-173, 2001.
 90. PEAKE, J.M.; GERRARD, D.F.; GRIFFIN, J.F. Plasma zinc and immune markers in runners in response to a moderate increase in training volume. *Int J Sports Med.* v.24, n.3, p.212-216, 2003.
 91. KENNEDY, S.L.; SMITH, T.P.; FLESHNER, M. Resting cellular and physiological effects of freewheel running. *Med Sci Sports Exerc.* v.37, n.1, p.79-83, 2005.
 92. LU, Q.; CEDDIA, M.A.; PRICE, E.A.; YE, S.M.; WOODS, J.A. Chronic exercise increases macrophage-mediated tumor cytolysis in young and old mice. *Am J Physiol.* v.276, R482-R489, 1999.

93. KASAPIS, C.; THOMPSON, P.D. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1563-1569.
94. JI, L.L. Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;222:283-292.
95. DAS, U.N. Anti-inflammatory nature of exercise. *Nutrition* 2004;20:323-326.
96. COOPER, D.M.; RADOM-AIZIK, S.; SCHWINDT, C.; ZALDIVAR, F. Dangerous exercise: lessons learned from dysregulated inflammatory responses to physical exercise. *J Appl Physiol* 2007;103:700-709.
97. BRUNSGAARD, H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *J Leukoc Biol* 2005;78:819-835.
98. MEEUSEN, R.; DUCLOS, M.; GLEESON, M.; RIETJENS, G.; STEINACKER, J.; URHAUSEN, A. Prevention, diagnosis and treatment of the overtraining syndrome. *Eur J Spo Sci* 2006;6:1-14.
99. HALSON, S.L.; JEUKENDRUP, A.E. Does overtraining exist? An analysis of overreaching and overtraining research. *Sports Med* 2004;34:967-981.
100. HOHL, R.; FERRARESSO, R. L. P.; BUSCARIOLLI, R.; LUCCO, R.; BRENZIKOFER, R.; MACEDO, D.V. Development and characterization of an overtraining animal model. *Med Sci Sports Exerc* 2008 (*in press*).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS – ROTEIRO DE ESTUDO

- FEHRENBACH, E.; SCHNEIDER, M.E. Trauma-induced systemic inflammatory response versus exercise-induced immunomodulatory effects. *Sports Med* 2006; 36:373-384.
- FISCHER, C.P.; BERNTSEN, A.; PERSTRUP, L.B.; ESKILDSEN, P.; PEDERSEN, B.K. Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scand J Med Sci Sports* 2006.
- PEDERSEN, B.K.; HOFFMANN-GOETZ, L. Exercise and the immune system: regulation, integration and adaptation. *Physiol Rev* 2000; 80: 1055-1081.

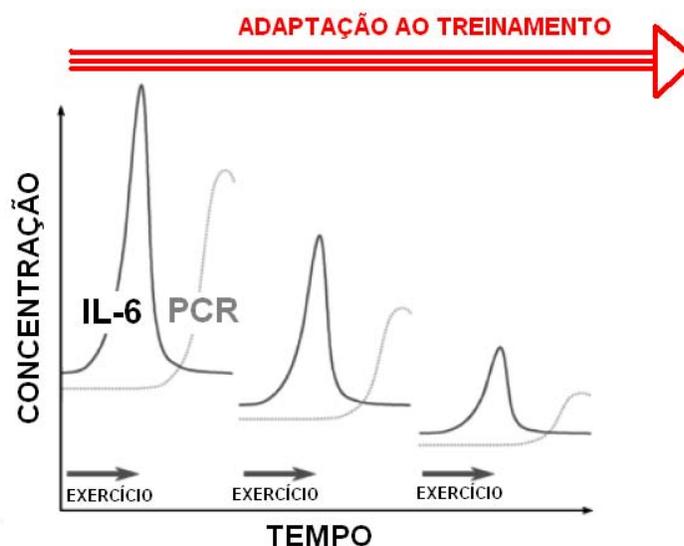
ROTEIRO DE ESTUDO

1. Liste pelo menos 5 passos envolvidos na ativação da resposta inflamatória desencadeada pelo exercício físico. Justifique a importância de cada passo escolhido.
2. O esquema abaixo representa diversos tecidos que produzem e secretam citocinas em condições basais. Qual(is) tecido(s) participaria(m) prioritariamente da produção e secreção das citocinas durante o exercício físico? Justifique.



Adaptado de Pedersen & Hoffmann-Goetz (2000)

3. Que conclusões podemos tirar em relação aos dados apresentados na Figura abaixo.

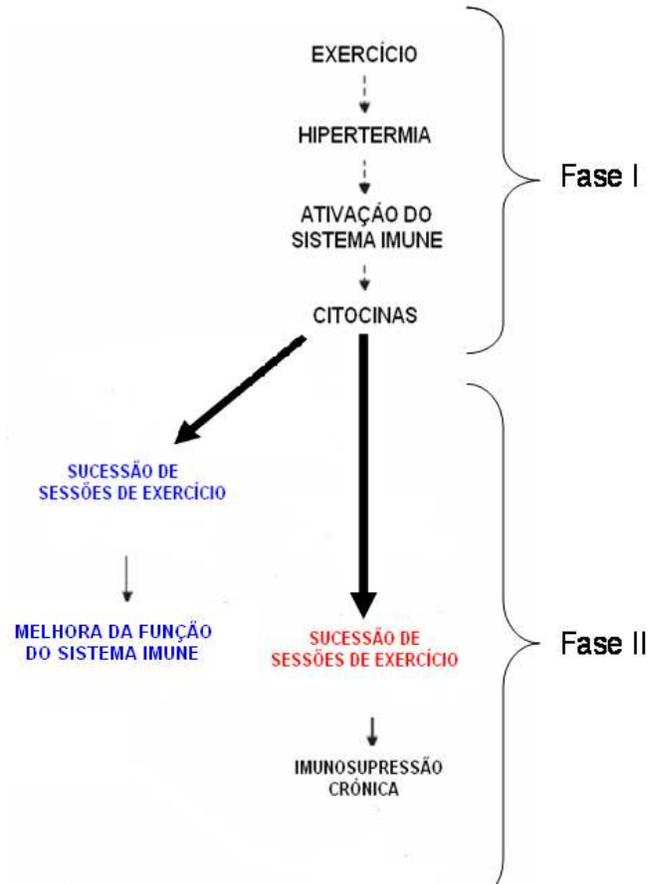


Fischer et al. (2006)

4. O cortisol é considerado o hormônio do estresse.
- Aponte pelo menos 3 funções desempenhadas por esse hormônio esteróide em resposta ao exercício físico.
 - Essas funções desempenhadas pelo cortisol são benéficas (adaptativas) ou maléficas (não-adaptativas) dentro do contexto exercício físico – inflamação? Justifique.

5. Observe o esquema ao lado. Discuta:

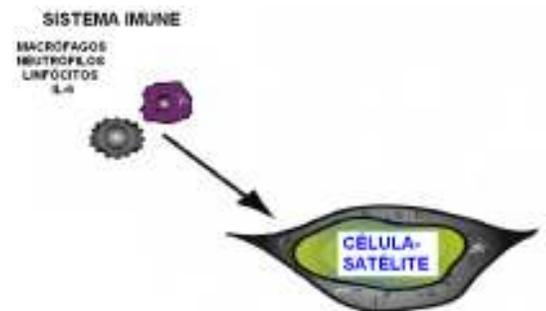
- Qual a importância da Fase I?
- O que difere as condições destacadas em azul e vermelho na Fase II? Justifique.



Adaptado de Fehrenbach & Schneider (2006)

6. O sistema imune, através de alguns dos seus efetores, tem a competência de promover a ativação, proliferação e diferenciação das células-satélite musculares, responsáveis pela regeneração (reparo) do tecido danificado pelo exercício físico.

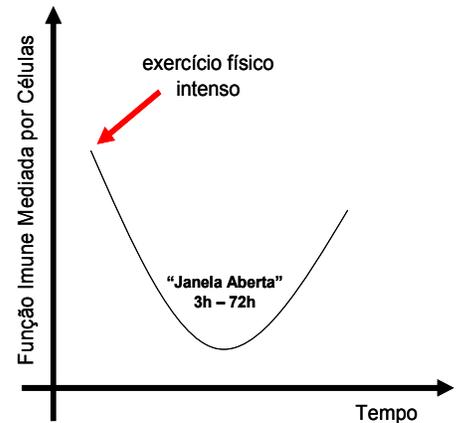
- Discuta, dos efetores apresentados acima, qual(is) dele(s) estaria(m) prioritariamente envolvidos com a regeneração (reparo) do tecido muscular danificado.
- Essa regeneração (reparo) seria precedida por algum evento? Aponte o(s) efetor(es) responsável(is) por este evento.



Adaptado de Pedersen & Hoffmann-Goetz (2000)

7. Observe a Tabela e Figuras abaixo que apresentam o fenômeno da “Janela Aberta”.
- Explique o fenômeno “janela aberta” e sua relação com o risco de doenças.
 - Quais os principais responsáveis pelo fenômeno da “Janela Aberta”?
 - Qual associação pode-se fazer entre risco de doenças e o princípio da sobrecarga.
 - Relacione esse fenômeno com a Síndrome do *Overtraining* (OTS). Quais marcadores abaixo poderiam discriminar essa condição?

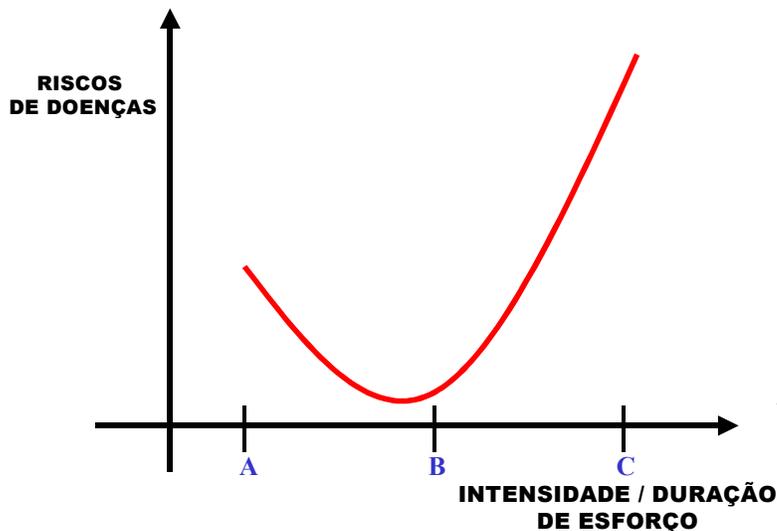
EFEITOS AGUDOS DO EXERCÍCIO FÍSICO NO SISTEMA IMUNE		
	DURANTE o exercício	IMEDIATAMENTE após o exercício
Nº NEUTRÓFILOS	+	++
Nº MONÓCITOS	∅	-
Nº LINFÓCITOS	+	-
Nº CÉLULAS NK	∅	-
PCR	∅	+
[TNF α] PLASMA	+	+
[IL-1 β] PLASMA	+	+
[IL-6] PLASMA	++	+
[IL-1ra] PLASMA	++	+
[IL-10] PLASMA	+	+
[sTNFR] PLASMA	+	+
[IL-8] PLASMA	∅	+
CORTISOL	+	+



+ *aumento*
 ++ *aumento exponencial*
 - *diminuição*
 ∅ *sem efeito*

*Células NK – células Natural Killer (representam uma linhagem de linfócitos com função de eliminar antígenos virais e bacterianos).

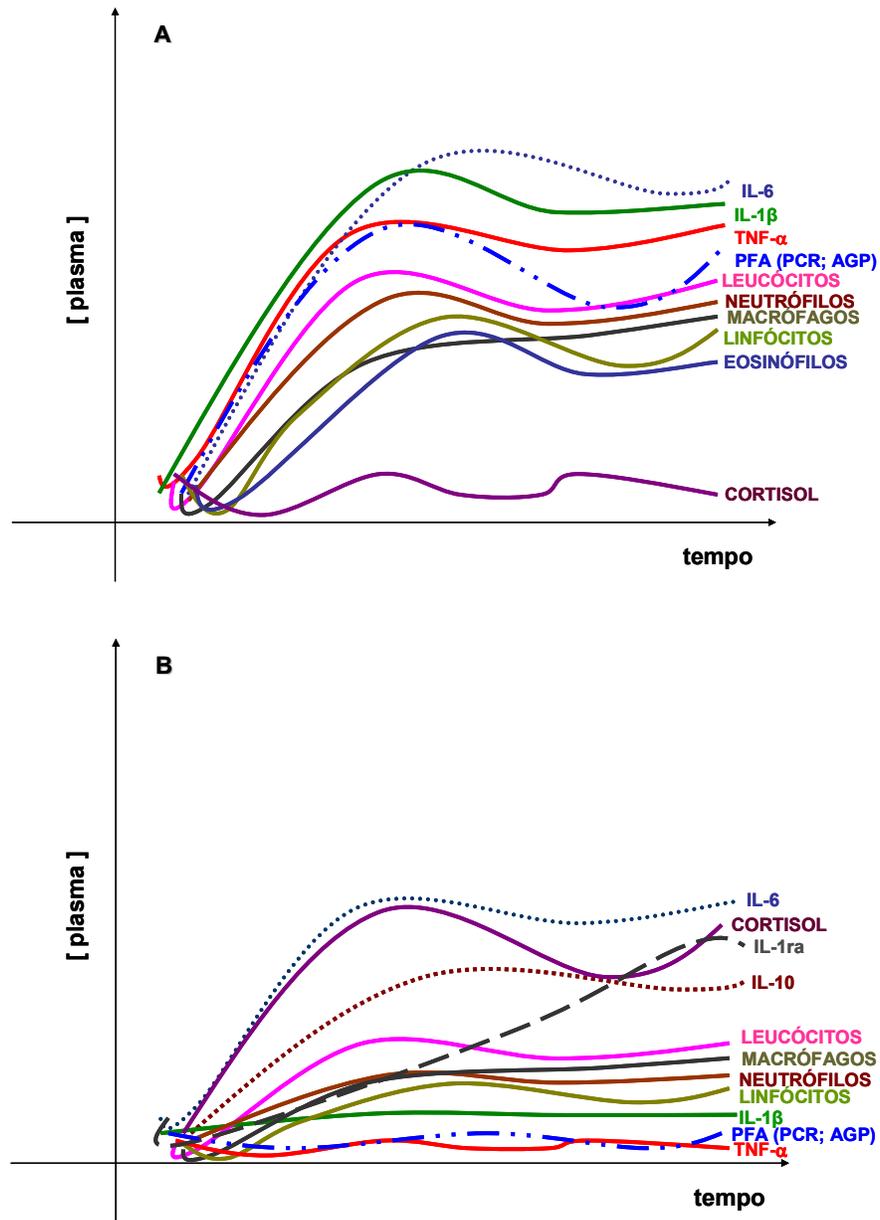
*sTNFR – receptores solúveis do TNF- α (atuam, em conjunto com as citocinas antiinflamatórias, controlando o estado pró-inflamatório).



Adaptado referências 13, 15

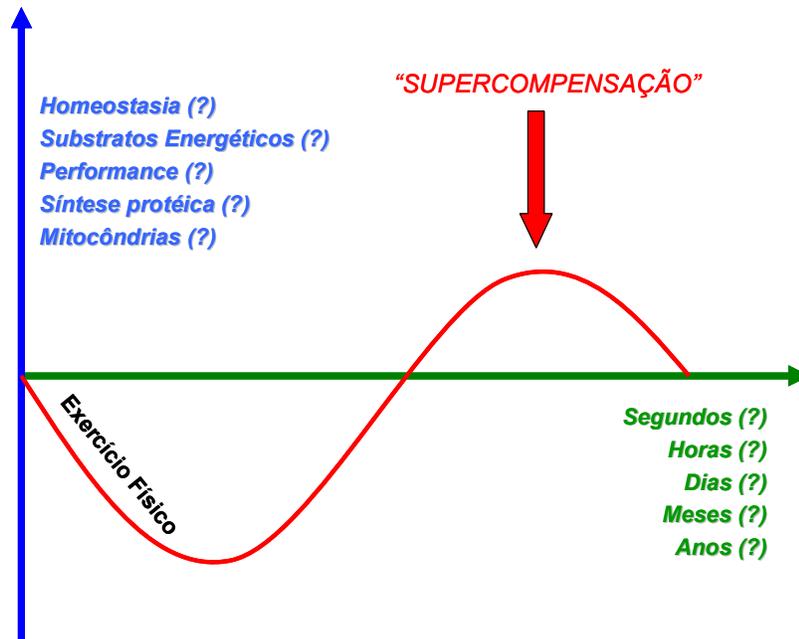
8. Relacione as Figuras A e B com a condição de adaptação ao treinamento físico.

- a) Qual dessas condições se assemelharia a um quadro de *Overtraining*? Justifique as respostas mediante as funções desempenhadas pelos compostos (*células, hormônios, citocinas e proteínas de fase aguda*).



Adaptado referência 23

9. Analisando o esquema que representa a Teoria da Supercompensação abaixo, analise.
- Esta teoria se assemelha a qual das condições possíveis induzidas pelo processo de treinamento?
 - O que mudaria na conformação da Figura se o processo de treinamento resultasse na condição de *Overtraining*?



10. Baseado na execução sistemática de exercício físico analise a seguinte afirmação: **"Toda inflamação deve gerar uma antiinflamação"**.
- Quais seriam os principais efetores de cada fase (inflamação e antiinflamação)? Justifique.
 - Relacione esse quadro (inflamação + antiinflamação) com adaptação ou não ao exercício e ao treinamento físico.

CAPÍTULO 2 - RELAÇÃO ENTRE TREINAMENTO FÍSICO, PROCESSO INFLAMATÓRIO E ADAPTAÇÃO EM RATOS SUBMETIDOS A UM PROTOCOLO DE INDUÇÃO AO *OVERTRAINING*.

RESUMO

O objetivo desse trabalho foi investigar a relação entre processo inflamatório e adaptação em ratos submetidos a um protocolo controlado de treinamento em esteira, contendo um período de desequilíbrio entre o estímulo do exercício e o tempo de recuperação entre os estímulos. O protocolo foi realizado em 11 semanas, sendo 5x/semana com 60 minutos/sessão, considerando: treinos 1x/dia da 1ª a 8ª semana (24h de descanso entre as sessões), treinos 2x/dia na 9ª semana (4h de descanso entre as sessões), treinos 3x/dia na 10ª semana (3h de descanso entre as sessões) e treinos 4x/dia na 11ª semana (2h de descanso entre as sessões). Aos ratos eram ofertadas água e ração *ad libitum* no momento do descanso. Foram analisadas as concentrações hepática e muscular das citocinas Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), Interleucina 1 (IL-1 β), Interleucina 6 (IL-6) e Interleucina 10 (IL-10); concentração muscular dos aminoácidos Glutamina (Gln) e Glutamato (Glu); concentração sérica de Proteína C-reativa (PCR), Albumina, Ácido Úrico (AU), *FRAP* (*Ferric Reducing Ability of Plasma*), Creatina Quinase (CK), Uréia, Proteínas Totais e Creatinina, além do hemograma completo. A *performance* e os biomarcadores foram analisados após a 9ª e a 11ª semana. Os animais sacrificados após a 9ª semana constituíram o grupo treinado (Tr). Os animais do grupo controle (CO) também foram sacrificados na 9ª semana. Os resultados mostraram que a *performance* da maioria dos ratos melhorou significativamente ($p < 0,05$) após a 11ª semana em relação ao grupo Tr, sendo caracterizados como grupo FOR (*Overreaching Funcional*). Corroborando com o dado de *performance* o grupo FOR mostrou um maior padrão antiinflamatório muscular (\uparrow [IL6] e \downarrow [TNF α e IL-1 β]), antiinflamatório sérico (\downarrow [PCR]) e antioxidante sérico (\uparrow [AU e FRAP]) ($p < 0,05$). Ao mesmo tempo apresentou um maior padrão pró-inflamatório no fígado (\uparrow [TNF α e IL-1 β]) ($p < 0,05$). Exibiu ainda tendência de queda ($p > 0,05$) da concentração sérica da CK e dos leucócitos, assim como dos componentes de sua contagem diferencial (neutrófilos, linfócitos e bastonetes) e queda ($p < 0,05$) na razão Gln/Glu em relação ao grupo Tr. O grupo FOR apresentou também queda ($p < 0,05$) do número de hemáceas e do hematócrito. Os resultados apresentados sugerem fortemente que os ratos do grupo FOR apresentavam-se mais adaptados que os ratos dos grupos CO e Tr, exibindo um padrão antiinflamatório sérico e muscular além de adaptação antioxidante sérica.

Palavras-chave: Processo Inflamatório, Treinamento Físico, Adaptação, Citocinas, *Overtraining*.

INTRODUÇÃO

O exercício físico pode ser considerado um modelo indutor de traumas, responsáveis pelas adaptações morfofuncionais do organismo (Smith et al., 2008). As lesões geradas nos músculos esqueléticos e outras estruturas envolvidas com o movimento são regeneradas durante o processo adaptativo ao estímulo, que conta, dentre outros, com um tempo adequado de recuperação pós-estímulo (Smith, 2000; Smith, 2004). A ativação da inflamação local e sistêmica é um mecanismo capaz de promover a regeneração, valendo-se para isso de diversas células e tecidos (Tidball, 2005).

O aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) que acompanha o aumento da atividade contrátil muscular (Vollaard et al., 2005) parece ser importante para a adaptação tecidual muscular (Jackson, 2008), contribuindo tanto para o início do dano muscular induzido pelo exercício quanto para a propagação da resposta inflamatória subsequente (Tidball, 2005). As EROs podem atuar como mediadores de vias de transdução de sinais capazes de induzir, dentre outros, a síntese de citocinas pelo músculo-esquelético (Kosmidou et al., 2002; Bruunsgaard et al., 2004), ao mesmo tempo em que são induzidas pelas próprias citocinas neste tecido (Reid & Li, 2001). Atualmente diferentes grupos têm se preocupado com o estudo das relações entre sistema imune, inflamação, produção de EROs e adaptação (Pedersen & Hoffman-Goetz, 2000; Smith, 2000; Malm, 2001; Tidball, 2005; Gleeson, 2006; Gleeson, 2007; Huffman et al., 2008).

Durante o processo inflamatório os neutrófilos e posteriormente os monócitos se dirigem para o tecido lesado, quando se transformam em macrófagos e iniciam o processo de fagocitose (englobamento e digestão de metabólitos celulares), através da

produção de EROs e do reparo tissular. Essas ações possibilitam o remodelamento morfológico e, indiretamente, metabólico das miofibrilas (Tidball, 2005; Hoppeler et al., 2007).

As ações dos neutrófilos e macrófagos estão inseridas no contexto da resposta de fase aguda que, através de ações integradas entre leucócitos ativados, citocinas, proteínas de fase aguda, e outras moléculas sinalizadoras controlam e direcionam tanto as respostas a uma sessão de exercícios como as adaptações decorrentes do treinamento (Pedersen & Hoffman-Goetz, 2000; Steinacker et al., 2004; Gleeson, 2007). É importante ressaltar que a resposta mediada por essas células deve ser aguda e muito bem regulada, a fim de preservar as células íntegras dos tecidos onde o evento inflamatório está ocorrendo, e evitar a exacerbação do dano através de um aumento na produção de EROs (Butterfield et al., 2006).

O treinamento físico intenso e regular pode levar tanto a um equilíbrio quanto a um desequilíbrio entre a quantidade de estímulos em relação à qualidade da recuperação dos mesmos. Nesse sentido, atletas expostos a um processo contínuo de treinamento intensificado podem responder, basicamente, de duas maneiras. Podem tanto experimentar uma queda rápida na *performance* seguida de uma melhora após adequada recuperação, como podem continuar com a *performance* cronicamente diminuída por um longo período de tempo (Meeusen et al., 2006).

O *European College of Sports Sciences* em 2006 denominou a primeira situação de *overreaching* funcional (*FOR*) e a segunda de *overreaching* não- funcional (*NFOR*), como representativos do estado de *Overtraining* (Meeusen et al., 2006). O *NFOR* pode durar semanas ou meses (Halsen & Jeukendrup, 2004), sendo normalmente acompanhado de alterações bioquímicas, imunológicas, fisiológicas e até mesmo por

distúrbios de comportamento (Urhausen & Kindermann, 2002). Foi sugerido que este quadro seria causado por uma resposta inflamatória sistêmica, crônica e desregulada, mediada por citocinas pró-inflamatórias produzidas principalmente por neutrófilos e macrófagos (Smith, 2000) e, mais recentemente, pelos tecidos muscular e adiposo (Coffey & Hawley, 2007; Nielsen & Pedersen, 2008).

A despeito dessa e outras hipóteses para explicar os estados *FOR* e *NFOR*, ainda não foram claramente demonstrados marcadores precoces associados a esses estados. Isso acontece principalmente em função dos poucos resultados de estudos controlados devido à contradição de se aplicar um treinamento que vise uma diminuição da capacidade fisiológica funcional (Armstrong & VanHeest, 2002) e a falta de atletas voluntários que estejam dispostos a correr o risco de perder uma temporada de treinos/competições (Noakes & Lehmann, 1993).

Um modelo animal de indução ao *continuum* Treinamento-*Overtraining* de onze semanas foi recentemente desenvolvido pelo nosso grupo de pesquisa, e permitiu a separação dos ratos em grupos *FOR* e *NFOR* (Hohl et al., 2009), possibilitando o estudo das relações entre treinamento físico, processo inflamatório e adaptação.

OBJETIVOS

O objetivo do presente trabalho foi utilizar esse modelo animal para a investigação dos efeitos do treinamento físico sistematizado sobre as condições adaptativas dos ratos utilizando marcadores relacionados ao processo inflamatório. Foram analisados marcadores hematológicos, bioquímicos e imunológicos de inflamação em amostras de músculo, fígado e sangue. Os efeitos do treinamento

proposto foram acompanhados por testes até a exaustão (testes de *performance*) realizados em diferentes momentos do protocolo (Hohl et al., 2009).

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

Foram utilizados ratos machos da raça Wistar (n=37), adquiridos do Centro de Bioterismo da Unicamp, alimentados com ração e água *ad libitum*. Os animais foram mantidos em ambiente com a temperatura controlada entre 18 e 22°C e fotoperíodo de 12 horas com ciclo de luz claro-escuro invertido. Todos os procedimentos adotados foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (protocolo 1447-1). Os animais foram adaptados à esteira rolante 15 dias antes do início do protocolo (o início do protocolo se deu com os ratos atingindo 60 dias de idade). Ao final do período de adaptação os animais foram submetidos ao primeiro teste de *performance* e, posteriormente, divididos em dois grupos: controle sedentário (n=11) e grupo submetido ao protocolo de treinamento (n=26).

Protocolo de treinamento

Os ratos foram submetidos a um protocolo de indução a um *continuum* entre Treinamento-*Overtraining* durante 11 semanas, treinando 5x/semana, conforme mostrado na Tabela I. As quatro primeiras semanas foram dimensionadas respeitando-se um treinamento adaptativo, onde velocidade e tempo de corrida foram aumentados progressivamente a cada semana. Da 5^a à 8^a semana manteve-se a velocidade e o tempo de corrida, a fim de que os ratos estivessem bem adaptados à carga de treinamento estabelecida. Na 9^a, 10^a e 11^a semanas procurou-se estabelecer um desequilíbrio entre estímulo e recuperação nos animais treinados, aumentando-se o número de sessões

diárias de treino para duas, três e quatro vezes, com diminuição no tempo de recuperação entre as sessões (4, 3 e 2 h, respectivamente).

Animais que não foram submetidos ao treinamento caracterizaram o grupo controle (**CO**; n=11). O grupo CO realizou, duas vezes na semana, 10 minutos de corrida na velocidade de 12 m/min durante todo o período relativo ao protocolo de treinamento. A avaliação da *performance* foi feita através de seis testes (testes 1-6), indicados na Tabela I. Os testes de desempenho realizados no grupo CO foram feitos nas semanas correspondentes aos testes realizados durante o período de treinamento, ou seja, no mesmo tempo de vida dos ratos treinados.

Os animais que participaram do protocolo de treinamento foram divididos em grupo treinado (**Tr**; n=11) e grupo *overreaching* funcional (**FOR**; n=12), sendo representativos da 9^a e 11^a semanas de treinamento, respectivamente.

Tabela I. Protocolo de treinamento de 11 semanas.

Semanas Experimentais	Número dos Testes	Velocidade do Treino (m/min)	Duração do Treino (min)	Número de Sessões diárias	Recuperação entre as sessões (h)
	1	(--)	(--)	(--)	24
1 ^a	semana sem testes	15	20	1	24
2 ^a	semana sem testes	20	30	1	24
3 ^a	semana sem testes	22,5	45	1	24
4 ^a	2	25	60	1	24
5 ^a a 7 ^a	semana sem testes	25	60	1	24
8 ^a	3	25	60	1	24
9 ^a	4	25	60	2	4
10 ^a	5	25	60	3	3
11 ^a	6	25	60	4	2

Teste de desempenho

Todos os testes foram realizados 60 horas após a última sessão de treinamento; a velocidade inicial da esteira foi de 12 m/min, sem inclinação. A cada 2 min

incrementou-se a velocidade em 1 m/min até que fosse atingido 20 m/min. A partir dessa velocidade o incremento da esteira passou a ser de 2 m/min a cada 3 minutos, até que o animal atingisse a exaustão. A exaustão foi definida no momento que os animais tocaram a grade eletrificada da esteira cinco vezes em um minuto (Liu et al., 2000).

Quantificação do desempenho

Para avaliar longitudinalmente o efeito do treinamento nos ratos foi necessário estabelecer um teste que pudesse quantificar o desempenho dos animais de maneira independente da variação de sua massa corpórea. Para tanto, buscamos quantificar a potência impressa pelos ratos nos respectivos testes. A potência mecânica é o produto entre massa e velocidade e o trabalho mecânico realizado é o produto entre potência e tempo. Com a distância total “d” percorrida nos estágios $i= 1, 2, 3, 4...$ na velocidade “ v_i ” durante tempos “ t_i ” é $d = \sum d_i = \sum v_i t_i$ podemos calcular uma grandeza relacionada à *performance* que considera a massa do animal durante o teste multi-estágio:

$$P = m \times d$$

Onde: (P) representa a *performance* do rato; (m) = massa; (d) = distância total percorrida pelo rato ao longo do teste. Ao envolver a massa do animal esta variável P permite comparar os desempenhos dos ratos longitudinalmente. Neste caso, P é expresso em kg.m.

Cronograma dos testes de performance e momentos de sacrifício dos ratos

Os testes até a exaustão foram realizados antes do início do treinamento e nas semanas 4, 8, 9, 10 e 11 (Tabela I), salientando-se que os animais não treinavam no dia do teste de *performance*. Ao término da 9^a semana de treinamento separamos randomicamente um grupo de ratos (n=11) que compôs o grupo treinado (**Tr**) do

protocolo. O sacrifício desses animais (para coleta das amostras) foi feito 60 h após o teste de *performance*, afim de analisarmos as adaptações crônicas do treinamento, junto do sacrifício de animais do grupo controle (CO; n=11). Ao término da 11ª semana, novamente após 60h do teste de *performance*, foi feito o sacrifício dos animais e a separação dos grupos FOR e NFOR. É importante salientar que os ratos descansam 60h entre a última sessão de treino e o teste de *performance*.

Separação dos grupos FOR e NFOR

A separação dos grupos *FOR* e *NFOR* foi feita através da utilização do coeficiente angular da reta (α) utilizando os dados de *performance* desempenhadas por ratos “Controle” (não submetidos ao protocolo de treinamento de 11 semanas) nos testes 4, 5 e 6, representativos da 9ª, 10ª e 11ª semanas do protocolo, respectivamente (Hohl et al., 2009).

A Figura 1 apresenta a frequência dos valores de coeficiente angular da reta do trabalho realizado (α) pelos ratos *FOR* e *NFOR*, e os valores brutos da *performance* destes ratos (n=15) ao longo de todo o protocolo de treinamento (em Kg.m).

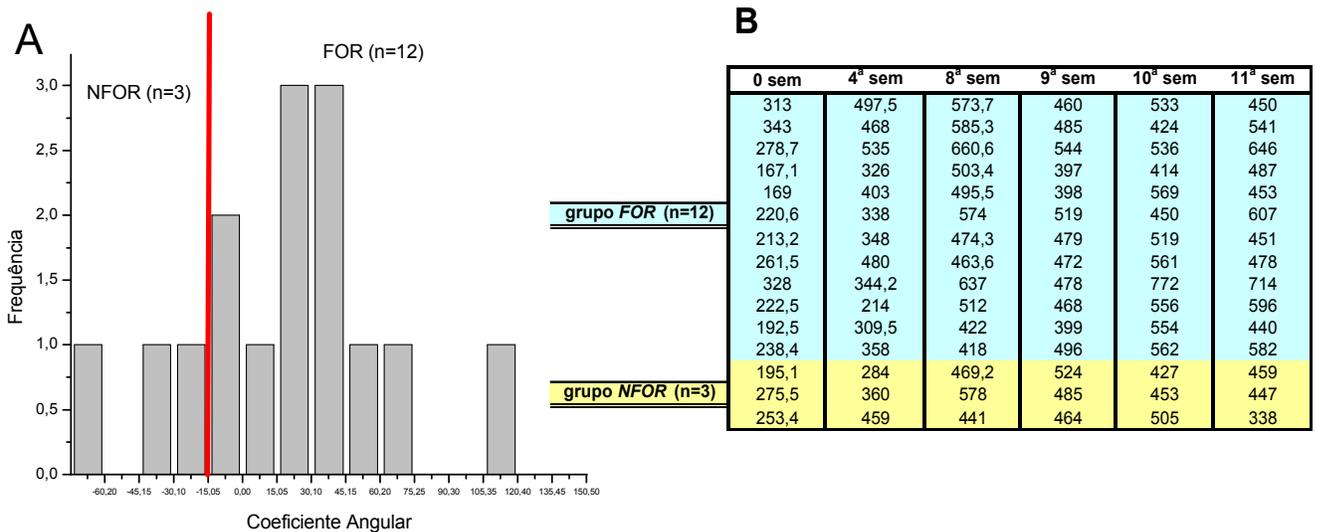


Figura 1. Histograma da frequência de valores do coeficiente angular da reta (α) da *performance* nos testes referentes à 9^a, 10^a e 11^a semana dos ratos submetidos ao protocolo de indução ao *continuum* treinamento/*overtraining* (A). Valores de *performance* (Kg.m) nos 6 testes executados ao longo do protocolo de indução ao *continuum* treinamento/*overtraining* nos grupos *FOR* e *NFOR* (B).

Os dados indicam que a maioria dos animais melhorou seu desempenho, apresentando $\alpha \geq -15,05$ Kg.m, sendo selecionados para o grupo *FOR* (n=12). Somente 3 ratos foram separados como *NFOR*. O critério para inclusão dos animais nesse grupo foi apresentar uma queda no coeficiente angular superior a -15,05 (Hohl et al., 2009). Como o número de animais do grupo *NFOR* foi muito pequeno, nesse estudo serão apresentados e discutidos somente os dados referentes ao grupo *FOR*, com número de animais suficiente para que os valores mensurados possam ser comparados com os valores das variáveis dos grupos Tr e CO.

Coleta de sangue total

Os animais foram anestesiados via intraperitoneal com ketamina (anestésico geral) e cloridrato de xilazina (relaxante muscular), nas doses de 10 e 5 unidades pra cada 100 g, respectivamente (Kohn et al., 1997). Em seguida, realizou-se uma secção na cavidade torácica para a visualização do coração. Todo o sangue possível (12±1mL) foi coletado do ventrículo esquerdo, sendo 2 mL transferidos para tubos contendo EDTA/K₃ (a) e os outros 10mL para tubos de coleta de soro (b), com gel separador. Utilizamos 2 mL de sangue total (ST) (a) imediatamente para as análises hematológicas e, do restante (b), após centrifugação a 2800rpm por 15 minutos, aliquotamos amostras de 500 μ L de soro, mantendo-as estocadas a -80°C para as análises bioquímicas e imunológicas. Vale ressaltar que os animais não estavam em jejum antes da coleta de sangue para as respectivas análises.

Coleta das amostras de músculo e fígado e preparação dos homogenatos

Após a coleta do sangue total executamos a dissecação das amostras de músculo e fígado. As amostras do músculo gastrocnêmio total esquerdo (GTE) foram retiradas e rapidamente estocadas a -80°C para as análises bioquímicas (aminoácidos). As amostras do músculo gastrocnêmio total direito (GTD) foram retiradas e dissecadas nos seus diferentes constituintes: gastrocnêmio vermelho (GV) e gastrocnêmio branco (GB). Logo após, foram estocadas a -80°C para as análises imunológicas. As amostras de fígado foram retiradas e dissecadas em quatro partes diferentes (para a análise das citocinas), sendo também estocadas a -80°C para as análises imunológicas.

Os homogenatos do GTE para análises bioquímicas foram preparados da seguinte forma (Brand & Hess, 2000):

Aminoácidos: Glutamato (GLU) e Glutamina (GLN);

- ✓ Homogeneização do GTE (600mg) em 3mL de ácido perclórico (PCA 10%) em aparelho homogeneizador POLITRON PT2100;
- ✓ Acerto do pH para aproximadamente 7,0 com KOH (20%);
- ✓ Centrifugação a 3500rpm por 5 minutos;
- ✓ Retirada do sobrenadante, verificação do pH (deveria estar próximo de 7,0);
- ✓ Congelamento das amostras a -80°C até a execução dos experimentos.

Os homogenatos do GTD (divididos em GV e GB) para análises imunológicas foram preparados da seguinte forma (Brand & Hess, 2000):

- ✓ Homogeneização dos músculos (100mg) em 500µL de tampão PBS (pH 7,4) em aparelho POLITRON PT2100;
- ✓ Centrifugação a 3500rpm por 5 minutos;

- ✓ Retirada do sobrenadante e posterior congelamento das amostras a -80°C até a execução dos experimentos.

Os homogenatos de fígado para análises imunológicas foram preparados da seguinte forma (Brand & Hess, 2000):

- ✓ Homogeneização do fígado (200mg) em 2mL de tampão PBS (pH 7,4) em aparelho POLITRON PT2100;
- ✓ Centrifugação a 3500rpm por 5 minutos;
- ✓ Retirada do sobrenadante e posterior congelamento das amostras a -80°C até a execução dos experimentos.

Análises bioquímicas

Dentro das análises bioquímicas quantificamos: a concentração sérica das Proteínas de Fase Aguda (PFA), sendo uma positiva: Proteína C-reativa (PCR) e uma negativa: albumina. Foi também analisada a atividade sérica da enzima Creatina Quinase (CK), a concentração sérica dos antioxidantes (*FRAP – Ferric Reducing Ability of Plasma* e ácido úrico – AU), junto da concentração muscular dos aminoácidos GLU e GLN. Estas análises bioquímicas foram feitas em aparelho automatizado AUTOLAB 18 (Boehringer & Mannheim) através de *kits* específicos para cada marcador (PFA, CK e AU) ou em espectrofotômetro, no caso da quantificação dos aminoácidos e do *FRAP*, seguindo os protocolos de Lund (1985) e Benzie & Strain (1996), respectivamente.

Análises hematológicas

Dentro das análises hematológicas quantificamos: o número total de hemáceas (RBC), concentração de hemoglobina (Hb), hematócrito (HCT) e leucócitos (WBC) no

sangue total, além da contagem diferencial dos leucócitos (bastonetes, neutrófilos segmentados, eosinófilos, linfócitos, monócitos e basófilos). As análises hematológicas foram feitas em aparelho CELM CC-550 (Companhia Equipadora de Laboratórios Modernos, São Paulo/SP, Brasil).

Análises imunológicas

Quantificamos as citocinas interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina 1 beta (IL-1 β) e interleucina 10 (IL-10) nos músculos gastrocnêmio vermelho (GV), gastrocnêmio branco (GB), além do fígado e soro. Para a quantificação destas citocinas utilizamos kits Duo-Set (*R&D Systems*) específicos para cada citocina de interesse, sendo as leituras feitas em leitor de ELISA da marca *microQuantium*.

Análises estatísticas

Os resultados estão apresentados na forma de média e desvio-padrão ($X \pm DP$). Para o cálculo das análises imunológicas foi utilizado o programa *MATLAB 7.0* e para a construção dos gráficos foi utilizado o programa *Origin 6.0*. Foi utilizado o programa *GraphPad Instat*[®] (San Diego, CA) para conduzir as análises estatísticas para amostras não-pareadas e paramétricas (teste “t” de *Student* não-pareado) e para amostras não-pareadas e não-paramétricas (KRUSKAL-WALLIS com pós-teste de Dunn). Para todas as análises foi adotada a significância $p < 0,05$.

RESULTADOS

Performance e alteração muscular dos grupos CO, Tr e FOR

A Figura 2 apresenta os dados da *performance* (A) e a concentração sérica da enzima CK (B), utilizada como indicador de alteração na permeabilidade da membrana muscular de todos os animais no momento inicial (antes do treinamento), após a semana de treinamento 2x/dia (grupo Tr) e após a semana de treinamento de 4x/dia daqueles animais selecionados como grupo *FOR*.

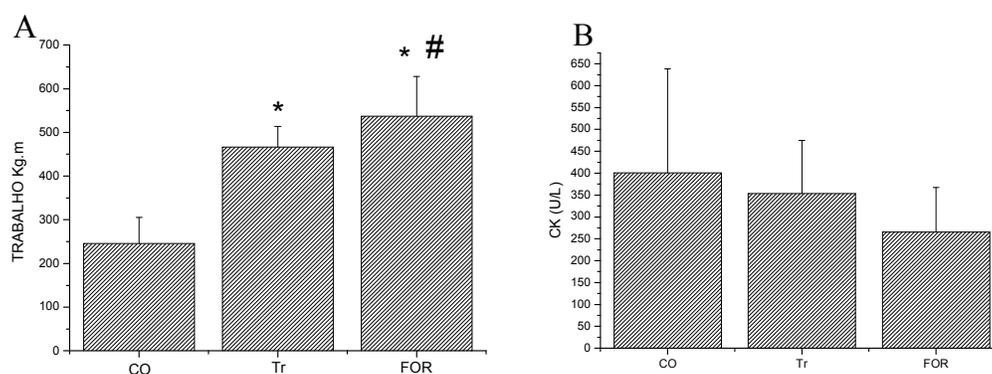


Figura 2. Evolução da *performance* dos ratos [Kg*m] (A) e atividade sérica da CK [U/L] (B) dos ratos submetidos ao protocolo de indução ao *continuum* treinamento/*overtraining*. * $p < 0,05$ em relação ao grupo CO, # $p < 0,05$ em relação ao grupo Tr.

A *performance* dos ratos foi progressivamente aumentada com o aumento na frequência de sessões diárias de treinos (Figura 2A), sendo que um maior número de sessões diárias realizadas pelo grupo *FOR* não interferiu e sim, corroborou ainda mais no tocante às adaptações de *performance* já alcançadas no grupo Tr. A concentração sérica da CK apresentou uma tendência de queda nos grupos Tr e *FOR* ($p > 0,05$) quando comparados ao grupo CO.

Efeitos do treinamento sobre o hemograma e concentração dos aminoácidos glutamina e glutamato no músculo-esquelético

A Tabela II mostra os valores do hemograma dos diferentes grupos de ratos, além da concentração muscular dos aminoácidos glutamina e glutamato.

Tabela II. Hemograma com contagem diferencial de leucócitos, glutamina, glutamato e razão glutamina/glutamato no músculo-esquelético dos ratos submetidos ao protocolo de indução ao *continuum* treinamento/*overtraining*. * $p < 0,05$ em relação ao grupo CO; # $p < 0,05$ em relação ao grupo Tr.

Análises	Grupos	Controle (CO)	Treinado (Tr)	Overreaching funcional (FOR)
<i>Hemáceas ($10^6/mm^3$)</i>		8,6 ± 0,6	8,1 ± 0,9	8,0 ± 0,5 *
<i>Hematócrito (HCT) (%)</i>		49,3 ± 7,8	51,1 ± 13,8	41,1 ± 1,5 * #
<i>Hemoglobina (Hb) (g/dL)</i>		15,3 ± 1,0	15,6 ± 1,0	15,6 ± 0,5
<i>Leucócitos Totais (mm^3)</i>		3135 ± 1229,7	3457,1 ± 1206,7	2659 ± 751,6
<i>Bastonetes (mm^3)</i>		57,5 ± 64,8	99,7 ± 55,0	66,8 ± 37,7
<i>Segmentados (mm^3)</i>		648,1 ± 406,5	810,3 ± 359,6	593,1 ± 255,5
<i>Eosinófilos (mm^3)</i>		0,0	0,0	8,2 ± 12,9
<i>Linfócitos (mm^3)</i>		2324,2 ± 829,8	2352,6 ± 901,5	1905,1 ± 608,5
<i>Monócitos (mm^3)</i>		101 ± 41,3	195 ± 107,6 *	84,3 ± 50,2 #
<i>Glutamina (mmol/Kg)</i>		2,06 ± 0,44	2,28 ± 0,64	2,05 ± 0,8
<i>Glutamato (mmol/Kg)</i>		0,88 ± 0,09	0,87 ± 0,22	1,03 ± 0,2
<i>Razão Glutamina/Glutamato</i>		2,38 ± 0,73	2,61 ± 0,29	1,95 ± 0,6 #

Os animais do grupo Tr não apresentaram alterações significativas em praticamente nenhum dos parâmetros analisados quando comparados ao grupo CO, exceto quanto ao aumento no número de monócitos circulantes.

A comparação entre os animais do grupo FOR com os do grupo CO mostrou que o grupo FOR apresentava um número de hemácias e hematócrito (RBC e HCT) significativamente menores, associado à manutenção nas concentrações de Hb. O número de leucócitos totais (WBC) junto dos bastonetes, segmentados e linfócitos apresentou tendência de queda no grupo FOR ($p > 0,05$) em relação ao grupo Tr.

Os dados referentes à contagem diferencial dos leucócitos nos animais do grupo CO indicam que os ratos, em relação aos humanos, possuem uma razão entre quantidade de linfócitos e neutrófilos invertida. No tocante aos leucócitos, o grupo Tr

apresentou comportamento diferente do grupo *FOR*, mostrando uma tendência de aumento nos bastonetes (neutrófilos jovens), neutrófilos segmentados e linfócitos no grupo Tr ($p>0,05$). Já o grupo *FOR* apresentou valores próximos aos do grupo CO, com diminuição significativa nos monócitos quando comparado ao grupo Tr. Os eosinófilos foram encontrados somente nos animais do grupo *FOR*. A razão Gln/Glu mostrou queda significativa no grupo *FOR* em relação ao grupo Tr.

Efeitos do treinamento sobre citocinas antiinflamatórias

A Figura 3 mostra a concentração das citocinas IL-6 e IL-10 nos músculos GV (A), GB (B) e fígado (C) dos ratos do grupo CO, Tr e *FOR*.

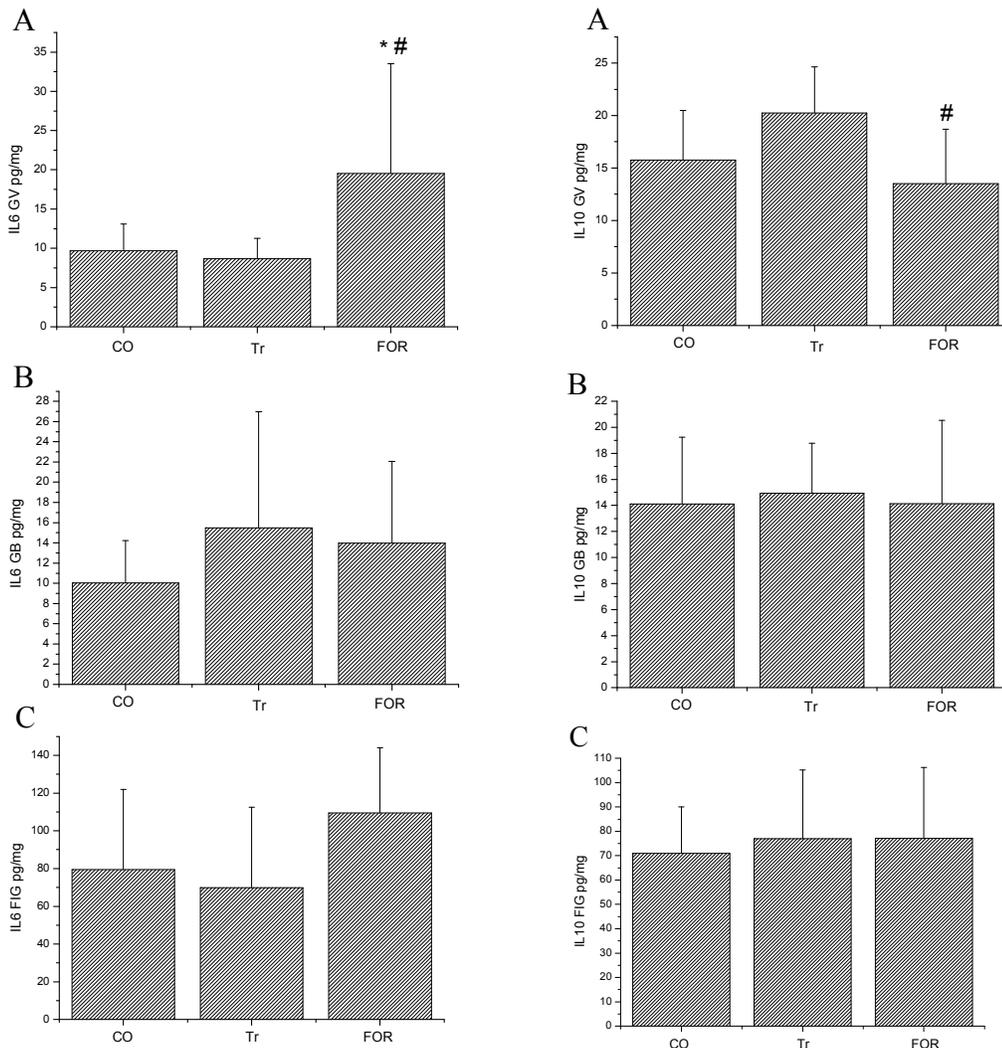


Figura 3. Concentrações das citocinas IL-6 (pg/mg) e IL-10 (pg/mg) nos músculos GV (A) e GB (B) e no fígado (C) dos ratos submetidos ao protocolo indução ao *continuum* treinamento/*overtraining*. * $p < 0,05$ em relação ao grupo CO; # $p < 0,05$ em relação ao grupo Tr.

O grupo Tr não apresentou alteração significativa nas concentrações de IL-6 em nenhum dos tecidos, somente uma tendência de aumento no músculo GB. Já a IL-10 apresentou tendência de aumento no músculo GV.

A IL-6 do grupo FOR apresentou-se significativamente superior quando comparada aos grupos CO e Tr no músculo GV. No fígado houve tendência de aumento na IL-6 em relação ao grupo Tr ($p > 0,05$). A produção da IL-10 do músculo GV no grupo FOR diminuiu significativamente quando comparado ao grupo Tr.

Efeitos do treinamento sobre citocinas pró-inflamatórias

A Figura 4 mostra a concentração das citocinas TNF- α e IL-1 β nos músculos GV, GB e fígado dos ratos do grupo CO, Tr e FOR.

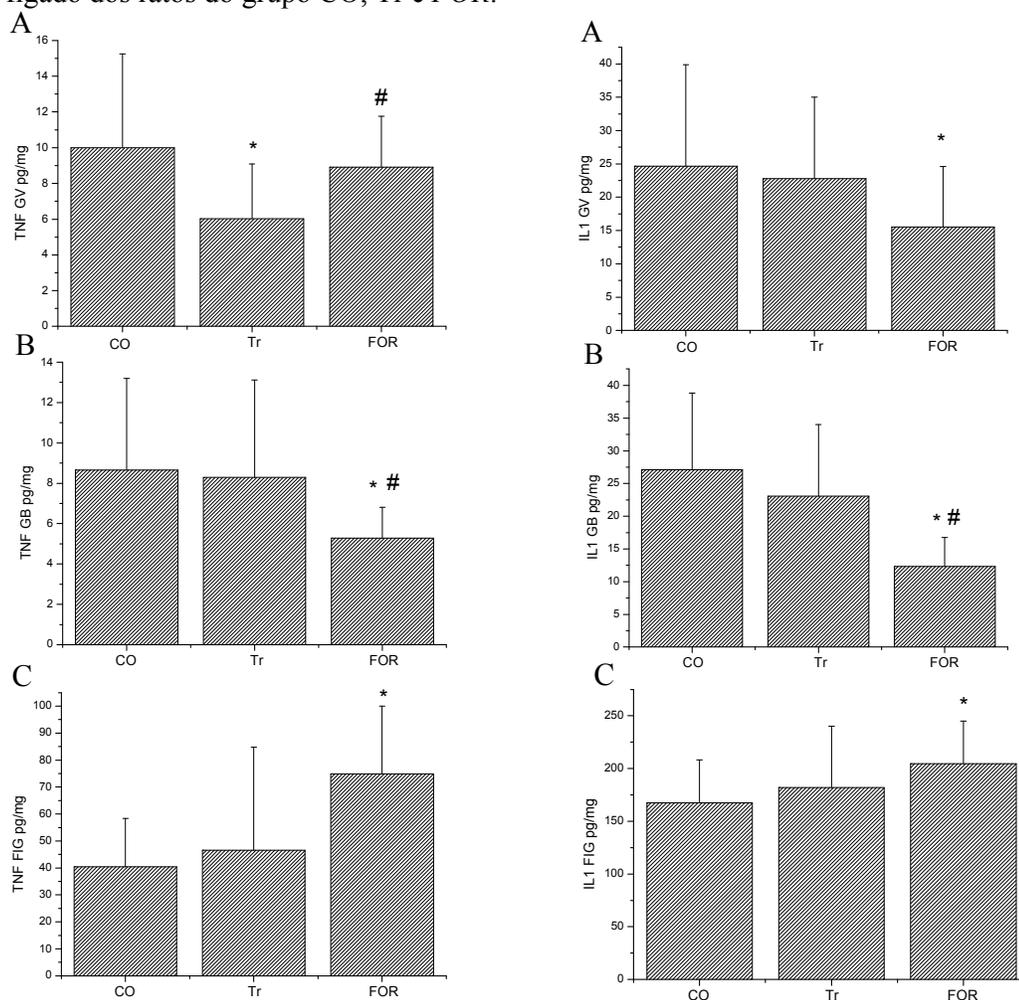


Figura 4. Concentrações das citocinas TNF- α (em pg/mg) e IL-1 β nos músculos GV (A) e GB (B) e no fígado (C) dos ratos submetidos ao protocolo indução ao *continuum* treinamento/*overtraining*. * $p < 0,05$ em relação ao grupo CO; # $p < 0,05$ em relação ao grupo Tr.

O grupo Tr apresentou diminuição significativa nas concentrações de TNF- α somente no músculo GV, sem outras alterações nos demais tecidos. Já a IL-1 β dos animais do grupo Tr não se alterou em nenhum dos tecidos.

O grupo FOR apresentou diminuição significativa nos valores de TNF- α no músculo GB e aumento no fígado em relação aos grupos CO e Tr. As concentrações de IL-1 β nos músculos GV e GB diminuíram significativamente no grupo FOR quando comparadas aos grupos CO (GV e GB) e Tr (GB). Já a produção hepática de IL-1 β seguiu o perfil encontrado para TNF- α , com aumento significativo no grupo FOR em relação ao CO, mas não ao grupo Tr.

Efeitos do treinamento sobre as PFA, status antioxidante e marcadores de catabolismo protéico.

A Tabela III apresenta os valores das proteínas PCR e albumina como representantes das proteínas de fase aguda positiva e negativa, respectivamente; os valores de FRAP e ácido úrico como antioxidantes séricos e marcadores séricos de catabolismo protéico.

Tabela III. Concentração sérica das proteínas de fase aguda PCR e albumina, antioxidantes de baixo peso molecular (*FRAP* e *AU*) e marcadores de catabolismo protéico (uréia, proteínas totais e creatinina) dos ratos submetidos ao protocolo indução ao *continuum* treinamento/*overtraining*. * $p < 0,05$ em relação ao grupo *CO*; # $p < 0,05$ em relação ao grupo *Tr*.

Grupos	Controle (CO)	Treinados (Tr)	Overreaching funcional (FOR)
Análises			
<i>Proteína C-reativa (mg/L)</i>	4,8 ± 1,8	5,6 ± 1,1	3,9 ± 0,6*#
<i>Albumina (g/dL)</i>	4,3 ± 0,1	4,1 ± 0,3 *	4,2 ± 0,1
<i>FRAP (mEq TROLOX)</i>	312,5 ± 43,2	303,1 ± 58,9	347,5 ± 63,2*#
<i>Ácido Úrico (mg/dL)</i>	1,4 ± 0,4	1,4 ± 0,8	1,8 ± 0,7*#
<i>Uréia (mg/dL)</i>	49,1 ± 9,4	53,4 ± 10,1	43,1 ± 5,9 #
<i>Proteínas Totais (g/dL)</i>	6,3 ± 0,6	6,0 ± 0,7	6,3 ± 0,6
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,1

Os animais do grupo *Tr* mostraram tendência de aumento na PCR e diminuição significativa nas concentrações de albumina quando comparados ao grupo *CO*, sem alterações nos demais parâmetros analisados.

Os animais do grupo *FOR* apresentaram valores séricos aumentados de *FRAP* e *AU* e diminuição significativa nas concentrações de PCR quando comparado aos grupos *CO* e *Tr*, além de diminuição significativa na concentração de uréia em relação ao grupo *Tr*.

DISCUSSÃO

Os dados apresentados nesse estudo mostraram que o protocolo de indução de um *continuum* Treinamento-*Overtraining* induziu melhora no desempenho da maioria dos animais, selecionados como grupo *FOR* conforme critério de seleção sugerido anteriormente (Hohl et al., 2009). Somente 3 animais de um total de 15 foram caracterizados como grupo *NFOR*, situação compatível com efeitos observados em humanos expostos ao mesmo protocolo de treinamento (Coffey & Hawley, 2007).

Os animais do grupo *FOR* apresentaram diferenças adaptativas segundo os marcadores analisados em relação aos animais do grupo Tr. Podemos destacar, dentre outros, a tendência de queda na concentração da enzima CK no soro, podendo este dado relacionar-se à *performance* aumentada destes animais. Nesse caso, a adaptação muscular viabilizou condições para melhora da *performance*.

Essa é uma característica do estado *FOR*, possibilitar a melhora da *performance* após um tempo de descanso (Meeusen et al., 2006), refletindo adaptação positiva ao protocolo de treinamento. Note que ambos os grupos foram avaliados 60 horas após a última sessão de treino. Além disso, outros marcadores analisados sugerem estados adaptativos diferenciados entre esses dois grupos.

Os animais do grupo Tr estavam bem adaptados às 9 primeiras semanas de treinamento. Mostraram *performance* significativamente aumentada frente aos animais do grupo CO e apresentaram sutis alterações na maioria dos parâmetros analisados, exceto para os monócitos, albumina e TNF- α no gastrocnêmio vermelho em relação ao grupo CO. A produção de citocinas antiinflamatórias mostrou tendência de aumento e as pró-inflamatórias diminuíram no músculo gastrocnêmio vermelho. Houve uma ligeira e até certo ponto contraditória tendência de aumento ($p > 0,05$) nas concentrações séricas de PCR acompanhado de um aumento significativo no número de monócitos circulantes.

O conjunto de dados é condizente com o padrão de controle da resposta pró e antiinflamatória tecidual muscular e sérica como reflexo de adaptação ao treinamento e corrobora dados da literatura que também não mostraram alterações severas e significativas nas concentrações de citocinas no plasma e nos músculos-esqueléticos após protocolos variados de treinamento físico (Peake et al., 2003; Stewart et al. 2007;

Vogiatzis et al., 2007; Huffman et al., 2008), talvez pelo fato destas proteínas atuarem em concentrações picomolares, sendo a dinâmica de sua alteração muscular e plasmática bastante sutil.

Já nos animais do grupo *FOR* houve potencialização do padrão antiinflamatório muscular, visualizado através das citocinas, e sistêmico, visualizado através da contagem total e diferencial de leucócitos e PCR após 60 horas de descanso. Da mesma forma que o observado para humanos (Febbraio & Pedersen, 2002), nossos dados mostraram aumento na produção de IL-6 pela musculatura esquelética, principalmente no gastrocnêmio vermelho e, ao mesmo tempo, inibição e/ou controle na produção e secreção de TNF- α e IL-1 β , sinalizada provavelmente pela própria IL-6 (Starkie et al., 2003).

As ações da IL-6 são eminentemente antiinflamatórias e metabólicas (Pedersen, 2000; Petersen & Pedersen, 2005). A inibição da produção e secreção exacerbada das citocinas pró-inflamatórias, particularmente do TNF- α , é necessária para garantir a adaptação do tecido muscular esquelético ao treinamento físico. O TNF- α está ligado à sinalização de vias que levam à proteólise muscular, inibição das vias de anabolismo celular e diminuição da capacidade de reparo tecidual (Frost et al., 2003; Williamson et al., 2005), podendo ainda acentuar a condição de estresse oxidativo do meio (Lang et al., 2006), acelerando a sinalização apoptótica intracelular via caspases, acentuando a coagulação na microvasculatura e o colapso hemodinâmico tecidual (Foulstone et al., 2001; Anwar et al., 2002). Várias evidências vêm mostrando que o treinamento físico regular e sistematizado tende a instalar um padrão antiinflamatório local e sistêmico com diminuição na produção e secreção de TNF- α pelo músculo-esquelético (Greiwe et al., 2001; Conraads et al., 2002; Bruunsgaard et al., 2004; Lambert et al., 2008).

Muito embora a superprodução de TNF- α possa ser contraproducente em termos adaptativos, em particular ao tecido muscular esquelético, suas funções parácrina e autócrina, quando controladas, ainda podem ser entendidas como pró-adaptativas no tocante a este tecido, uma vez que está relacionada à translocação de GLUT-4 (transportador de glicose) para a membrana celular e aumento da captação de glicose pelo tecido (Roher et al., 2008) e a própria ativação do fator de transcrição NF-K β que atua no controle apoptótico intracelular (Dirks & Leeuwenburgh, 2006).

Esses papéis de inibição na síntese protéica e estimulador da condição de estresse oxidativo intramuscular podem ser coadjuvados pela IL-1 β , que mostra efeito catabólico e pró-oxidante em tecidos que a super-expressam (Cooney et al., 1999; Chevrel et al., 2005). Juntos, TNF- α e IL-1 β produzidos e secretados em altas concentrações (suprafisiológicas), podem desencadear sintomas sistêmicos como febre, fadiga e distúrbios do sono, condição conhecida como *Sickness Behavior Syndrome*, correlata à Síndrome do *Overtraining* (Meeusen et al., 2006; Cavadini et al., 2007). Dessa forma, uma elevada produção e secreção destas citocinas pró-inflamatórias pelo tecido muscular sinalizariam uma condição pró-inflamatória crônica e sistêmica, como já demonstrado em condições de endotoxemia (Borge et al., 2009).

A IL-6 estimula as células imunes e musculares a sintetizarem outras citocinas antiinflamatórias, como a IL-10, IL-1ra, IL-4 e IL-13 (Smith, 2000). Além dessa função antiinflamatória, a IL-6 auxilia na ativação de vias metabólicas como a glicogenólise hepática, a lipólise no tecido adiposo e a oxidação de ácidos graxos nos tecidos (Fischer et al., 2004; Petersen & Pedersen, 2005). Promove o reparo do tecido danificado, participando na sinalização hipertrófica e hiperplásica das células musculares, assumindo um papel semelhante aos fatores de crescimento, ativando a proliferação das

células-satélite do tecido muscular (Serrano et al., 2008) e facilitando a captação de substratos energéticos como glicose e ácidos graxos pelo músculo-esquelético (Steensberg et al., 2002).

Para que tanto a função de reparo tecidual quanto a de regulador do metabolismo energético desempenhada pela IL-6 funcionem adequadamente, a literatura demonstra que o treinamento físico regular e sistematizado faz-se necessário, pois promove tanto o aumento na expressão gênica muscular dos receptores de IL-6 (IL-6R), tornando o tecido mais sensível à ação da IL-6 (Keller et al., 2005) quanto o próprio aumento na expressão do RNAm da IL-6, principalmente na musculatura com características oxidativas (Spangenburg et al., 2006), assim como encontrado em nossos dados em relação à produção muscular de IL-6 no gastrocnêmio vermelho (tipo I). Já de maneira aguda, as fibras glicolíticas (tipo II) mostram maior expressão do RNAm da IL-6 e maior síntese desta proteína devido à sinalização mais proeminente do Ca^{+2} e a depleção de glicogênio mais severa nestas fibras musculares (Hiscock et al., 2004).

Ainda nesse sentido, a literatura tem mostrado evidências de que existem diferentes vias de sinalização intracelular envolvidas na produção de IL-6 e TNF- α no tecido muscular esquelético (Keller et al., 2006). Por conta deste fator e em relação aos resultados deste protocolo de treinamento, a via de sinalização ligada à produção da IL-6 pareceu estar mais ativa. Esses achados colocam em discussão dados anteriores, utilizando células fagocíticas, que expunham a dependência da expressão intracelular de TNF- α para que a expressão da IL-6 pudesse ser deflagrada (Smith, 2000; Moldoveanu et al., 2001; Bruunsgaard, 2005; Keller et al., 2006).

Já quando analisamos a produção hepática de citocinas observamos aumento na produção de TNF- α e IL-1 β ($p < 0,05$) e tendência de aumento da IL-6 ($p > 0,05$) nos ratos

do grupo *FOR*. Esta resposta incremental na produção hepática das citocinas parece integrar a resposta metabólico-inflamatória do próprio tecido ao estresse ocasionado pela intensificação do treinamento (Li & Diehl, 2003). Este evento pode ser desencadeado por uma condição de estresse oxidativo aumentado no fígado, resultando na ativação do fator de transcrição NF- κ B e, conseqüentemente, na ativação da expressão de TNF- α (Diehl & Rai, 1996), que induz maior expressão das citocinas IL-1 β e IL-6 (Moshage, 1997). Esta resposta pode estar ainda ligada à própria regeneração do tecido hepático, uma vez que as citocinas, especialmente o TNF- α , estimulam a proliferação dos hepatócitos (Diehl et al., 1994), favorecendo de certa forma a adaptação positiva deste tecido ao protocolo de treinamento.

Em nossos experimentos a quantificação da concentração sérica das citocinas de interesse não foi possível devido tanto ao tempo de recuperação imposto aos ratos após a última sessão de treino antes do seu sacrifício (60 horas) quanto à metodologia utilizada não ser sensível o suficiente para detectá-las mesmo após estas 60 horas. No entanto, a literatura vem apontando que o treinamento físico sistematizado tende a promover manutenção e/ou decréscimo na concentração sérica de diversas citocinas, principalmente aquelas com função eminentemente pró-inflamatória como o TNF- α e a IL-1 β (Petersen & Pedersen, 2005; Huffman et al., 2008), podendo ainda atingir demais citocinas como a IL-6 e IL-10 (Huffman et al., 2008).

A tendência de diminuição na concentração sérica da CK do grupo *FOR* ($p > 0,05$) pode ter ocorrido como próprio reflexo do treinamento físico regular e sistematizado devido a um maior número de sarcômeros inseridos nas fibras musculares (Proske & Morgan, 2001; Féasson et al., 2002), alteração no padrão de recrutamento das unidades motoras ou a um mecanismo neural protetor (Chen, 2003), quadro conhecido como

“efeito das sessões repetidas” (McHugh et al., 1999). Nesse sentido, a concentração de CK no soro vem apresentando grande aplicabilidade prática como marcador de adaptação ao treinamento físico (Brancaccio et al., 2008; Lazarim et al., 2009).

Outro dado bioquímico que reforça o maior efeito adaptativo no grupo *FOR* diz respeito à diminuição na concentração sérica de uréia no grupo *FOR* em relação ao grupo Tr, refletindo menor desgaste metabólico protéico neste grupo e concordando com o fato dos animais deste grupo mostrarem atenuação na produção de citocinas pró-inflamatórias com função proteolítica (Moldoveanu et al., 2001; Williamson et al., 2005).

Em relação às células brancas e sua contagem diferencial, uma possibilidade quanto à tendência de diminuição no sangue do grupo *FOR* ($p > 0,05$) em relação ao grupo Tr reside no fato de uma possível migração de grande parte destas células para os tecidos danificados pelo próprio treinamento físico, principalmente o músculo-esquelético (Tidball, 2005). Interessante reparar que essa eventual migração de células brancas não estaria ligada a maiores níveis de lesão muscular nesse grupo de ratos, tendo em vista a tendência de queda na concentração da CK no grupo *FOR*. A literatura apresenta evidências que separam os eventos de migração celular e lesão muscular (Malm, 2001), mostrando que não há relação causa-efeito entre eles, mesmo porque os momentos de pico no soro dos marcadores de lesão muscular podem diferir dos marcadores relacionados à inflamação (Toft et al., 2002), incluindo as células brancas.

A diminuição da concentração de leucócitos totais e de sua contagem diferencial pode levantar a hipótese de uma maior susceptibilidade às infecções no grupo *FOR*.

Essa hipótese é questionada atualmente na literatura, uma vez que já estão descritos quadros inflamatórios das vias aéreas sem a instalação de infecção (Bermon, 2007). Ou

seja, a hiperventilação ocasionada pelo próprio exercício físico estimularia células do epitélio brônquico a secretar diversos fatores quimiotáticos, favorecendo a ativação de um quadro inflamatório crônico e de baixo nível (Bermon, 2007). Nesse sentido, Haaland e colaboradores (2008) publicaram um artigo onde defendem a execução do exercício físico aeróbio, de maneira regular e sistematizada, apesar de alguns possíveis efeitos agudos indesejados, conferindo a este o título de “amigo” do sistema imune através do controle da resposta imune adaptativa e da inflamação sistêmica crônica (Haaland et al., 2008). Corroborando este trabalho, Vieira e colaboradores (2007) demonstraram que o treinamento físico aeróbio promove proteção contra a inflamação das vias aéreas.

Um dado que corrobora essa discussão é o aumento do número de eosinófilos circulantes no grupo *FOR*, podendo ser resultado da presença de um quadro infeccioso parasitário ou o desenvolvimento de uma reação alérgica pelos ratos (Abbas & Lichman, 2005).

Já em relação ao fígado, um dado intrigante é que, por mais que a produção hepática de TNF- α e IL-1 β estivesse aumentada no grupo *FOR*, a concentração plasmática da PCR apresentou queda significativa nesse grupo. Nesse tocante, a literatura tem sido contundente quanto à diminuição na concentração plasmática das proteínas de fase aguda, especialmente a PCR, como uma resposta adaptativa ao treinamento regular e sistematizado (Kasapis & Thompson, 2005; Plaisance & Grandjean, 2006). Esse fato pode ter acontecido devido a diversos fatores, discutidos a seguir.

Em condições crônicas de treinamento físico parece haver outros fatores e moléculas responsáveis pelo controle da síntese hepática de PCR, além do papel

exercido pelo TNF- α e IL-1 β (Tomaszewski et al., 2003). De forma sistêmica, a redução na produção hepática de PCR sofre influência direta via menor produção de citocinas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo, músculo-esquelético e células fagocíticas e indireta via aumento da sensibilidade à insulina, melhora da função endotelial e diminuição do peso (Kasapis & Thompson, 2005).

Nesse sentido, a literatura tem associado a queda na concentração plasmática de PCR como resultado do treinamento físico sistematizado e regular à diminuição nos valores de índice de massa corporal, massa corporal total e percentual de massa gorda da amostra estudada (Stewart et al., 2007). Nossos dados mostram que os ratos do grupo *FOR* apresentaram tendência de redução ($p > 0,05$) da massa corporal total em relação ao grupo Tr (dados não apresentados).

Outra sugestão para explicar a diminuição da concentração plasmática de PCR tem sido que uma sucessão de exercícios agudos que caracterizam o protocolo de treinamento induziria alterações significativas, repetidas e transientes na concentração de IL-6 no sangue, produzindo um efeito de *downregulation* na produção hepática de PCR (Stewart et al., 2007).

A concentração sérica de albumina nos animais do grupo *FOR* não se alterou em relação ao grupo CO. Esse dado reforça a condição adaptativa positiva dos ratos do grupo *FOR*, uma vez que a albumina parece assumir um papel importante como antioxidante sérico (Rosell et al., 1999) e como transportador de algumas citocinas pelo soro (Granger et al., 2005).

Os dados apresentados nesse estudo mostraram também que os animais do grupo *FOR* exibiram um padrão antioxidante, com aumento nas concentrações séricas de *FRAP* e ácido úrico. Nossos dados corroboram achados da literatura sobre o efeito

adaptativo no sistema de defesa antioxidante em decorrência do exercício físico regular e sistematizado (Ji, 1999; Leeuwenburgh & Heinecke, 2001; Ji, 2008). Uma boa capacidade antioxidante reduz, dentre outros, a susceptibilidade da oxidação das lipoproteínas LDL pelos macrófagos, prevenindo contra a disfunção endotelial, formação de placas de ateroma e a inflamação sistêmica (Witztum, 1997). Estudos prévios já haviam confirmado o efeito do treinamento físico na melhora da capacidade antioxidante do soro, conferida principalmente pelo ácido úrico, grupos tióis e ácido ascórbico (Rosell et al., 1999; Kostaropoulos et al., 2006). O ácido úrico pode ainda atuar como um importante antioxidante intracelular, na forma de urato, protegendo tecidos como o músculo-esquelético contra a condição de estresse oxidativo (Hellsten et al., 2001).

Fechando o quadro de marcadores de nosso estudo, os dados da concentração muscular dos aminoácidos corroboram a literatura no sentido de que, em situações de estresse pode haver uma diminuição na síntese e exportação de glutamina pela musculatura esquelética (Raj et al., 2005), dado este sinalizado pelas tendências de diminuição da concentração de glutamina muscular ($p > 0,05$) e aumento da concentração muscular de glutamato ($p > 0,05$), considerando o glutamato um dos precursores da própria glutamina através da ação da enzima glutamina sintetase. Essa tendência acaba sendo reforçada no resultado da razão glutamina/glutamato muscular, onde uma queda significativa aconteceu nos ratos que aumentaram o volume de treinamento para 4x/dia (*FOR*). A diminuição da concentração intramuscular de glutamina pode refletir ainda um maior consumo deste aminoácido pelo próprio tecido muscular, considerando o potencial anabólico e anaplerótico deste aminoácido (Mittendorfer et al., 2001; Bowtell & Bruce, 2002).

A literatura tem demonstrado que os glicocorticóides (cortisol e corticosterona) são potentes estimuladores da expressão da enzima glutamina sintetase nos tecidos (Max, 1990). Porém, o exercício físico regular e sistematizado apresenta a propriedade de atenuar a secreção destes glicocorticóides durante e após o esforço (Falduto et al., 1992), podendo justificar, mais uma vez, os dados de glutamina com tendência de atenuação no grupo *FOR*. Outra corrente na literatura considera ainda que apesar dos glicocorticóides aumentarem a expressão da enzima glutamina sintetase no músculo-esquelético, há um aumento da exportação, promovendo uma diminuição na sua concentração intramuscular (Muhlbacher et al., 1984).

Já em relação ao glutamato a literatura tem mostrado que a maior fonte deste aminoácido é a própria musculatura esquelética (Rutten et al., 2005). A tendência de aumento na concentração intramuscular de glutamato, principalmente nos ratos do grupo *FOR*, pode refletir uma maior oxidação dos aminoácidos de cadeia ramificada (*BCAA*) pelo músculo-esquelético (Rutten et al., 2005). Levando em consideração que o glutamato é um dos precursores da glutationa (GSH), o mais abundante antioxidante intracelular (Amores-Sanchez & Medina, 1999), pode-se especular sobre um melhor potencial antioxidante intramuscular nos ratos do grupo *FOR*.

As análises das citocinas TNF- α , IL-1 β e IL-6 no músculo-esquelético mostrou-se bastante útil para a identificação do quadro antiinflamatório predominante nos ratos do grupo *FOR*, que, somado a um maior potencial antioxidante sérico, diminuição nos valores séricos da PCR e à manutenção do padrão normal da contagem total e diferencial das células brancas nestes animais viabilizaram a evolução da *performance* encontrada no grupo *FOR*.

Em conclusão, o conjunto de resultados apresentados nesse estudo sugere que os animais do grupo *FOR* estavam bem adaptados tanto pela variável da *performance* quanto pelas análises biológicas, exibindo um padrão antiinflamatório muscular e antioxidante sérico superior aos animais dos grupos CO e Tr.

As citocinas IL-6, TNF- α e IL-1 β mostram-se bastante responsivas ao processo de treinamento físico, além de serem investigadas em um grande número de citações literárias atualmente. Junto destas citocinas, a proteína de fase aguda PCR e os aminoácidos glutamina e glutamato (no músculo-esquelético e no soro) são marcadores bastante úteis, dentre vários outros, na investigação dos efeitos do treinamento físico no padrão inflamatório (pró e anti) e adaptativo instalado nos animais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDER, R.M. Models and the scaling of energy costs for locomotion. *J. Exp. Biol* 2005;208:1645-1652.

AMORES-SÁNCHEZ, M.I.; MEDINA, M.A. Glutamine as a precursor of glutathione and oxidative stress. *Mol Genet Metab* 1999;67:100-105.

ANWAR, A., ZAHID, A.A., SCHEIDEGGER, K.J., BRINK, M., DELAFONTAINE, P. Tumor necrosis factor-alpha regulates insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 expression in vascular smooth muscle. *Circulation*. 2002;105:1220-1225.

ABBAS, A.K., LICHTMAN, A.H. *Imunologia celular e molecular*. 5ª edição; Elsevier: 2005.

BANFI, G.; DI GAETANO, N.; LOPEZ, R.S.; MELEGATI, G. Decreased mean spherical cell volume values in top-level rugby players are related to the intravascular hemolysis induced by exercise. *Lab Hematol* 2007;13:103-107.

BENZIE, I.F.; STRAIN, J.J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem* 1996;239:70-76.

BERMON, S. Airway inflammation and upper respiratory tract infection in athletes: is there a link? *Exerc Immunol Rev*. 2007;13:6-14.

BORGE, B.A., KALLAND, K.H., OLSEN, S., BLETTA, A., BERGGREEN, E., WIIG, H. Cytokines are produced locally by myocytes in rat skeletal muscle during endotoxemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 (*in press*)..

BOWTELL, J.L., BRUCE, M. Glutamine: an anaplerotic precursor. *Nutrition*. 2002 Mar;18(3):222-224.

BRANCACCIO, P., MAFFULLI, N., BUONAURO, R., LIMONGELLI, F.M.. Serum enzyme monitoring in sports medicine. *Clin Sports Med*. 2008;27:1-18.

BRUUNSGAARD, H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *J Leukoc Biol* 2005;78:819-835.

BRUUNSGAARD, H.; BJERREGAARD, E.; SCHROLL, M.; PEDERSEN, B.K. Muscle strength after resistance training is inversely correlated with baseline levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:237-41.

BUTTERFIELD, T.A.; BEST, T.M.; MERRICK, M.A. The dual roles of neutrophils and macrophages in inflammation: a critical balance between tissue damage and repair. *J Athl Train* 2006;41:457-465.

CAVADINI, G., PETRZILKA, S., KOHLER, P., JUD, C., TOBLER, I., BIRCHLER, T., FONTANA, A.. TNF-alpha suppresses the expression of clock genes by interfering with E-box-mediated transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:12843-12848.

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

- CHEVREL, G., GRANET, C., MIOSSEC, P. Contribution of tumour necrosis factor alpha and interleukin (IL) 1beta to IL6 production, NF-kappaB nuclear translocation, and class I MHC expression in muscle cells: in vitro regulation with specific cytokine inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1257-1262.
- COFFEY, V.G.; HAWLEY, J.A. The molecular bases of training adaptation. *Sports Med* 2007;37:737-763.
- CONRAADS, V.M., BECKERS, P., BOSMANS, J., DE CLERCK, L.S., STEVENS, W.J., VRINTS, C.J., BRUTSAERT, D.L.. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2002;23:1854-1860.
- COONEY, R.N.; MAISH, G.O. 3RD; GILPIN, T.; SHUMATE, M.L.; LANG, C.H.; VARY, T.C. Mechanism of IL-1 induced inhibition of protein synthesis in skeletal muscle. *Shock* 1999;11:235-241.
- DIEHL, A.M.; RAI, R. Review: regulation of liver regeneration by pro-inflammatory cytokines. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:466-470.
- DIEHL, A.M.; YIN, M.; FLECKENSTEIN, J.; YANG, S.Q.; LIN, H.Z.; BRENNER, D.A.; WESTWICK, J.; BAGBY, G.; NELSON, S. Tumor necrosis factor-alpha induces c-jun during the regenerative response to liver injury. *Am J Physiol* 1994;267:G552-G561.
- DIRKS, A.J., LEEUWENBURGH, C. Tumor necrosis factor alpha signaling in skeletal muscle: effects of age and caloric restriction. *J Nutr Biochem.* 2006;17:501-508.
- EL SAYED, K.A. Natural products as angiogenesis modulators. *Mini Rev Med Chem* 2005;5:971-993.
- FALDUTO, M.T.; YOUNG, A.P.; HICKSON, R.C. Exercise interrupts ongoing glucocorticoid-induced muscle atrophy and glutamine synthetase induction. *Am J Physiol* 1992;263:E1157-E1163.
- FÉASSON, L., STOCKHOLM, D., FREYSSINET, D., RICHARD, I., DUGUEZ, S., BECKMANN, J.S., DENIS, C.. Molecular adaptations of neuromuscular disease-associated proteins in response to eccentric exercise in human skeletal muscle. *J Physiol.* 2002;543:297-306.
- FEBBRAIO, M.A.; PEDERSEN, B.K. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J* 2002;16:1335-1347.
- FELLMANN, N. Hormonal and plasma volume alterations following endurance exercise. A brief review. *Sports Med* 1992;13:37-49.
- FISCHER, C.P., PLOMGAARD, P., HANSEN, A.K., PILEGAARD, H., SALTIN, B., PEDERSEN, B.K. Endurance training reduces the contraction-induced interleukin-6 mRNA expression in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287:E1189-E1194.
- FOULSTONE, E.J., MEADOWS, K.A., HOLLY, J.M., STEWART, C.E.. Insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II) inhibit C2 skeletal myoblast differentiation and enhance TNF alpha-induced apoptosis. *J Cell Physiol.* 2001;189:207-215.

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*. 2003 May;144:1770-1779.

GLEESON, M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol* 2007;103:693-699.

GLEESON, M. Immune system adaptation in elite athletes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:659-665.

GRANGER, J.; SIDDIQUI, J.; COPELAND, S.; REMICK, D. Albumin depletion of human plasma also removes low abundance proteins including the cytokines. *Proteomics* 2005;5:4713-4718.

GREIWE, J.S., CHENG, B., RUBIN, D.C., YARASHESKI, K.E., SEMENKOVICH, C.F.. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor alpha in frail elderly humans. *FASEB J*. 2001;15:475-482.

HAALAND D.A., SABLJIC, T.F., BARIBEAU, D.A. MUKOVOZOV, I.M., HART, L.E. Is regular exercise a friend or foe of the aging immune system? A systematic review. *Clin J Sport Med*. 2008 Nov;18:539-548.

HALSON, S.L.; JEUKENDRUP, A.E. Does overtraining exist? An analysis of overreaching and overtraining research. *Sports Med* 2004;34:967-981.

HEATH, G.W.; FORD, E.S.; CRAVEN, T.E.; MACERA, C.A.; JACKSON, K.L.; PATE, R.R. Exercise and the incidence of upper respiratory tract infections. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:152-157.

HEINRICH, P.C.; CASTELL, J.V.; ANDUS, T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621-636.

HELLSTEN, Y.; SVENSSON, M.; SJÖDIN, B.; SMITH, S.; CHRISTENSEN, A.; RICHTER, E.A.; BANGSBO, J. Allantoin formation and urate and glutathione exchange in human muscle during submaximal exercise. *Free Radic Biol Med* 2001;31:1313-1322.

HISCOCK, N., CHAN, M.H., BISUCCI, T., DARBY, I.A., FEBBRAIO, M.A.. Skeletal myocytes are a source of interleukin-6 mRNA expression and protein release during contraction: evidence of fiber type specificity. *FASEB J*. 2004;18:992-994.

HOHL, R.; FERRARESSO, R. L. P.; BUSCARIOLLI, R.; LUCCO, R.; BREZIKOFER, R.; MACEDO, D.V . Development and characterization of an overtraining animal model. *Med Sci Sports Exerc* 2009 (in press).

HOPPELER, H.; KLOSSNER, S.; FLÜCK, M. Gene expression in working skeletal muscle. *Adv Exp Med Biol* 2007;618:245-254.

HUFFMAN, K.M.; SLENTZ, C.A.; BALES, C.W.; HOUMARD, J.A.; KRAUS, W.E. Relationships between adipose tissue and cytokine responses to a randomized controlled exercise training intervention. *Metabolism* 2008;57:577-583.

JACKSON, M.J. Free radicals generated by contracting muscle: by-products of metabolism or key regulators of muscle function? *Free Rad Biol Med* 2008; 44:132-141.

- Ji, L.L. Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;222:283-292.
- Ji, L.L. Modulation of skeletal muscle antioxidant defense by exercise: Role of redox signaling. *Free Radic Biol Med* 2008;44:142-152.
- KARGOTICH, S.; GOODMAN, C.; KEAST, D.; MORTON, A.R. The influence of exercise-induced plasma volume changes on the interpretation of biochemical parameters used for monitoring exercise, training and sport. *Sports Med* 1998;26:101-117.
- KASAPIS, C.; THOMPSON, P.D. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1563-1569.
- KELLER, C.; HELLSTEN, Y.; STEENSBERG, A.; PEDERSEN, B.K. Differential regulation of IL-6 and TNF-alpha via calcineurin in human skeletal muscle cells. *Cytokine* 2006;36:141-147.
- KELLER, C.; STEENSBERG, A.; HANSEN, A.K.; FISCHER, C.P.; PLOMGAARD, P.; PEDERSEN B.K. Effect of exercise, training, and glycogen availability on IL-6 receptor expression in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2005;99:2075-2079.
- KOHN, D.F.; WIXSON, S.K.; WHITE, W.J.; BENSON, G.J. Anesthesia and analgesia in laboratory animals. Academic Press, 1997.
- KOSMIDOU, I.; VASSILAKOPOULOS, T.; XAGORARI, A.; ZAKYNTHINOS, S.; PAPAPETROPOULOS, A.; ROUSSOS, C. Production of interleukin-6 by skeletal myotubes: role of reactive oxygen species. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:587-93.
- KOSTAROPOULOS, I.A.; NIKOLAIDIS, M.G.; JAMURTAS, A.Z.; IKONOMOU, G.V.; MAKRYGIANNIS, V.; PAPADOPOULOS, G.; KOURETAS, D. Comparison of the blood redox status between long-distance and short-distance runners. *Physiol Res* 2006;55:611-6.
- LAMBERT, C.P., WRIGHT, N.R., FINCK, B.N., VILLAREAL, D.T.. Exercise but not diet-induced weight loss decreases skeletal muscle inflammatory gene expression in frail obese elderly persons. *J Appl Physiol*. 2008;105:473-478.
- LANG, C.H.; KRAWIEC, B.J.; HUBER, D.; MCCOY, J.M.; FROST, R.A. Sepsis and inflammatory insults downregulate IGFBP-5, but not IGFBP-4, in skeletal muscle via a TNF-dependent mechanism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290:R963-R972.
- LAZARIM, F.L.; ANTUNES-NETO, J.M.; DA SILVA, F.O.; NUNES, L.A.; BASSINI-CAMERON, A.; CAMERON, L.C.; ALVES, A.A.; BREZIKOFER, R.; DE MACEDO, D.V. The upper values of plasma creatine kinase of professional soccer players during the Brazilian National Championship. *J Sci Med Sport* 2009;12:85-90.
- LEEUWENBURGH, C.; HEINECKE JW. Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Curr Med Chem* 2001;8:829-838.
- LI, Z.; DIEHL, A.M. Innate immunity in the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 2003;19:565-571.

- LIU, J.; YEO, H.C.; OVERVIK-DOUKI, E.; HAGEN, T.; DONIGER, S.J.; CHU, D. W.; BROOKS, G. A.; AMES, B.N. Chronically and acutely exercised rats : biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *J. Appl Physiol* 2000;89:21-28.
- LUND, P. L-glutamine and L-glutamate. *Methods of Enzymatic Analysis*, v.3, Metabolites 3 – Lipids, Aminoacids and Related Compounds, Bergmeyer J and Bergmeyer H.U. 1985:357-363.
- MACKINNON, L.T. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: overtraining effects on immunity and performance in athletes. *Immunol Cell Biol* 2000;78:502-509.
- MALM, C. Exercise-induced muscle damage and inflammation: fact or fiction? *Acta Physiol Scand* 2001;171:233-239.
- MAX, S.R. Glucocorticoid-mediated induction of glutamine synthetase in skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc* 1990;22:325-330.
- MCHUGH, M.P., CONNOLLY, D.A., ESTON, R.G., GLEIM, G.W.. Exercise-induced muscle damage and potential mechanisms for the repeated bout effect. *Sports Med.* 1999;27:157-170.
- MEEUSEN, R.; DUCLOS, M.; GLEESON, M.; RIETJENS, G.; STEINACKER, J.; URHAUSEN, A. Prevention, diagnosis and treatment of the overtraining syndrome. *Eur J Spo Sci* 2006;6:1-14.
- MITTENDORFER, B., VOLPI, E., WOLFE, R.R.. Whole body and skeletal muscle glutamine metabolism in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280:E323-E333.
- MOLDOVEANU, A.I.; SHEPHARD, R.J.; SHEK, P.N. The cytokine response to physical activity and training. *Sports Med* 2001;31:115-144.
- MOSHAGE, H. Cytokines and the hepatic acute phase response. *J Pathol* 1997;181:257-266.
- MUHLBACHER, F.; KAPADIA, C.R.; COLPOYS, M.F.; SMITH, R.J.; WILMORE, D.W. Effects of glucocorticoids on glutamine metabolism in skeletal muscle. *Am J Physiol* 1984; 247:E75-E83.
- NIELSEN, S.; PEDERSEN, B.K. Skeletal muscle as an immunogenic organ. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8:346-351.
- PEAKE, J.M.; GERRARD, D.F.; GRIFFIN, J.F. Plasma zinc and immune markers in runners in response to a moderate increase in training volume. *Int J Sports Med* 2003;24:212-216.
- PEDERSEN, B.K. Exercise and cytokines. *Immunol Cell Biol* 2000;78:532-535.
- PEDERSEN, B.K.; HOFFMAN-GOETZ, L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev* 2000;80:1055-1081.
- PETERSEN, A.M.W.; PEDERSEN, B.K. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005;98:1154-1162.
- PLAISANCE, E.P. ; GRANDJEAN, P.W. Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. *Sports Med* 2006;36:443-458.

- PROSKE, U.; MORGAN, D.L. Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. *J Physiol* 2001;537:333-345.
- RAJ, D.S.; WELBOURNE, T.; DOMINIC, E.A.; WATERS, D.; WOLFE, R.; FERRANDO, A. Glutamine kinetics and protein turnover in end-stage renal disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E37-E46.
- ROBERGS, R.A.; ROBERTS, S.O. *Princípios Fundamentais de Fisiologia do Exercício para Aptidão, Desempenho e Saúde*. Phorte ed, 2005.
- ROHER, N., SAMOKHVALOV, V., DÍAZ, M., MACKENZIE, S., KLIP, A., PLANAS, J.V. The proinflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha increases the amount of glucose transporter-4 at the surface of muscle cells independently of changes in interleukin-6. *Endocrinology*. 2008;149:1880-1889.
- ROSELL, M.; REGNSTRÖM, J.; KALLNER, A.; HELLÉNIUS, M.L. Serum urate determines antioxidant capacity in middle-aged men - a controlled, randomized diet and exercise intervention study. *J Intern Med* 1999;246:219-226.
- RUTTEN, E.P.; ENGELN, M.P.; SCHOLS, A.M.; DEUTZ, N.E. Skeletal muscle glutamate metabolism in health and disease: state of the art. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:41-51.
- SERRANO, A.L.; BAEZA-RAJA, B.; PERDIGUERO, E.; JARDÍ, M.; MUÑOZ-CÁNOVES, P. Interleukin-6 is an essential regulator of satellite cell-mediated skeletal muscle hypertrophy. *Cell Metab* 2008;7:33-44.
- SMITH, C.; KRUGER, M.J.; SMITH, R.M.; MYBURGH, K.H. The inflammatory response to skeletal muscle injury: illuminating complexities. *Sports Med* 2008;38:947-969.
- SMITH, L.L. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stresses? *Med.Sci.Sports Exerc* 2000;32:317-331.
- SMITH, L.L. Tissue trauma: the underlying cause of overtraining syndrome? *J Strength Cond Res* 2004;18:185-193.
- SPANGENBURG, E.E.; BROWN, D.A.; JOHNSON, M.S.; MOORE, R.L. Exercise increases SOCS-3 expression in rat skeletal muscle: potential relationship to IL-6 expression. *J Physiol* 2006;572:839-848.
- STARKIE, R.; OSTROWSKI, S.R.; JAUFFRED, S.; FEBBRAIO, M.; PEDERSEN, B.K. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *FASEB J* 2003;17:884-886.
- STEENBERG, A.; KELLER, C.; STARKIE, R.L.; OSADA, T.; FEBBRAIO, M.A.; PEDERSEN, B.K. IL-6 and TNF-alpha expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E1272-E1278.
- STEENBERG, A.; VAN HALL, G.; KELLER, C.; OSADA, T.; SCHJERLING, P.; PEDERSEN, B.K.; SALTIN, B.; FEBBRAIO, M.A. Muscle glycogen content and glucose uptake during exercise in humans: influence of prior exercise and dietary manipulation. *J Physiol* 2002;541:273-281.
- STEINACKER, J.M.; LORMES, W.; REISSNECKER, S.; LIU, Y. New aspects of the hormone and cytokine response to training. *Eur J Appl Physiol* 2004;91:382-391.

- STEWART, L.K.; FLYNN, M.G.; CAMPBELL, W.W.; CRAIG, B.A.; ROBINSON, J.P.; TIMMERMAN, K.L.; MCFARLIN, B.K.; COEN, P.M.; TALBERT, E. The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1714-1719.
- TIDBALL, J.G. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol* 2005;288:R345-R353.
- TIIDUS, P.M. Radical species in inflammation and overtraining. *Can J Physiol Pharmacol* 1998; 76:533-538.
- TOFT, A.D., JENSEN, L.B., BRUUNSGAARD, H., IBFELT, T., HALKJAER-KRISTENSEN, J., FEBBRAIO, M., PEDERSEN, B.K.. Cytokine response to eccentric exercise in young and elderly humans. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002;283:C289-C295.
- TOMASZEWSKI, M.; CHARCHAR, F.J.; PRZYBYCIN, M.; CRAWFORD, L.; WALLACE, A.M.; GOSEK, K.; LOWE, G.D.; ZUKOWSKA-SZCZCHOWSKA, E.; GRZESZCZAK, W.; SATTAR, N.; DOMINICZAK, A.F. Strikingly low circulating CRP concentrations in ultramarathon runners independent of markers of adiposity: how low can you go? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1640-1644.
- URHAUSEN, A.; KINDERMANN, W. Diagnosis of overtraining: what tools do we have? *Sports Med* 2002;32:95-102.
- VIEIRA, R.P., CLAUDINO, R.C., DUARTE, A.C.S., SANTOS, A.B.G., PERINI, A., NETO, H.C.C.F., MAUAD, T., MARTINS, M.A., DOHLNIKOFF, M., CARVALHO, C.R.F. Aerobic exercise decreases chronic allergic lung inflammation and airway remodeling in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:871-877.
- VOGIATZIS, I.; STRATAKOS, G.; SIMOES, D.C.; TERZIS, G.; GEORGIADOU, O.; ROUSSOS, C.; ZAKYNTHINOS, S. Effects of rehabilitative exercise on peripheral muscle TNF α , IL-6, IGF-I and MyoD expression in patients with COPD. *Thorax* 2007;62:950-956.
- VOLLAARD, N.B.; SHEARMAN, J.P.; COOPER, C.E. Exercise-induced oxidative stress: myths, realities and physiological relevance. *Sports Med* 2005;35:1045-62.
- WILLIAMSON, D.L.; KIMBALL, S.R.; JEFFERSON, L.S. Acute treatment with TNF- α attenuates insulin-stimulated protein synthesis in cultures of C2C12 myotubes through a MEK1-sensitive mechanism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:E95-E104.
- WITZTUM, J.L. Immunological response to oxidized LDL. *Atherosclerosis* 1997;131:S9-S11.

ATIVIDADES COMPLEMENTARES DURANTE O PERÍODO DE DOUTORADO (2004-2008)

ARTIGOS PUBLICADOS

- ✓ Fernanda L. Lazarim, Joaquim M.F. Antunes-Neto, Fernando O.C. da Silva, Lázaro A.S. Nunes, Adriana B. Cameron, Luiz-Cláudio Cameron, Armindo A. Alves, René Brenzikofer, Denise Vaz de Macedo. The upper values of plasma creatine kinase of professional soccer players during the Brazilian National Championship. *J Sci Med Sport*. 2009; 12(1):85-90.
- ✓ Zoppi C.C., Hohl R., Silva, F.O.C., Lazarim, F.L., Antunes-Neto, J.M.F., Stancanelli, M., Macedo, D.V. Vitamin C and e supplementation effects in professional soccer players under regular training. *J Int Soc Sports Nutr*. 2006;13:37-44.

COMUNICAÇÕES EM CONGRESSOS

- ✓ Fernando Oliveira Catanho da Silva, Rejane Lucco, Rodrigo Ferraresso, Danilo Lopes Ferrucci, Denise Vaz de Macedo. EFFECT OF ELEVEN WEEK TRAINING PROGRAM UNDER INFLAMMATORY, HEMATHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN RAT SKELETAL MUSCLE, LIVER AND SERUM. In: *Meeting Internacional em Fisiologia do Exercício*, UFSCAR, São Carlos, 2008.
- ✓ Fernando Oliveira Catanho da Silva, Rejane Lucco, Rodrigo Ferraresso, Danilo Lopes Ferrucci, Denise Vaz de Macedo. EFFECT OF ELEVEN WEEK TRAINING PROGRAM UNDER INFLAMMATORY, HEMATHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN RAT SKELETAL MUSCLE, LIVER AND SERUM. In XXXVII Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular: p.127, 2003, Águas de Lindóia, SP; 2008.
- ✓ Rafael Alkmin Reis, Renato Buscariolli de Oliveira, Thiago Fernando Lourenço, Fernando Oliveira Catanho da Silva, Denise Vaz de Macedo. ANÁLISE COMPARATIVA DO DESEMPENHO EM *SPRINT* DE 30 METROS COM E SEM A UTILIZAÇÃO DE TRAÇÃO PRÉVIA: EFEITO DA POTENCIALIZAÇÃO PÓS-ATIVAÇÃO. Laboratório de Bioquímica do Exercício – Labex, UNICAMP-SP, Brasil; In: CELAFISCS, São Paulo, 2007.
- ✓ Salgado José Vitor Vieira, Chacon-Mikahil Mara Patrícia Traina , Silva Fernando Oliveira Catanho da, Lollo Pablo Cristiano Barbosa, Díaz Molina Víctor, Peinado Lozano Ana Belén, Álvarez Sánchez María, Benito Peinado Pedro José, Calderón Montero Francisco Javier. PREVALENCE OF THE PROFESSIONAL ORIENTATION OF THE ROAD RUNNERS IN BRAZIL; In: 12º Congresso do *European College of Sports Science*, Finlândia, 2007.
- ✓ F.O.C., Silva; LAZARIM, F. L. ; L.S., Tessutti ; R. Hohl ; SARRAIPA, M. ; D.V., Macedo . Lactate production retards, not causes, acidosis: a practical

approach for physical education students.. In: XXXIV Reunião da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular, 2005, Águas de Lindóia. Reunião Anual da SBBq - Programas e Resumos, 2005.

- ✓ LAZARIM, F. L. ; F.O.C., Silva ; L.S., Tessutti ; R. Hohl ; Machado, E ; FERRUCI, D. ; LOURENCO, T. F. ; PASSOS, M. A. ; BUSCARIOLLI, R. ; NORMAND, A. C. ; FERRARESSO, R. L. P. ; SARRAIPA, M. ; GONCALVES, M. C. A. ; D.V., Macedo . Building the glycolysis and Krebs cycle as a puzzle: a strategy to learning metabolic pathways.. In: XXXIV Reunião da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular, 2005, Águas de Lindóia. Reunião Anual da SBBq - Programas e Resumos, 2005.
- ✓ R. Hohl ; F.O.C., Silva; LAZARIM, F. L. ; L.S., Tessutti; SARRAIPA, M. ; D.V., Macedo . Lactate production retards, not causes, acidosis: a theoretical approach for physical education students.. In: XXXIV Reunião da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular, 2005, Águas de Lindóia. Reunião Anual da SBBq - Programas e Resumos, 2005.
- ✓ SILVA, F. O. C. ; MACEDO, D. V. ; HOHL, R. ; TESSUTTI, L. S. ; LAZARIM, F. L. ; GANDRA, P. G. . Practical approach for the study of metabolic regulation. In: Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular, 2004, Caxambú/MG. XXXIII Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular, p. 63-63, 2004.
- ✓ SILVA, F. O. C. ; ALVES, A. A. ; MACEDO, D. V. ; LAZARIM, F. L. ; TESSUTTI, L. S. ; STANCANELLI, M. ; GANDRA, P. G. ; HOHL, R. . Using sucrose for the glucose tolerance test determination in biochemistry classes. In: Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular, 2004, Caxambú/MG. XXXIII Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular, 2004. p. 63-63.
- ✓ SILVA, F. O. C. ; MACEDO, D. V. ; LAZARIM, F. L. ; ANTUNES-NETO, J. M. F. ; MOURA, N. M. E. ; LAGO, O. . Confidence interval for muscle damage biomarker in soccer players. In: Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular, 2004, Caxambú/MG. XXXIII Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular, 2004. p. 65-65.
- ✓ F.O.C., Silva ; LAZARIM, F. L. ; A. A. Alves ; KUBOTA, L. ; D.V., Macedo . Proposta de modulação das cargas de treinamento através da análise de biomarcadores de estresse oxidativo em jogadores de futebol.. In: VIII Simpósio Internacional de Atividade Física do Rio de Janeiro, 2004, Rio de Janeiro. Revista de Educação Física. Rio de Janeiro : Viaman Gráfica e Editora LTDA., 2004. p. 49-49.
- ✓ LAZARIM, F. L. ; F.O.C., Silva ; Lago, O C ; A. A. Alves ; KUBOTA, L. ; D.V., Macedo . Estabelecimento de um valor limite superior para a enzima creatina quinase como biomarcador de sobrecarga muscular em jogadores de futebol.. In: VIII Simpósio Internacional de Atividade Física do Rio de Janeiro, 2004, Rio de Janeiro. Revista de Educação Física. Rio de Janeiro: Viaman Gráfica e Editora LTDA., 2004. p. 48-48.

ATIVIDADES DIDÁTICAS

- ✓ Monitoria da disciplina obrigatória *Bioquímica do Exercício*, do núcleo comum da Faculdade de Educação Física da UNICAMP, 2000 – 2005.
- ✓ Professor do curso de Especialização *Lato Sensu* em Bioquímica, Fisiologia, Treinamento e Nutrição Desportiva, Laboratório de Bioquímica do Exercício (LABEX), Instituto de Biologia, UNICAMP, 2004 – 2005; 2006-2007; 2007-2008; 2008-2009; 2009-2010.
- ✓ Professor da disciplina *Bioquímica do Exercício*, do núcleo de pós- graduação em Ciências do Esporte da Faculdade de Educação Física da UNICAMP, 2006.
- ✓ Professor do curso de Especialização *Lato Sensu* em Treinamento Esportivo da Faculdade de Educação Física da UNIARARAS, Araras/SP, ministrando os módulos de: (I) Bioquímica do Exercício; (II) Metabolismo Energético; (III) Capacidades Físicas e Periodização do Treinamento, 2008;
- ✓ Professor do curso de Especialização *Lato Sensu* em Nutrição Clínica da Universidade Gama Filho, ministrando o módulo: Proteínas e Antioxidantes, 2006-2007;
- ✓ Participação nas disciplinas Bioquímica do Treinamento Intermitente e Bioquímica do Treinamento de Força Muscular, oferecidas pelo Laboratório de Bioquímica do Exercício (LABEX/UNICAMP) na Faculdade de Educação Física da UNICAMP, 2006-2007.
- ✓ Professor do curso de pós-graduação *Lato Sensu* em Treinamento Personalizado da Faculdade de Educação Física de Catanduva/SP, 2006.
- ✓ Participação na disciplina de Fisiologia do Exercício da Faculdade de Nutrição FAJ/Jaguariúna, ministrando aulas sobre Fisiologia Cardiorrespiratória e Sistema Imunológico e Exercício Físico, 2006.
- ✓ Participação na disciplina de Treinamento Esportivo das Faculdades de Educação Física da UNIP/Campinas, IASP/Hortolândia, FAM/Americana, ministrando aulas sobre Treinamento de Flexibilidade, 2004-2006.
- ✓ Participação na disciplina de Fisiologia do Exercício das Faculdades de Educação Física do IASP/Hortolândia, FAM/Americana, ministrando aulas sobre Fisiologia Cardiorrespiratória e Consumo Máximo de Oxigênio (VO_2 max), 2004-2006.
- ✓ Participação na disciplina de Bioquímica do curso de Pós-Graduação do Departamento de Bioquímica da UNICAMP, ministrando aulas sobre: metabolismo energético, exercício físico e suplementação esportiva, 2004.
- ✓ Professor do curso “Bioquímica do Exercício” (12hs) ministrado na Semana da Química da UNICAMP, 2004.

ANEXO I

	Universidade Estadual de Campinas Instituto de Biologia		<small>CEEA-IB-UNICAMP</small>
---	--	---	--------------------------------

**Comissão de Ética na Experimentação Animal
CEEA-IB-UNICAMP**

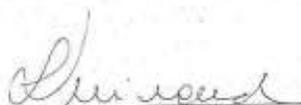
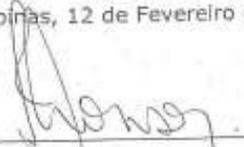
CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo nº 638-1, sobre "**DESENVOLVIMENTO DE TECNOLOGIA DESPORTIVA ATRAVÉS DE UMA AÇÃO MULTIDISCIPLINAR**" sob a responsabilidade de **Profa. Dra. Denise Vaz de Macedo** está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), tendo sido aprovado pela Comissão de Ética na Experimentação Animal (CEEA)-IB-UNICAMP em reunião de 12 de Fevereiro de 2004.

CERTIFICATE

We certify that the protocol nº 638-1, entitled "**SPORTIVE TECHNOLOGY THROUGH A MULTIDISCIPLINARY ACTION**", is in agreement with the Ethical Principles for Animal Research established by the Brazilian College for Animal Experimentation (COBEA). This project was approved by the institutional Committee for Ethics in Animal Research (State University of Campinas - UNICAMP) on February 12, 2004.

Campinas, 12 de Fevereiro de 2004.

 <hr style="width: 80%; margin: 0 auto;"/> Profa. Dra. Liana Verinaud Presidente - CEEA/IB/UNICAMP	 <hr style="width: 80%; margin: 0 auto;"/> Fátima Alonso Secretária - CEEA/IB/UNICAMP
---	---

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS INSTITUTO DE BIOLOGIA CIDADE UNIVERSITÁRIA ZEFERINO VAZ CEP - 13.081-970 - CAMPINAS - SP - BRASIL	TELEFONE 55 19 3788-6359 FAX 55 19 32093224
--	--