

Lucas Guimarães Ferreira
Wellington Lunz
Organizadores

Tópicos em

FISIOLOGIA e **BIOQUÍMICA**

com ênfase no exercício
e treinamento físico

 **EDUFES**

Lucas Guimarães Ferreira
Wellington Lunz

Organizadores

Tópicos em

FISIOLOGIA e BIOQUÍMICA

com ênfase no exercício
e treinamento físico

 **EDUFES**

Vitória, 2020



**Universidade Federal
do Espírito Santo**



EDUFES
EDITORA

Editora Universitária – Edufes

Filiada à Associação Brasileira
das Editoras Universitárias (Abeu)

Av. Fernando Ferrari, 514
Campus de Goiabeiras
Vitória – ES · Brasil
CEP 29075-910

+55 (27) 4009-7852
edufes@ufes.br
www.edufes.ufes.br

Reitor

Paulo Sergio de Paula Vargas

Vice-reitor

Roney Pignaton da Silva

Chefe de Gabinete

Zenólia Christina Campos Figueiredo

Diretor da Edufes

Wilberth Salgueiro

Conselho Editorial

Carlos Roberto Vallim, Cleonara Maria Schwartz,
Eneida Maria Souza Mendonça, Fátima Maria
Silva, Giancarlo Guizzardi, Gilvan Ventura da Silva,
José Armínio Ferreira, Josevane Carvalho Castro,
Julio César Bentivoglio, Luis Fernando Tavares
de Menezes, Marcos Vogel, Rogério Borges de
Oliveira, Sandra Soares Della Fonte

Secretaria do Conselho Editorial

Douglas Salomão

Administrativo

Josias Bravim
Washington Romão dos Santos

Seção de Edição e Revisão de Textos

Fernanda Scopel, George Vianna,
Jussara Rodrigues, Roberta
Estefânia Soares

Seção de Design

Ana Elisa Poubel, Juliana Braga,
Samira Bolonha Gomes, Willi Piske Jr.

Seção de Livraria e Comercialização

Adriani Raimondi, Dominique Piazzarollo,
Marcos de Alarcão, Maria Augusta
Postinghel, Maria de Lourdes Zampier



Este trabalho atende às determinações do Repositório Institucional do Sistema Integrado de Bibliotecas da Ufes e está licenciado sob a Licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional.

Para ver uma cópia desta licença, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Preparação de texto

Jussara Rodrigues

Projeto gráfico

Seção de Design da Edufes

Diagramação e capa

Juliana Braga

Revisão de texto

George Vianna

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Central da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

T674 Tópicos em fisiologia e bioquímica com ênfase no exercício e treinamento físico [recurso eletrônico] / Lucas Guimarães Ferreira, Wellington Lunz, organizadores. - Dados eletrônicos. - Vitória : EDUFES, 2020.
222 p. : il.

Inclui bibliografia.

ISBN: 978-65-88077-07-8

Modo de acesso: <http://repositorio.ufes.br/handle/10/774/browse?type=title&sort_by=1&order=ASC&rpp=20&etal=-1&null=&offset=0>

1. Exercícios físicos - Aspectos fisiológicos. 2. Bioquímica. 3. Exercícios físicos - Aspectos da saúde. 4. Doenças - Prevenção. I. Ferreira, Lucas Guimarães. II. Lunz, Wellington.

CDU: 796:612

Elaborado por Perla Rodrigues Lôbo - CRB-6 ES-000527/O

Esta obra foi composta com
a família tipográfica Crimson Text.

Apresentação

Com a criação do Bacharelado em Educação Física na Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes), vários professores foram contratados para atuar no Centro de Educação Física e Desportos. Assim, no ano de 2010, vimo-nos diante da necessidade da criação de um núcleo de pesquisa e extensão em que se pudesse congregiar os professores recém-chegados e os que já faziam ciência e extensão nas áreas de fisiologia e treinamento físico na Ufes. Nasceu então o Núcleo de Pesquisa e Extensão em Ciências do Movimento Corporal (Nupem), que, além de contar com espaços de treinamento para o ensino e para o atendimento da comunidade, está organizado em laboratórios, onde se fazem investigações em áreas como fisiologia e bioquímica do exercício e do treinamento físico.

Diante dos desafios da docência, os professores vinculados ao Nupem perceberam a necessidade da produção de documentos para atender a graduação, a pós-graduação e egressos interessados em atualização. Essa necessidade advém de diferentes razões, entre as quais, destacamos: a dificuldade de se encontrarem obras didáticas que reúnam conteúdo de interesse num único volume; a velocidade da produção científica atual, que torna as obras rapidamente desatualizadas; a variedade de periódicos em que os textos são difundidos; a falta de domínio de alguns acadêmicos e egressos sobre outros idiomas.

Além da participação de professores do Centro de Educação Física da Ufes, esta obra traz coautorias com colegas docentes de outras importantes instituições (Unicamp, Unifesp, UFV, UFG) e com acadêmicos que, hoje, já estão graduados ou fazendo mestrado/doutorado. Seu título foi inspirado pelo nome do laboratório a que seus organizadores estão vinculados (Laboratório de Fisiologia e Bioquímica

Experimental), e, obviamente, vários capítulos apresentam aproximação com esses campos. Entretanto, a obra não se limitou a conhecimentos básicos e de compreensão de mecanismos característicos da fisiologia e bioquímica; há capítulos que enfatizam a relação do exercício físico com gasto energético, cânceres, mobilidade articular, entre outros, e todos apresentam conhecimentos essenciais para a formação e atualização de profissionais de Educação Física.

Assim, o primeiro capítulo, sobre as “Interações metabólicas e hormonais entre o tecido adiposo e o músculo estriado esquelético”, em que se caracteriza o papel endócrino de ambas as estruturas, é ampliado pela discussão das “Respostas fisiológicas do sistema muscular esquelético ao exercício físico e à obesidade”, incluindo-se então a importância do exercício físico nesse contexto.

A abordagem sobre a “Produção de radicais livres nos sistemas biológicos e sua relação com o exercício físico e a defesa antioxidante” é coroada com a apresentação do radical óxido nítrico, que atualmente sabemos ter muitas funções fisiológicas e é tema também do capítulo seguinte, em que se investiga “A importância do óxido nítrico para o coração e para a contratilidade-relaxamento de cardiomiócitos” num contexto de exercício físico.

Já o capítulo “Creatina: metabolismo, funções biológicas e efeitos da suplementação no desempenho esportivo” oferece ao leitor um elegante e importante resgate cronológico das descobertas científicas referentes ao sistema da fosfocreatina e da suplementação da creatina.

A discussão do capítulo “Exercício físico e câncer”, cuja relevância temática é enorme, teve o objetivo de conceituar e descrever as bases moleculares do câncer, oferecer dados epidemiológicos e, principalmente, estabelecer a relação entre a prática regular de exercícios físicos e o câncer, contribuindo principalmente para a compreensão dos aspectos relacionados à prevenção da doença.

O tema sobre o “Impacto do treinamento de força para o gasto energético” passa por uma revisão sistemática, como resultado de um trabalho de conclusão de curso. O capítulo é bastante relevante para os profissionais de Educação Física, já que, há algumas décadas, acreditava-se que apenas o exercício aeróbio contribuía para a redução de tecido adiposo, e só atualmente se reconhece a importância do treinamento de força para esse mesmo fim.

“Flexibilidade mioarticular: ampliando a discussão temática” foi incluído por termos identificado que a publicação de obras acadêmico-científicas sobre essa capacidade física é escassa. Esse capítulo amplia qualitativamente a divulgação do tema e será texto obrigatório para o curso de graduação (bacharelado) em Educação Física.

O capítulo “Arremesso e mecanismos de lesões de ombro no handebol” resalta que, devido ao grande volume de arremessos, o handebol promove excessiva sobrecarga na articulação do ombro. O intenso regime de treinamento repercute em alterações fisiológicas e morfológicas na articulação, podendo gerar desequilíbrios musculares e lesões por esforço repetitivo. Ainda que o capítulo trate especificamente do handebol, certamente o leitor encontrará aproximações com outros esportes no que se refere às preocupações com lesão esportiva.

Por último, o capítulo “Métodos de avaliação dos movimentos respiratórios” interliga a fisiologia básica dos movimentos respiratórios à aplicação das estratégias de medida. Trata-se de um tema importante para a disciplina de fisiologia.

Vale ressaltar que a maioria dos professores que contribuíram para esta obra fez mestrado/doutoramento em áreas básicas, como fisiologia, bioquímica ou ciências médicas, mas todos têm vivências e aproximações científicas com a aplicação do exercício físico, no âmbito seja do esporte, seja do desempenho, seja do treinamento físico. Isso explica a capacidade de esta obra transitar por conhecimentos básicos e aplicados e interligá-los.

Nossa expectativa é que este seja apenas o primeiro volume de um compêndio. Esperamos assim agregar conhecimentos e ampliar nossa atuação social. E ficamos na expectativa do retorno dos leitores, de modo a manter uma conexão acadêmico-extensionista com a comunidade afim aos temas abordados.

Sumário

Capítulo 1 – Interações metabólicas e hormonais entre o tecido adiposo e o músculo estriado esquelético	10
<i>Claudio Andre Barbosa de Lira, Ana Paula Lima Leopoldo, Lucas Guimarães Ferreira, Márcia Regina Holanda da Cunha, Marília dos Santos Andrade, Rodrigo Luiz Vancini</i>	
Capítulo 2 – Respostas fisiológicas do sistema muscular esquelético ao exercício físico e à obesidade	29
<i>Rodrigo Luiz Vancini, Wellington Lunz, Edson Castardeli, André Soares Leopoldo, Marília dos Santos Andrade, Claudio Andre Barbosa de Lira</i>	
Capítulo 3 – Produção de radicais livres nos sistemas biológicos e sua relação com o exercício físico e a defesa antioxidante	53
<i>Rodrigo Luiz Vancini, Wellington Lunz, Lucas Guimarães Ferreira, Ana Paula Lima Leopoldo, André Soares Leopoldo, Marília dos Santos Andrade, Claudio Andre Barbosa de Lira</i>	
Capítulo 4 – A importância do óxido nítrico para o coração e para a contratilidade-relaxamento de cardiomiócitos	73
<i>Wellington Lunz, Rodrigo Luiz Vancini, Lucas Guimarães Ferreira, André Soares Leopoldo</i>	
Capítulo 5 – Creatina: metabolismo, funções biológicas e efeitos da suplementação no desempenho esportivo	95
<i>Lucas Guimarães Ferreira, Wellington Lunz, Rodrigo Luiz Vancini, Ana Paula Lima Leopoldo, André Soares Leopoldo, Marcelo Larciprete Leal</i>	

Capítulo 6 – Exercício físico e câncer	119
<i>Miguel Araujo Carneiro Júnior, Ana Paula Lima Leopoldo, Márcia Regina Holanda da Cunha, Wellington Lunz</i>	
Capítulo 7 – Impacto do treinamento de força para o gasto energético	141
<i>Weverton Rufo Tavares da Silva, André Soares Leopoldo, Lucas Guimarães Ferreira, Wellington Lunz</i>	
Capítulo 8 – Flexibilidade mioarticular: ampliando a discussão temática	163
<i>Juliana Venturini Fortunato, Victor Valladares Machado, André Soares Leopoldo, Lucas Guimarães Ferreira, Wellington Lunz</i>	
Capítulo 9 – Arremesso e mecanismos de lesões de ombro no handebol	184
<i>Naryana Cristina Mascarin, Rodrigo Luiz Vancini, Karine Jacon Sarro, Claudio Andre Barbosa de Lira, Marília dos Santos Andrade</i>	
Capítulo 10 – Métodos de avaliação dos movimentos respiratórios	204
<i>Karine Jacon Sarro, Rodrigo Luiz Vancini</i>	

Capítulo 1

Interações metabólicas e hormonais entre o tecido adiposo e o músculo estriado esquelético

Claudio Andre Barbosa de Lira

Ana Paula Lima Leopoldo

Lucas Guimarães Ferreira

Márcia Regina Holanda da Cunha

Marília dos Santos Andrade

Rodrigo Luiz Vancini

Introdução

O século XX foi marcado por um decréscimo significativo nas necessidades humanas de energia, não acompanhado por uma diminuição na ingestão de calorias. Tal fato é um dos responsáveis pelo substancial aumento na prevalência da obesidade,¹ uma condição cuja etiologia é complexa e que inclui fatores ambientais, genéticos, distúrbios metabólicos e hormonais.^{2,3} Nessa perspectiva, o aumento de tecido adiposo pode tanto ser causado por alterações hormonais e metabólicas como provocá-las. Algumas evidências científicas defendem que fatores genéticos influenciam

a massa corporal, principalmente por interferirem na quantidade de alimentos consumidos e na capacidade de oxidar lipídios. Assim, pesquisas sobre a participação da herança genética na obesidade têm progredido recentemente, mas, devido ao aspecto poligênico do distúrbio, é difícil determinar a localização precisa do agrupamento de genes e a variação específica do DNA responsáveis pela obesidade.¹ Por outro lado, pesquisas demonstram que o grande aumento da prevalência da obesidade observado nos últimos anos não foi consequência de mutação gênica,⁴ o que reforça a teoria de serem fatores ambientais, como alimentação excessiva e sedentarismo, os principais causadores do distúrbio.

Atualmente se sabe que a obesidade tem sido associada à instalação de doenças crônico-degenerativas, tais como o diabetes mellitus, a hipertensão arterial sistêmica, a hipercolesterolemia e diversos tipos de câncer,^{5,6} sendo considerada, portanto, um problema de saúde pública.⁷

O aumento da massa corporal em decorrência da elevada quantidade de tecido adiposo é a principal característica da obesidade. O tecido adiposo armazena aproximadamente 95 % do conteúdo de triglicerídeos do corpo, enquanto outros tecidos, como o fígado e os músculos estriados esquelético e cardíaco, possuem pequenas quantidades. Os maiores compartimentos do tecido adiposo são o tecido subcutâneo e o visceral, que armazenam, respectivamente, 80 % e 10 % da gordura corporal total.¹

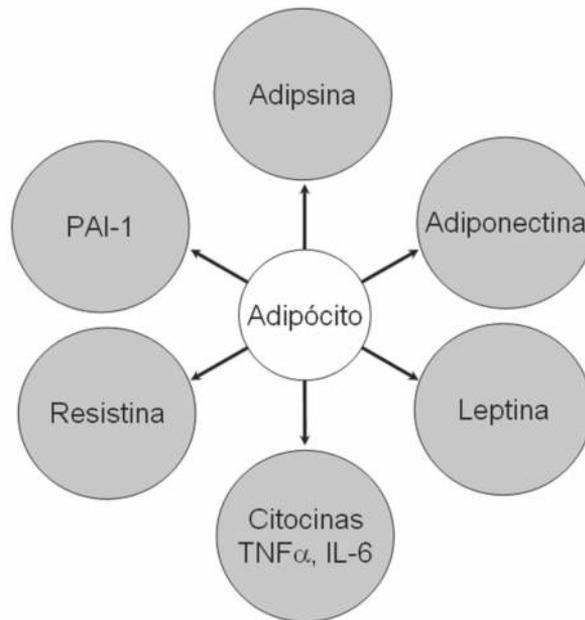
Constituindo-se em um mecanismo essencial para o armazenamento e a mobilização de lipídios, a lipólise ocorre nos meios intracelular e extracelular em uma variedade de tecidos, principalmente no tecido adiposo, onde libera ácidos graxos, que circulam pela corrente sanguínea como ácidos graxos livres ligados à albumina. No fígado e nos músculos estriados cardíaco e esquelético, fornece ácidos graxos para a oxidação local, enquanto, no espaço intravascular, os lipídios circulantes, como as lipoproteínas e os quilomicrons, são usados como substratos para a lipólise.⁸

O metabolismo do tecido adiposo humano está sob intensa regulação hormonal, principalmente pela ação das catecolaminas e da insulina. As catecolaminas apresentam um efeito duplo: estimulam a lipólise através das proteínas G acopladas aos receptores β adrenérgicos (β_1 , β_2 e β_3) e a inibem via proteína G_i acopladas aos receptores α_2 adrenérgicos. O efeito lipolítico das catecolaminas depende do balanço entre a estimulação dos receptores β e a ação inibitória dos receptores α .⁹ Os receptores

adrenérgicos β_3 , estão expressos principalmente no adipócito.¹⁰ Por sua vez, a insulina é considerada o hormônio antilipolítico mais importante.⁸

Tradicionalmente, o tecido adiposo é caracterizado, por fisiologistas e clínicos, como uma reserva de ácidos graxos não esterificados com a principal função de fornecer energia para o músculo estriado esquelético bem como para outros tecidos quando o indivíduo ingere menos energia do que necessita para mantê-los em funcionamento, sobretudo durante o jejum prolongado e em condições de exercício físico intenso e/ou de longa duração.¹¹ Entretanto, esse conceito vem mudando progressivamente desde a descoberta de que o tecido adiposo também tem importante função endócrina¹² e, mais recentemente, de que o músculo estriado esquelético pode assumir função similar durante o exercício físico.¹³ Dentro desse contexto, o tecido adiposo libera diversas substâncias para a circulação, que são denominadas em conjunto de adipocinas.¹⁴ Dessas substâncias, podemos destacar a leptina e as adiponectinas (Figura 1).

Figura 1 – O tecido adiposo como um órgão endócrino



Fonte: Adaptado de Tomas e outros.¹¹

Além da leptina e da adiponectina, o adipócito sintetiza uma plethora de outras moléculas com ação sobre o músculo esquelético, entre elas, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6), o fator transformador de crescimento beta (TGF- β), o inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), a adipsina e a resistina (Figura 1). Tais substâncias originam ações parácrinas (sinal químico produzido numa célula que age nas células adjacentes) e endócrinas. Esse largo espectro de moléculas secretadas pelo adipócito tem diferentes modos de atuação e sofre influência da obesidade,¹⁵ conforme explicitado no Quadro 1.

Quadro 1 – Efeito da obesidade sobre algumas substâncias secretadas pelo tecido adiposo

Substância	Ação	Efeito da obesidade
leptina	endócrina e parácrina	aumento
adiponectina	endócrina	diminuição
adipsina	endócrina e parácrina	aumento
TNF- α	parácrina	aumento
IL-6	endócrina e parácrina	aumento
LPL	principalmente parácrina	aumento
PAI-1	parácrina	aumento

LPL: lipase lipoproteica.

Fonte: Adaptado de Argilés e outros.¹⁵

O papel da leptina

A leptina foi descoberta em 1994 em camundongos geneticamente obesos (ob/ob).¹⁶ Tal molécula é um dos mais importantes e potentes fatores anorexígenos relacionados ao eixo cérebro-tecido adiposo.¹⁷ Sintetizada e liberada pelo tecido adiposo, ela inibe o apetite e aumenta o gasto energético periférico graças ao aumento da atividade simpática, resultando em redução do peso corporal,¹⁸⁻²⁰ além de inibir a secreção de insulina pelas células β pancreáticas. Supõe-se que os níveis plasmáticos de leptina se correlacionam mais com o tecido adiposo subcutâneo, enquanto o acúmulo de gordura visceral está mais associado à resistência à insulina.² Os efeitos anorexígenos da leptina são mediados predominantemente por neurônios contendo neuropeptídeo Y e neurônios contendo pró-opiomelanocortina no núcleo arqueado do hipotálamo.²¹⁻²²

A deficiência na sinalização da leptina promove obesidade em humanos,²³ enquanto a administração de leptina conduz à diminuição da massa corporal em modelos animais deficientes de tal molécula e em humanos.¹⁸ A concentração circulante de leptina apresenta forte correlação positiva com o índice de massa corporal (IMC), percentual de gordura corporal e quantidade total de gordura.²⁰

A leptina também aumenta a oxidação de ácidos graxos no músculo esquelético e previne a lipotoxicidade (o efeito adverso causado pela deposição ectópica de gordura no fígado, nos músculos esquelético e cardíaco e nas ilhotas pancreáticas).²⁴ Além da influência sobre a ingestão calórica e a diminuição da massa corporal, a leptina tem potencial efeito sobre a atividade das fibras musculares.

Adicionalmente, a leptina aumenta a atividade da enzima proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) nas fibras musculares.²⁵ Tal enzima é responsável pela manutenção da homeostase energética celular, tendo papel central em diversos processos intracelulares, incluindo o consumo celular de glicose, a β -oxidação de ácidos graxos e a biogênese do transportador de glicose (GLUT 4).²⁶⁻³⁰ Todas as células vivas devem continuamente manter alta a relação entre adenosina trifosfato (ATP) e adenosina difosfato (ADP) para sobreviver. Convém ressaltar o fato de que a relação ATP/ADP nas células geralmente permanece quase constante, indicando que o mecanismo que regula esse processo é muito eficiente. A AMPK é um componente-chave desse equilíbrio fisiológico.³¹⁻³³

O papel da adiponectina

Outro hormônio com ação sobre o tecido muscular estriado esquelético é a adiponectina (adipQ), uma citocina relacionada com a homeostase energética. Também conhecida com Acrp30 (*adipocyte complement-related protein*), é uma proteína expressa e secretada, exclusivamente, pelo tecido adiposo nos adipócitos diferenciados. Já foi demonstrada correlação negativa entre concentração plasmática de adiponectina e resistência à ação da insulina, obesidade e predisposição ao diabetes mellitus.²

Por outro lado, a adiponectina age como fator protetor para doenças cardiovasculares (por ter ação anti-inflamatória e antiaterogênica) e aumenta a sensibilidade à insulina no músculo esquelético. Sua ação anti-inflamatória e antiaterogênica

ocorre pela diminuição da expressão da molécula de adesão intercelular 1 (via redução da expressão de TNF- α e da atividade da resistina), diminuição da quimiotaxia (processo de locomoção de células em direção a um gradiente químico) ao macrófago para formação de células gordurosas e inibição da sinalização inflamatória no tecido endotelial.³⁴⁻³⁶ A melhora da sensibilidade à ação da insulina ocorre por meio de aumento da oxidação de ácidos graxos e da captação e utilização de glicose não só pelo tecido adiposo, mas também pelo músculo esquelético. Concomitantemente, a adiponectina reduz a liberação de glicose hepática, possibilitando melhor controle dos níveis séricos de glicose, ácidos graxos livres e triglicerídeos.³⁷⁻³⁹

Em adipócitos de ratos, em abordagem *in vitro*, a redução de 60 % na expressão de adiponectina resultou em aumento significativo da resistência à ação da insulina.⁴⁰ As substâncias liberadas pelo tecido adiposo que contribuem para esse quadro, como os ácidos graxos e o TNF- α , colaboram para o declínio da função das células β . Sugere-se que o aumento crônico dos ácidos graxos livres exerça um efeito lipotóxico no pâncreas por aumentar a produção de óxido nítrico. Além disso, o acúmulo de lipídios nas células pancreáticas leva à redução da secreção de insulina.²

O acúmulo intracelular de lipídios parece inibir a sinalização para a insulina. No músculo esquelético, o aumento de ácidos graxos livres pode diminuir o transporte de glicose mediado pela insulina, por modificar a sinalização dos eventos, reduzindo a translocação do transportador de GLUT-4 para a membrana celular.² O excesso de triglicerídeos intramusculares também resulta de um balanço energético positivo.⁴¹

Várias hipóteses têm sido elencadas para explicar a redução da adiponectina na obesidade e no diabetes mellitus. De fato, existe uma correlação inversamente proporcional entre a quantidade de tecido adiposo e a concentração sérica de adiponectina.⁴⁰ Halleux e outros observaram que a concentração aumentada de TNF- α em cultura de adipócitos de tecido adiposo visceral de indivíduos obesos reduziu a expressão gênica e a secreção da adiponectina.⁴² Mesmo após a inibição da ação do TNF- α , a secreção permanece diminuída. Isso sugere que a expressão de RNA mensageiro (RNAm) para adiponectina é reduzida pelo TNF- α .

Outro fator investigado é a presença aumentada de endotelina-1 (ET-1) na obesidade e no diabetes, o que resultaria em menor estimulação da secreção da adiponectina, além de influir diretamente sobre a captação de glicose por interferir nos receptores de insulina.⁴³

O papel do TNF- α

O TNF- α é uma citocina que age diretamente no adipócito influenciando a termogênese, a ingestão alimentar indiretamente e a quantidade de tecido adiposo por estimulação da lipólise.^{44,45} Também é responsável por regular a produção de vários compostos derivados dos adipócitos envolvidos no metabolismo e na captação de lipídios, incluindo a enzima lipase lipoproteica (diminuição de sua atividade e expressão), as proteínas transportadoras de ácidos graxos e a acetil-CoA sintetase.² Ademais, a administração de TNF- α resulta em aumento da concentração de leptina circulante,⁴⁵ o que promove redução da ingestão alimentar e elevação do gasto energético. Tal relação é encontrada na obesidade, quadro no qual se observa maior nível de TNF- α circulante, sendo essa substância importante reguladora no processo de acúmulo de gordura no adipócito.^{34,46} O efeito sistêmico do TNF- α é diminuir a lipogênese e aumentar a lipólise.²

Em ratos obesos, a inibição do TNF- α causou melhora significativa na captação de glicose em resposta à ação da insulina, indicando sua relação com a resistência à ação da insulina presente na obesidade.⁴⁷ Na obesidade visceral, há diminuição do efeito antilipolítico da insulina, levando ao aumento dos ácidos graxos livres, que contribuem para a resistência hepática e periférica à insulina por prejudicarem as suas etapas de sinalização celular.²

Em humanos obesos, há forte correlação inversa entre TNF- α e o metabolismo de glicose, devido à supressão pelo TNF- α da sinalização da insulina, reduzindo a fosforilação do receptor insulina substrato 1 (IRS 1) e a atividade do receptor insulina quinase (PI3K), o que resulta em redução de síntese e translocação do GLUT 4 para a membrana e conseqüente diminuição na captação de glicose pelas células mediada pela ação da insulina. Essa redução na sensibilidade periférica à insulina aumenta a glicogênese hepática e reduz a depuração (*clearance*) de glicose pelo músculo esquelético e pelo tecido adiposo, caracterizando assim um quadro de resistência à insulina.^{34,37,48,49}

No músculo esquelético o TNF- α induz a degradação das proteínas miofibrilares, conduzindo à perda de massa muscular. Tal processo é acompanhado pela ativação do sistema proteolítico dependente de ubiquitina (proteína encontrada nas células eucariotas, constituída por 76 aminoácidos, que desempenha uma importante função na regulação de proteínas).^{50,51} Ainda no músculo esquelético o TNF- α induz

a apoptose (morte celular programada) das fibras musculares⁵² e ativa a expressão gênica das proteínas desacopladoras.⁵³

O papel da IL-6

A IL-6 é uma citocina multifuncional sintetizada por vários tipos de células, com efeito pró-inflamatório. Entre os tipos de células, podemos destacar os adipócitos diferenciados (responsáveis por 30 % da sua secreção)⁵⁴ e as fibras musculares.

A concentração plasmática de IL-6 se eleva com o aumento da quantidade de tecido adiposo. Além de seus efeitos imunológicos, hematológicos e hepáticos, a IL-6 realiza ações endócrinas e metabólicas, como a estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, a redução da expressão e da atividade da enzima lipase lipoproteica, e, conseqüentemente, a liberação de ácidos graxos livres e glicerol, e a diminuição da diferenciação adiposa. Isso sugere que essa citocina atua como um regulador tanto autócrino quanto parácrino da função do tecido adiposo, de forma semelhante ao TNF- α ,^{38,55} apresentando-se elevada na obesidade. Além disso, sua expressão aumentada parece estar relacionada à supressão de leptina e à estimulação da produção de proteína C-reativa, bem como à redução da expressão de IRS-1 e GLUT-4 nos tecidos muscular e hepático.^{48,54,56,57}

O papel do PAI-1

Existem evidências de que os problemas cardiovasculares associados à obesidade estão relacionados com a produção de algumas substâncias pelos adipócitos, como a proteína inibidora da fibrinólise pelos adipócitos (PAI-1), cuja produção é estimulada pela ação sinérgica do TNF- α e da insulina.⁵⁸ O PAI 1 é extensamente expressado em diferentes tecidos, incluindo os tecidos muscular e conectivo e elementos vasculares do tecido muscular. Curiosamente, o PAI-1 tem sua expressão aumentada no músculo distrófico.⁵⁹ Com relação ao músculo cardíaco, foi verificado o aumento de PAI-1 durante a oclusão da artéria coronária, sugerindo que essa enzima pode exercer algum efeito no músculo esquelético.⁶⁰

A literatura demonstra correlação positiva entre o volume dos adipócitos e a expressão de RNAm para PAI-1 por essas células. A alta prevalência de problemas

cardiovasculares em obesos pode estar relacionada não só com a elevação da produção de PAI-1 pelos adipócitos como também com o aumento na produção de angiotensinogênio.⁶¹ O sistema renina-angiotensina desempenha papel central na regulação da pressão arterial, tanto por afetar a função renal como por modular o tônus vascular. A pressão arterial elevada decorrente da obesidade parece ser causada pelo aumento da secreção de angiotensinogênio, a partir dos depósitos de tecido adiposo aumentados. Níveis elevados de PAI-1 circulante aumentam o risco de trombose arterial e venosa, assim como de aterosclerose.⁶²

Vários fatores estimulam a expressão de PAI-1 e a produção dessa proteína pelo tecido adiposo, entre os quais o fator de transformação do crescimento beta (TGF- β) e o TNF- α , também produzidos pelo tecido adiposo.⁶³ Além disso, foi encontrada associação entre níveis elevados de PAI-1 em obesos e outras condições metabólicas inerentes à síndrome de resistência à ação da insulina, como a hiperglicemia, a hiperinsulinemia e a hipertrigliceridemia de jejum, além de altas concentrações de colesterol LDL e potencial poder de hipercoagulação.^{40,56}

O papel da resistina

A resistina é uma proteína com propriedades pró-inflamatórias, assim como o TNF- α e a IL-6, secretada pelos monócitos e adipócitos.^{64,65} Promove resistência à ação da insulina pelo aumento da glicogênese hepática, tendo rápido efeito sobre o fígado.³⁷ Estudos *in vivo* encontraram efeitos da administração e da neutralização da resistina na tolerância à glicose no músculo esquelético e no tecido adiposo, indicando que sua ação nesses tecidos ocorre por meio da modulação negativa de uma ou mais etapas da sinalização de insulina na captação de glicose.^{66,67}

Apesar de ser expressa e secretada em indivíduos magros, níveis elevados de resistina associaram-se à obesidade tanto em humanos como em modelos animais.⁶⁸ Sua expressão se apresenta aumentada em até 20 % em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, quando comparados a pessoas saudáveis.⁶⁷ Com relação aos diferentes depósitos de gordura corporal, expressões duas a três vezes maiores de resistina são observadas no tecido adiposo visceral, seguido dos subcutâneos abdominal e gluteo-femoral, podendo, nesse caso, o aumento da expressão de resistina ser um importante elo entre obesidade abdominal e diabetes mellitus tipo 2. Além disso, a expressão de

resistina é três vezes maior nos pré-adipócitos, quando comparados aos adipócitos, participando na regulação da adipogênese.^{38,64}

Assim como os outros fatores pró-inflamatórios, a resistina tem potencial ação aterogênica pelo aumento da expressão de moléculas de adesão intercelular-1 e antivascular-1 em células endoteliais vasculares e da atividade do fator nuclear-kappa b (NF-kb), que é um sinalizador para a indução de adesão dessas moléculas.³⁶

O binômio tecido adiposo-músculo esquelético

O crescente conhecimento das adipocinas e de suas respectivas funções na interação entre o tecido adiposo e o músculo esquelético tem sido evidenciado por sua importância na elucidação dos mecanismos moleculares e celulares da obesidade e das suas complicações.

Tanto o tecido adiposo quanto o muscular esquelético são capazes de secretar substâncias que afetam um ao outro. É possível que haja uma interação metabólica, que é sutilmente regulada, de modo que a alteração num dos tecidos afete o outro por meio de qualquer um de seus mediadores.¹⁵

O Quadro 2 mostra diferentes moléculas expressas pelo tecido adiposo e pelo músculo esquelético que têm papel na regulação recíproca entre as massas de gordura e muscular.

Quadro 2 – Moléculas com expressão nos tecidos adiposo e muscular esquelético

Produção	Tecido adiposo	Músculo esquelético
TNF- α	sim	sim
IL-6	sim	sim
leptina	sim	sim
adiponectina	sim	não
PAI-1	sim	sim

Fonte: Adaptado de Argilés e outros.¹⁵

Já o Quadro 3 mostra as adipocinas envolvidas nessa relação com ênfase na regulação do metabolismo lipídico nos adipócitos.

Quadro 3 – Adipocinas envolvidas na interação entre o tecido adiposo e o músculo esquelético

Adipocina	Tecido adiposo	Músculo esquelético
leptina	↑ oxidação lipídica	↑ oxidação lipídica
	↓ estoque lipídico	↓ estoque lipídico
	-	↑ transporte de glicose
	↑ expressão de UCP2	↑ expressão de UCP3
adiponectina	↑ oxidação lipídica	↑ oxidação lipídica
	↓ estoque lipídico	↓ estoque lipídico
	-	↑ transporte de glicose
TNF- α	↓ oxidação lipídica	↓ oxidação lipídica
	↓ transporte de glicose	↓ transporte de glicose
	↑ expressão de UCP2	↑ expressão de UCP3
	↑ apoptose	↑ apoptose
	↓ diferenciação	↓ diferenciação

↑ aumento; ↓ diminuição.

UCP: proteína desacopladora.

Fonte: Argilés e outros.¹⁵

De fato, é fácil entender que a superativação de um dos tecidos pode promover atrofia ou diminuição de atividade no outro. Por exemplo, na obesidade, o aumento da massa gorda geralmente está associado com a relativa diminuição da massa magra^{69,70} e com a mudança da composição do tipo de fibra muscular.⁷¹⁻⁷² Por sua vez, o exercício físico está normalmente associado com a redução da massa gorda, tendo importante efeito terapêutico para o tratamento da obesidade. Modelos experimentais de hipertrofia muscular em camundongos knockout para miostatina mostraram redução da adiposidade.

A expressão de uma dada citocina pode ser diferentemente regulada no tecido adiposo e no músculo esquelético, como no caso da IL-6 e do TNF- α ,⁷³ explicando em parte algumas de suas propriedades regulatórias. É muito importante caracterizar essa interação para tratar não só distúrbios metabólicos, tais como o diabetes mellitus e a obesidade, mas também outros distúrbios em que esses tecidos podem sofrer alterações, tais como na caquexia do câncer, na distrofia muscular ou na sarcopenia.⁷⁴

Conclusão

Doenças relacionadas com distúrbios metabólicos são crescentes e muito difíceis de tratar, em parte pelo conhecimento limitado, porém crescente, de suas bases moleculares. No caso da obesidade, apesar do recente avanço no conhecimento científico relacionado à descoberta das adipocinas, há muito para ser investigado.

Como observado, existe uma importante interação metabólica entre o tecido adiposo e o músculo esquelético, os dois principais tecidos relacionados com a regulação da massa corporal total, a sensibilidade periférica à insulina e o metabolismo de ácidos graxos. Há alguns anos, acreditava-se que essa relação se estabelecia de uma maneira unidirecional, do tecido adiposo endócrino para o tecido muscular “passivo”, porém essa explicação parece inadequada para elucidar mecanismos fisiológicos complexos.

É importante salientar que o músculo esquelético também se comporta como um órgão endócrino, liberando moléculas que atuam em outros tecidos e sistemas orgânicos. Tal relação, tecido adiposo-músculo esquelético, representa um interessante campo de pesquisa na tentativa de gerar abordagens terapêuticas para o tratamento da obesidade e de suas complicações médicas secundárias. Nesse contexto, a dieta e o exercício físico, quando combinados, podem ser poderosos aliados.

Referências

1. DIONNE, I.; TREMBLAY, A. Balanço energético e de nutrientes em humanos. *In: BOUCHARD, C. **Atividade física e obesidade***. São Paulo: Manole, 2003. p. 173-205.
2. ARNER, P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. **Trends Endocrinology Metabolism**, Cambridge, MA, v. 14, n. 3, p. 137-145, 2003.
3. HOFBAUER, K. G. Molecular pathways to obesity. **International Journal of Obesity**, London, v. 26, suppl. 2, p. S18-27, 2002.
4. ALEXANDER, H. *et al.* Risk factors for cardiovascular disease and diabetes in two groups of Hispanic Americans with differing dietary habits. **Journal of the American College of Nutrition**, New York, v. 17, n. 2, p. 127-136, 1999.

5. DONNELLY, J. E. *et al.* The effects of 18 months of intermittent vs continuous exercise on aerobic capacity, body weight and composition, and metabolic fitness in previously sedentary, moderately obese females. **International Journal of Obesity**, London, v. 24, n. 5, p. 566-572, 2000.
6. VAN AGGEL-LEIJSEN, D. P. *et al.* Short-term effects of weight loss with or without low-intensity exercise training on fat metabolism in obese men. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, MD, v. 73, n. 3, p. 523-531, 2001.
7. LARGE, V. *et al.* Decreased expression and function of adipocyte hormone-sensitive lipase in subcutaneous fat cells of obese subjects. **Journal of Lipid Research**, Memphis, v. 40, n. 11, p. 2059-2066, 1999.
8. COPPACK, S. W.; JENSEN, M. D.; MILES, J. M. In vivo regulation of lipolysis in humans. **Journal of Lipid Research**, Memphis, v. 35, n. 2, p. 177-193, 1994.
9. LAFONTAN, M.; BERLAN, M. Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function. **Journal of Lipid Research**, Memphis, v. 34, n. 7, p. 1057-1091, 1993.
10. LÖNNQVIST, F. *et al.* Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. **Nature Medicine**, New York, v. 1, n. 9, p. 950-953, 1995.
11. TOMAS, E. *et al.* Metabolic and hormonal interactions between muscle and adipose tissue. **Proceedings of the Nutrition Society**, [Wallingford, Oxon], v. 63, n. 2, p. 381-385, 2004.
12. SPIEGELMAN, B. M.; FLIER, J. S. Obesity and the regulation of energy balance. **Cell**, Cambridge, MA, v. 104, n. 4, p. 531-543, 2001.
13. KELLER, C. *et al.* Transcriptional activation of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle: influence of muscle glycogen content. **The FASEB Journal**, [Bethesda, MD], v. 15, n. 14, p. 2748-2750, 2001.
14. GONG, D. *et al.* New progress in adipocytokine research. **Current Opinion in Endocrinology and Diabetes**, Philadelphia, PA, v. 10, n. 2, p. 115-121, 2003.
15. ARGILÉS, J. M. *et al.* Cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue: a link with obesity? **Medicinal Research Reviews**, London, v. 25, n. 1, p. 49-65, 2005.
16. ZHANG, Y. *et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, London, v. 372, n. 6505, p. 425-432, 1994. Erratum in v. 374, n. 6521, p. 479, 1995.

17. SHIMIZU, H.; MORI, M. The brain-adipose axis: a review of involvement of molecules. **Nutritional Neuroscience**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 7-20, 2005.
18. HALAAS, J. L. *et al.* Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. **Science**, Washington, DC, v. 26, n. 5223, p. 543-546, 1995.
19. CAMPFIELD, L. A. *et al.* Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. **Science**, Washington, DC, v. 256, n. 5223, p. 546-549, 1995.
20. SHIMIZU, H. *et al.* Leptin resistance and obesity. **Endocrine Journal**, Tokyo, v. 54, n. 1, p. 17-26, 2007.
21. YASWEN, L. *et al.* Obesity in the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin. **Nature Medicine**, [New York], v. 5, n. 9, p. 1066-1070, 1999.
22. SCHWARTZ, M. W. *et al.* Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in *ob/ob* mice. **Diabetes**, [New York], v. 45, n. 4, p. 531-535, 1996.
23. CLÉMENT, K. *et al.* A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. **Nature**, London, v. 392, n. 6674, p. 398-401, 1998.
24. MUOIO, D. M. *et al.* AMP-activated kinase reciprocally regulates triacylglycerol synthesis and fatty acid oxidation in liver and muscle: evidence that sn glycerol-3-phosphate acyltransferase is a novel target. **The Biochemical Journal**, London, v. 338, n. 3, p. 783-791, 1999.
25. MINOKOSHI, Y. *et al.* Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. **Nature**, London, v. 415, n. 6869, p. 339-343, 2002.
26. WINDER, W. W.; HARDIE, D. G. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. **American Journal of Physiology: endocrinology and metabolism**, Bethesda, MD, v. 277, n. 1, p. E1-E10, 1999.
27. BERGERON, R. *et al.* Effect of AMPK activation on muscle glucose metabolism in conscious rats. **American Journal of Physiology: endocrinology and metabolism**, Bethesda, MD, v. 276, n. 5, p. E938-E944, 1999.
28. WINDER, W. W. Energy-sensing and signaling by AMP-activated protein kinase in skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 91, n. 3, p. 1017-1028, 2001.

29. OJUKA, E. O. Role of calcium and AMP kinase in the regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 levels in muscle. **Proceedings of the Nutrition Society**, [Wallingford, Oxon], v. 63, n. 2, p. 275-278, 2004.
30. SCHULZ, T. J. *et al.* Glucose restriction extends *Caenorhabditis elegans* life span by inducing mitochondrial respiration and increasing oxidative stress. **Cell Metabolism**, Cambridge, MA, v. 6, n. 4, p. 280-293, 2007.
31. HARDIE, D. G. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. **Endocrinology**, Los Angeles, v. 144, n. 12, p. 5179-5183, 2003.
32. CARLING, D. The AMP-activated protein kinase cascade: a unifying system for energy control. **Trends in Biochemical Sciences**, Cambridge, MA, v. 29, n. 1, p. 18-24, 2004.
33. SCHIMMACK, G.; DEFRONZO, R. A.; MUSI, N. AMP-activated protein kinase: role in metabolism and therapeutic implications. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, Oxford, v. 8, n. 6, p. 591-602, 2006.
34. ARNER, P. Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. **Annals of Medicine**, Helsinki, v. 27, n. 4, p. 435-438, 1995.
35. FRAYN, K. N. *et al.* Integrative physiology of human adipose tissue. **International Journal of Obesity**, London, v. 27, n. 8, p. 875-888, 2003.
36. KAWANAMI, D. *et al.* Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, San Diego, CA, v. 314, n. 2, p. 415-419, 2004.
37. RAJALA, M. W.; SCHERER, P. E. Minireview: the adipocyte: at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. **Endocrinology**, Los Angeles, v. 144, n. 9, p. 3765-3773, 2003.
38. MATTISON, R.; JESEN, M. The adipocyte as an endocrine cell. **Current Opinion in Endocrinology and Diabetes**, Philadelphia, PA, v. 10, n. 5, p. 317-321, 2003.
39. MINER, J. L. The adipocyte as an endocrine cell. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 82, n. 3, p. 935-941, 2004.
40. WAJCHENBERG, B. L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. **Endocrine Reviews**, Chevy Chase, MD, v. 21, n. 6, p. 697-738, 2000.

41. BOSCHMANN, M. *et al.* Metabolic and hemodynamic responses to exercise in subcutaneous adipose tissue and skeletal muscle. **International Journal of Sports Medicine**, Stuttgart, v. 23, n. 8, p. 537-543, 2002.
42. HALLEUX, C. M. *et al.* Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, San Diego, CA, v. 288, n. 5, p. 1102-1107, 2001.
43. CLARKE, K. J. *et al.* Regulation of adiponectin secretion by endothelin-1. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, San Diego, CA, v. 312, n. 4, p. 945-949, 2003.
44. HAUNER, H. *et al.* Effects of tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) on glucose transport and lipid metabolism of newly-differentiated human fat cells in cell culture. **Diabetologia**, Berlin, v. 38, n. 7, p. 764-771, 1995.
45. GRUNFELD, C. *et al.* Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. **Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 97, n. 9, p. 2152-2157, 1996.
46. MONTAGUE, C. T. *et al.* Depot-related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes. **Diabetes**, [New York], v. 47, n. 9, p. 1384-1391, 1998. Erratum in v. 56, n. 3, p. 897, 2007.
47. HOTAMISLIGIL, G. S.; SHARGILL, N. S.; SPIEGELMAN, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. **Science**, Washington, DC, v. 259, n. 5091, p. 87-91, 1993.
48. SMITH, U. Impaired ("diabetic") insulin signaling and action occur in fat cells long before glucose intolerance: is insulin resistance initiated in the adipose tissue? **International Journal of Obesity**, London, v. 26, n. 7, p. 897-904, 2002.
49. HSUEH, W. A.; LAW, R. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. **The American Journal of Cardiology**, New York, v. 92, n. 4, suppl. 1, p. 3-9, 2003.
50. FONG, Y. *et al.* Cachectin/TNF or IL-1 alpha induces cachexia with redistribution of body proteins. **American Journal of Physiology: regulatory, integrative and comparative physiology**, Bethesda, MD, v. 256, n. 3, p. R659-R665, 1989.

51. GARCÍA-MARTÍNEZ, C. *et al.* Tumour necrosis factor-alpha increases the ubiquitination of rat skeletal muscle proteins. **FEBS Letters**, Amsterdam, v. 323, n. 3, p. 211-214, 1993.
52. MEADOWS, K. A.; HOLLY, J. M.; STEWART, C. E. Tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis is associated with suppression of insulin-like growth factor binding protein-5 secretion in differentiating murine skeletal myoblasts. **Journal of Cellular Physiology**, Philadelphia, PA, v. 183, n. 3, p. 330-337, 2000.
53. MASAKI, T. *et al.* Tumor necrosis factor-alpha regulates in vivo expression of the rat UCP family differentially. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdam, v. 1436, n. 3, p. 585-592, 1999.
54. MOHAMED-ALI, V. *et al.* β -adrenergic regulation of IL-6 release from adipose tissue: *in vivo* and *in vitro* studies. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Washington, DC, v. 86, n. 12 p. 5864-5869, 2001.
55. VAN HALL, G. *et al.* Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Washington, DC, v. 88, n. 7, p. 3005-3010, 2003.
56. LYON, C. J.; LAW, R. E.; HSUEH, W. A. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. **Endocrinology**, Los Angeles, v. 144, n. 6, p. 2195-2200, 2003.
57. REXRODE, K. M. *et al.* Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. **Annals of Epidemiology**, New York, v. 13, n. 10, p. 674-682, 2003.
58. SAKAMOTO, T. *et al.* TNF-alpha and insulin, alone and synergistically, induce plasminogen activator inhibitor-1 expression in adipocytes. **American Journal of Physiology: cell physiology**, Bethesda, MD, v. 276, n. 6, p. C1391-C1397, 1999.
59. FIBBI, G. *et al.* Cell invasion is affected by differential expression of the urokinase plasminogen activator/urokinase plasminogen activator receptor system in muscle satellite cells from normal and dystrophic patients. **Laboratory Investigation: a journal of technical methods and pathology**, Baltimore, v. 81, n. 1, p. 27-39, 2001.
60. KNOEPFLER, P. S.; BLOOR, C. M.; CARROLL, S. M. Urokinase plasminogen activator activity is increased in the myocardium during coronary artery occlusion. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, London, v. 27, n. 6, p. 1317-1324, 1995.

61. ERIKSSON, P. *et al.* Adipose tissue secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in non-obese and obese individuals. **Diabetologia**, Berlin, v. 41, n. 1, p. 65-71, 1998.
62. JUHAN-VAGUE, I.; ALESSI, M. C. PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. **Thrombosis and Haemostasis**, Stuttgart, v. 78, n. 1, p. 656-660, 1997.
63. BIRGEL, M. *et al.* Role of cytokines in the regulation of plasminogen activator inhibitor-1 expression and secretion in newly differentiated subcutaneous human adipocytes. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, Dallas, TX, v. 20, n. 6, p. 1682-1687, 2000.
64. MCTERNAN, P. G. *et al.* Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Washington, DC, v. 87, n. 5, p. 2407-2410, 2002.
65. MISRA, A.; VIKRAM, N. K. Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. **Nutrition**, [Tarrytown, NY], v. 19, n. 5, p. 457-466, 2003.
66. STEPPAN, C. M. *et al.* The hormone resistin links obesity to diabetes. **Nature**, London, v. 409, n. 6818, p. 307-312, 2001.
67. MCTERNAN, P. G. *et al.* Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Washington, DC, v. 88, n. 2, p. 6098-6106, 2003.
68. CANNON, B.; NEDERGAARD, J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. **Physiological Reviews**, Bethesda, MD, v. 84, n. 1, p. 277-359, 2004.
69. ALMOND, R. E.; CAWTHORNE, M. A.; ENSER, M. Muscles of diabetic (db/db) mice: fibre size, fibre type and the effects of a thermogenic, beta-adrenoceptor agonist. **International Journal of Obesity**, London, v. 12, n. 1, p. 81-91, 1988.
70. LANZA-JACOBY, S.; KAPLAN, M. L. Alterations in skeletal muscle proteins in obese and nonobese rats. **International Journal of Obesity**, London, v. 8, n. 5, p. 451-456, 1984.

71. TOFT, I. *et al.* Insulin kinetics, insulin action, and muscle morphology in lean or slightly overweight persons with impaired glucose tolerance. **Metabolism**, Philadelphia, PA, v. 47, n. 7, p. 848-854, 1998.
72. HE, J.; WATKINS, S.; KELLEY, D. E. Skeletal muscle lipid content and oxidative enzyme activity in relation to muscle fiber type in type 2 diabetes and obesity. **Diabetes**, [New York], v. 50, n. 4, p. 817-823, 2001.
73. KROGH-MADSEN, R. *et al.* Insulin stimulates interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha gene expression in human subcutaneous adipose tissue. **American Journal of Physiology: endocrinology and metabolism**, Bethesda, MD, v. 286, n. 2, p. E234-E238, 2004.
74. LÓPEZ-SORIANO, J. *et al.* Roles of skeletal muscle and peroxisome proliferator-activated receptors in the development and treatment of obesity. **Endocrine Reviews**, Chevy Chase, MD, v. 27, n. 3, p. 318-329, 2006.

Capítulo 2

Respostas fisiológicas do sistema muscular esquelético ao exercício físico e à obesidade

Rodrigo Luiz Vancini

Wellington Lunz

Edson Castardeli

André Soares Leopoldo

Marília dos Santos Andrade

Claudio Andre Barbosa de Lira

Introdução

O exercício físico é um importante meio de manutenção da saúde,¹ bem como um fator na prevenção de doenças relacionadas ao sedentarismo, comuns em nossa sociedade. Essa ferramenta não farmacológica é frequentemente utilizada como terapia preventiva de doenças crônico-degenerativas, como o diabetes, a aterosclerose, a hipertensão, doenças cardiovasculares e a obesidade, por reduzir os fatores de risco associados a elas.²

A obesidade é um dos principais problemas das sociedades ocidentais e vem aumentando progressivamente devido a mudanças nos hábitos/estilo de vida, principalmente em virtude de drásticas alterações na dieta e sedentarismo crescente.³ É uma condição em que há acúmulo anormal de gordura em diferentes tecidos corporais,⁴ caracterizando-se por um índice de massa corporal (IMC) de 30 kg/m² pelo menos.³

O principal fator que altera o equilíbrio energético e predispõe os indivíduos à obesidade é a ingestão calórica excessiva combinada com gasto energético diminuído por um período de tempo prolongado.⁵ As causas da obesidade, no entanto, são complexas e incluem a interação de fatores genéticos, ambientais, distúrbios metabólicos e hormonais.⁶

Os riscos à saúde relacionados com a obesidade são mais prevalentes àqueles sujeitos com gordura abdominal excessiva, em particular gordura visceral.⁷ Estudos com métodos avançados de investigação por imagem verificaram que o armazenamento de gordura em tecidos considerados não adiposos, como o fígado e o tecido muscular esquelético, predispõe a fatores de risco à saúde.^{8,9} Assim, na escolha de uma dada estratégia para o tratamento da obesidade, é importante considerar mudanças nos depósitos de gordura regional e do tecido não adiposo, além de diminuição da massa corporal total ou da massa gorda. De fato, crescentes evidências sugerem que os riscos à saúde relacionados com a obesidade se reduzem através de alterações positivas nessas condições, mesmo quando a massa corporal é mantida.¹⁰

As principais estratégias experimentais no combate à obesidade consistem em alterar o balanço energético com diminuição do consumo calórico, pelo aumento do gasto energético por meio da atividade física e, quando indicado, pelo uso de farmacoterapia.¹¹

Dado que o sedentarismo é a maior causa da obesidade,¹² a adoção de um estilo de vida ativo é estratégia-chave para a redução do problema.¹³ A eficiência da atividade física na redução da massa corporal, na manutenção de sua perda, na prevenção de seu ganho e na melhora da aptidão cardiorrespiratória tem sido objeto de numerosos estudos.^{11,14-17} Um sujeito obeso que se torna ativo alcança benefícios à saúde por meio de mudanças proporcionadas pela atividade física, entre elas, na quantidade de gordura abdominal, do fígado e do músculo e através da melhora da eficiência metabólica e da aptidão cardiorrespiratória, com mínima ou até nenhuma perda

de peso. O Quadro 1 mostra como a atividade física auxilia no tratamento da obesidade em populações com diferentes características.

Quadro 1 – Atividade física no tratamento da obesidade

Obeso sedentário	Obeso ativo sem perda de peso	Obeso ativo com perda de peso
baixa ACR	↑ ACR	↑ ACR
alta gordura abdominal	↓ gordura abdominal	↓↓ gordura abdominal
esteatose hepática	↓ esteatose hepática	↓ esteatose hepática
músculo metabolicamente ineficiente	↑ eficiência metabólica do músculo	↑ eficiência metabólica do músculo

ACR: aptidão cardiorrespiratória.

Fonte: Elaboração dos autores.

Adaptações fisiológicas relacionadas ao exercício físico

As respostas fisiológicas ao exercício físico têm sido amplamente estudadas. Assim, verificou-se que há melhora da função cardiovascular em função do aumento do consumo máximo de oxigênio devido a adaptações cardiovasculares centrais e periféricas,¹⁸ redução da ventilação-minuto¹⁹ e do consumo de oxigênio para uma dada carga de trabalho submáxima,¹⁸ redução da frequência cardíaca (FC) de repouso e aumento da densidade capilar dos músculos diretamente envolvidos na prática do exercício.²⁰

O exercício predominantemente aeróbio envolve grandes grupos musculares em atividades dinâmicas que resultam em aumentos substanciais na FC e no gasto energético,²¹ conduzindo a adaptações cardiovasculares centrais e periféricas, tais como: aumento do tamanho do coração,²² redução da FC de repouso, aumento do volume sistólico em repouso, aumento no volume sanguíneo e na concentração de hemoglobina,^{23,24} aumento da densidade capilar²⁰ e hipertrofia do músculo esquelético.²⁵ O exercício também acarreta adaptações bioquímicas, das quais citamos, a seguir, três.

- a. *Maior conteúdo de mioglobina:* A principal função da mioglobina é o transporte de oxigênio da membrana celular para as mitocôndrias. Demonstrou-se que o conteúdo de mioglobina do músculo esquelético aumenta substancialmente após o treinamento aeróbio, possivelmente em até 80

- %.²⁶ Essa resposta é específica, pois a mioglobina aumenta apenas nos músculos que participam do treinamento. Estudos em ratos concluíram que o aumento da mioglobina está associado com a frequência de treinamento.²⁷
- b. *Melhor oxidação dos carboidratos (glicogênio):* O treinamento aeróbio aumenta a capacidade do músculo esquelético em degradar completamente o glicogênio na presença de dióxigênio (O₂) para gás carbônico (CO₂), água (H₂O) e adenosina trifosfato (ATP). As duas principais adaptações celulares que contribuem para isso são o aumento no número, tamanho e área de superfície das membranas mitocondriais dos músculos esqueléticos²⁸ e o aumento do nível de atividade das enzimas que participam do ciclo de Krebs e do sistema de transporte de elétrons.^{29,30} Além da maior capacidade do músculo em oxidar o glicogênio, observa-se um aumento da quantidade de glicogênio armazenado no músculo após o treinamento.^{31,32} Esse aumento está relacionado, em parte, ao fato de o treinamento físico acarretar maior atividade das enzimas responsáveis pela síntese e fracionamento do glicogênio.³³
- c. *Melhor oxidação das gorduras:* Como o glicogênio, o fracionamento da gordura para CO₂, H₂O e ATP aumenta após o treinamento.^{34,35} A gordura é uma das principais fontes de energia para o músculo esquelético durante o exercício aeróbio, portanto a maior capacidade de oxidação da gordura aprimorará o desempenho. O aumento da capacidade dos músculos em oxidar a gordura após o treinamento aeróbio está relacionado a três fatores. Primeiro, aumento das reservas musculares de triglicerídeos após o treinamento;³⁶ segundo, maior disponibilidade de gordura para o músculo esquelético,³⁷ ou seja, preserva-se o glicogênio em função da maior oxidação de gordura; e, terceiro, aumento das enzimas responsáveis pelo fracionamento das grandes moléculas antes de sua entrada tanto na via da β -oxidação quanto na do ciclo de Krebs.²⁹

Atividade física e deposição de gordura no tecido não adiposo

A obesidade abdominal é um fator forte e independentemente correlacionado com resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão.³⁸ Também é preditora de morbidade e mortalidade e, dessa maneira, primordial na determinação da eficácia das

estratégias de tratamento (farmacológicas e não farmacológicas) estabelecidas para reduzir a obesidade e o risco relativo à saúde.¹⁷

Entretanto, existem estoques de gordura em tecidos classificados como não adiposos, como o fígado e o músculo esquelético, que também trazem riscos à saúde independentemente do nível de obesidade total e/ou regional.¹⁷ Por exemplo, a deposição de gordura intramuscular está associada com a resistência periférica à ação da insulina em sujeitos sedentários.³⁹ Embora considerada originalmente um achado patológico benigno, a esteatose hepática ou doença hepática gordurosa é independentemente correlacionada com a resistência periférica à ação da insulina e a hipertrigliceridemia.⁹ Dessa maneira, saber se a atividade física efetivamente afeta esses depósitos é uma consideração importante.

Indivíduos obesos têm maior infiltração de gordura no músculo esquelético do que indivíduos magros,⁴⁰ o que se associa com a resistência à ação da insulina.³⁹ Paradoxalmente, isso é verdadeiro apenas para indivíduos sedentários, já que o acúmulo de gordura num tecido metabolicamente eficiente e ativo, como o músculo de sujeitos altamente treinados, não parece acarretar essas consequências metabólicas adversas à saúde.⁴¹ Assim, o conteúdo de gordura aumentado do músculo de um indivíduo obeso e sedentário pode simplesmente ser um marcador de um músculo ineficiente do ponto de vista metabólico, que por si sucede a inatividade física.¹⁷

Cuff e outros estudaram a eficácia da atividade física para perda de peso e mudança do conteúdo muscular de gordura verificado através de tomografia computadorizada.⁴² Para isso, acompanharam uma amostra de sujeitos obesos com diabetes tipo 2, por dezesseis semanas, que realizaram somente treinamento aeróbico ou treinamento aeróbico mais exercício resistido. Após o período, observou-se significativa redução na quantidade de gordura muscular, que se correlacionou com a diminuição da resistência à ação da insulina. Consistente com essa observação, verificou-se que treze semanas de exercício físico aeróbico monitoradas também contribuíram para reduzir o conteúdo de gordura muscular tanto em homens magros quanto em obesos com e sem diabetes tipo 2.¹⁰

Ademais, foi observado em sujeitos não caucasianos que desempenharam 180 minutos por semana de atividade física aeróbia supervisionada por um período de doze semanas aprimoramento na capacidade de oxidação de ácidos graxos do músculo e conseqüentemente diminuição do conteúdo de gordura muscular.⁴³ Observou-se

melhora na capacidade de oxidação de ácidos graxos do músculo e consequentemente diminuição do conteúdo de gordura muscular. Além disso, as melhorias no conteúdo de gordura muscular e na eficiência metabólica através do treinamento ocorreram na ausência de perda de peso significativa, achado corroborado por apenas um outro estudo.¹⁰

Contudo, Gan e outros não encontraram alterações significativas na massa corporal e/ou nos níveis de lipídios intramiocelulares avaliados através de ressonância magnética espectroscópica em homens sedentários com sobrepeso e obesos em resposta a aproximadamente dez semanas de treinamento aeróbio.⁴⁴ No entanto, a variabilidade na duração da participação (6-15 semanas), combinada com a ausência de um programa estruturado e organizado de atividade física, pode explicar os achados desse estudo. O fato de não ter sido observada alteração dos lipídios intramiocelulares reflete um aprimoramento na sua oxidação que foi mascarado por uma concorrente melhora no armazenamento de lipídios musculares.

Disponibilidade de ácidos graxos e sensibilidade à insulina

A prática de atividade física é fundamental no tratamento das complicações metabólicas associadas à obesidade, incluindo o prejuízo da sensibilidade musculoesquelética à ação da insulina, ou seja, a redução da habilidade para o aumento da captação de glicose em resposta à insulina. Entretanto, os mecanismos responsáveis pela melhora da sensibilidade à ação da insulina em resposta à atividade física e a quantidade de prática necessária para esta melhora não estão completamente esclarecidos.

Os ácidos graxos disponíveis em excesso nos músculos de obesos têm como destinos primários a oxidação, a estocagem (como triglicerídeos intramiocelulares) e a formação/acúmulo de ácido graxo intracelular intermediário (por exemplo, ceramida, diacilglicerol e acil-coenzima A de cadeia longa), o que pode prejudicar a sensibilidade à insulina (Figura 1).^{45,46}

Figura 1 – Destinos metabólicos primários dos ácidos graxos no músculo



Fonte: Adaptado de Horowitz.⁴⁶

Destaca-se que muita ênfase tem sido dada à capacidade oxidativa mitocondrial na regulação da sensibilidade à insulina, entretanto o efeito direto do aumento da capacidade oxidativa *in vivo* advindo do treinamento aeróbio sobre a sensibilidade à insulina não está claro. Por outro lado, está bem estabelecido que uma única sessão de exercício físico pode aumentar a sensibilidade à insulina por horas e até mesmo por dias, mas é incerto se a alteração na distribuição de ácidos graxos dentro do músculo contribui para essa melhora.⁴⁶

Existem evidências de que os ácidos graxos que entram na célula muscular depois do exercício físico são preferencialmente distribuídos para a síntese de triglicérides, os quais são vastamente considerados inertes, em vez de para a produção e acúmulo de mais ácidos graxos intermediários, que sabidamente prejudicam a sensibilidade à ação da insulina.⁴⁷

As taxas lipolíticas muito elevadas encontradas na obesidade abdominal e o resultante suprimento excessivo de ácidos graxos sistêmicos ligam-se ao desenvolvimento de uma gama de complicações metabólicas, incluindo a sensibilidade prejudicada à ação da insulina. Na obesidade, a oxidação dos ácidos graxos dentro

do músculo esquelético em repouso não alcança taxas muito elevadas. O consumo e o destino metabólico subsequente do excesso de ácidos graxos para o músculo esquelético são em última análise responsáveis pelas mudanças induzidas pelos ácidos graxos na ação da insulina no músculo.⁴⁵

Muito do efeito inibitório dos ácidos graxos intermediários, que prejudica a sinalização celular pela insulina, advém da ativação de vias pró-inflamatórias/estresse dentro do músculo esquelético. Essas respostas pró-inflamatórias envolvem a ativação de serinas quinases, tais como a proteína quinase C, a c-Jun N-terminal quinase e o inibidor kappa-B quinase/ativador de fator nuclear kappa-B, que suprimem a ação da insulina.⁴⁸ A ativação dessas vias pró-inflamatórias está aumentada na obesidade.

Consequentemente, o equilíbrio entre o fluxo de ácidos graxos no músculo esquelético e seu subsequente metabolismo melhoraria a sensibilidade à insulina através de uma reversão na ativação de uma ou de todas essas vias pró-inflamatórias/estresse.⁴⁶

Metabolismo de ácidos graxos, sensibilidade à insulina e treinamento aeróbio

O aumento da sensibilidade à ação da insulina é frequentemente relatado após o treinamento aeróbio, mas muitos resultados confundem a elucidação dos mecanismos envolvidos nessa resposta. Uma saída para reduzir o desequilíbrio entre o consumo de ácidos graxos e o subsequente metabolismo no músculo esquelético (de tal modo a reduzir o acúmulo de ácidos graxos intermediários) é diminuir a disponibilidade de ácidos graxos, suprimindo a taxa de lipólise. Entretanto, o treinamento aeróbio sem a subsequente perda de peso não afeta a taxa lipolítica da noite para o dia.⁴⁶

Estudos apontam que o treinamento aeróbio não afeta a sensibilidade lipolítica à epinefrina⁴⁹ ou a taxa lipolítica durante o exercício⁵⁰ enquanto a massa e a composição corporais não se alterarem. Em contraste com esses achados, Friedlander e outros relataram que o treinamento aumenta a taxa lipolítica, porém no estudo a lipólise foi mensurada no estado pós-prandial,⁵¹ o que provavelmente teve impacto nestes resultados, já que a insulina é um inibidor extremamente poderoso e persistente da lipólise e o treinamento aeróbio reduz tipicamente sua resposta a uma refeição. Alternativamente, tem sido observado que alterações induzidas pelo treinamento na oxidação de ácidos graxos têm importante papel na regulação da sensibilidade à ação

da insulina. Além disso, foi observado que a baixa capacidade oxidativa mitocondrial é causa determinante no desenvolvimento da resistência à insulina.⁵²

Postulou-se que uma capacidade limitada para a utilização oxidativa de ácidos graxos aumenta a formação e o acúmulo de ácidos graxos intracelulares intermediários, que podem interromper a sinalização pela insulina.⁴⁸ Consequentemente, porque o aumento da capacidade oxidativa é uma adaptação clássica ao treinamento aeróbio, parece razoável supor que o aumento induzido pelo treinamento na capacidade oxidativa melhora a sensibilidade à insulina. Entretanto, embora o treinamento aeróbio comumente aumente a oxidação de ácidos graxos durante o exercício, apenas um discreto aumento na oxidação de ácidos graxos ocorre em repouso, depois do treinamento. Mesmo quando o treinamento aeróbio proporciona um aumento mensurável na oxidação de ácidos graxos no estado de repouso, o valor típico desse aumento (isto é, 10-20 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}$) é muito pequeno em comparação com a taxa de mobilização de ácidos graxos na obesidade abdominal (400-600 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}$).⁴⁶

Em um estudo, quando o exercício aeróbio foi utilizado na intervenção de emagrecimento, a oxidação de ácidos graxos totais em repouso aumentou em aproximadamente 25 %, enquanto a perda de massa corporal na ausência de um programa de exercício físico não teve influência na oxidação de gordura.⁵³ Entretanto, não houve melhoria na sensibilidade da insulina para nenhum dos grupos analisados.

Embora tenha sido observado que indivíduos com diabetes tipo 2 (resistentes à ação da insulina) têm baixa capacidade oxidativa,⁵² posteriormente foi encontrado que sua capacidade oxidativa pode ser aumentada com treinamento aeróbio da mesma forma que a de sujeitos saudáveis. É importante observar que o aumento na capacidade oxidativa após o treinamento em sujeitos com diabetes tipo 2 não foi associado com a melhora na sensibilidade à ação da insulina, sugerindo que a baixa capacidade oxidativa não explica a sensibilidade prejudicada à insulina.⁵⁴

Além disso, demonstrou-se que o treinamento aeróbio sem a concomitante perda de massa corporal não melhorou a sensibilidade à ação da insulina, apesar do marcante aumento na capacidade oxidativa.⁵⁵ É importante reconhecer que uma capacidade aumentada em oxidar ácidos graxos não necessariamente acarreta um aumento significativo na oxidação dos ácidos graxos no estado de repouso. Isso acontece em parte porque o gasto energético em repouso é muito baixo. Consequentemente, mesmo se a capacidade oxidativa dos ácidos graxos estiver elevada,

pouco fará para compensar a excessiva disponibilidade e consumo de ácidos graxos encontrados na obesidade.⁴⁶

Evidências adicionais sustentam que a sensibilidade à ação da insulina, aprimorada após diversas semanas, meses e mesmo anos de treinamento aeróbio, frequentemente retorna aos níveis anteriores, próximos aos observados em sujeitos não treinados, depois de apenas alguns dias sem a prática de exercício físico,⁵⁶ apesar do persistente aumento na capacidade oxidativa.⁴⁶

O conceito de que o treinamento aeróbio, por si só, fornece pouca ou nenhuma melhora persistente na sensibilidade à ação da insulina não é universal. Há estudos que relatam a melhora da sensibilidade à ação da insulina após o treinamento aeróbio. Entretanto, muitos dos trabalhos testaram seus voluntários entre 24 e 48 horas após a última sessão de treinamento, o que causa confusão na interpretação dos resultados, já que o exercício agudo tem profundo efeito na sensibilidade à ação da insulina. Alguns estudos, porém, relataram um aumento persistente na sensibilidade à ação da insulina três ou mais dias após a realização de exercício físico, que deve ser um período suficientemente longo para conter muito da influência da última sessão de treinamento.⁴⁶

A razão dessas discrepâncias permanece obscura, mas é importante salientar que mudanças na concentração de glicogênio muscular,⁵⁷ no balanço energético e na massa corporal⁵⁸ podem influenciar extremamente a sensibilidade à ação da insulina, e controlar esses fatores durante/após um programa de treinamento pode ser muito desafiador, o que explicaria a discrepância observada entre os achados que relataram melhora na sensibilidade à ação da insulina após o treinamento físico e aqueles que não encontraram tais resultados.

Sarcopenia e obesidade

O ganho de peso e o envelhecimento exercem efeitos divergentes nos diferentes sub-compartimentos de gordura corporal. O envelhecimento está associado com o aumento progressivo da massa gorda, que normalmente atinge seu pico ao redor dos 65 anos de idade nos homens e mais tardiamente nas mulheres.⁵⁹ A distribuição de gordura corporal também muda com a idade, com aumento no tecido adiposo abdominal visceral e diminuição do tecido adiposo abdominal subcutâneo (Quadro 2).⁶⁰

Quadro 2 – Efeitos da obesidade e do envelhecimento sobre os diferentes compartimentos de gordura

Subcompartimentos de tecido adiposo		Efeitos	
		Obesidade	Envelhecimento
subcutâneo	67,1 %	↑	↑↓
intramuscular	12,2 %	↑	↑
visceral	20,7 %	↑	↑
visceral abdominal	-	↑	↑
torácico	-	↑	↑

Fonte: Adaptado de Zamboni e outros.⁶¹

Essas alterações ocorrem mesmo quando não há mudança significativa no IMC e têm consequências importantes no perfil dos fatores de risco metabólicos e cardiovasculares.⁶¹ A perda de massa muscular que ocorre com o envelhecimento (sarcopenia) está bem documentada e parece ocorrer relativamente mesmo nos indivíduos saudáveis com massa corporal estável.⁶² Diversos mecanismos são responsáveis por essa perda, incluindo mudanças neuronais⁶³ e hormonais,⁶⁴ nutrição inadequada⁶⁵ e inatividade física.⁶⁶ Por outro lado, com o envelhecimento aumenta a quantidade de tecido adiposo dentro e ao redor dos músculos.⁶⁷

Assim, o envelhecimento gera uma mudança radical da composição corporal, com a diminuição da quantidade de massa muscular e o aumento da quantidade de gordura corporal. Essas mudanças na composição corporal relativas à idade e o aumento da prevalência de obesidade em idosos produziram uma combinação de excesso de massa corporal e redução de massa muscular, com a consequente perda de força muscular, que tem sido definida recentemente como obesidade sarcopênica.⁶⁸ A combinação de obesidade e sarcopenia em idosos pode ter efeitos potencializados e maximizados sobre a capacidade funcional, a morbidade e a mortalidade. Idosos obesos com massa muscular inadequada apresentam aspectos negativos de ambas as condições, o que resulta numa maior probabilidade de incapacidade física e aumento de morbidades e mortalidade.⁶¹

A definição da obesidade sarcopênica necessariamente combina aquelas da sarcopenia e da obesidade. Poucas definições de sarcopenia têm sido propostas nos últimos anos; algumas consideram a massa muscular total, enquanto outras consideram

a massa musculoesquelética apendicular (soma da massa muscular dos braços e das pernas).^{69,70} A mensuração da massa muscular exige o uso de técnicas que não são comuns na prática clínica. O padrão-ouro de avaliação da composição corporal é a absorvometria por dupla emissão de raios X (DEXA),⁷¹ entretanto técnicas mais simples, como a análise da impedância bioelétrica, têm sido igualmente utilizadas.⁷² Ambos os métodos são bem aceitos para avaliar a massa muscular em pessoas idosas,⁷³ no entanto nenhum marcador antropométrico está disponível.

Uma definição de sarcopenia amplamente utilizada foi proposta por Baumgartner e outros. Esses autores quantificaram o tamanho do corpo dividindo a massa musculoesquelética apendicular (ASM), avaliada por DEXA, pela altura ao quadrado (ASM/a^2), assim obtendo um índice relativo da massa musculoesquelética. Dessa maneira, os indivíduos, comparados a um grupo de referência jovem, foram classificados como apresentando sarcopenia classe I quando a relação ASM/a^2 tinha valores de corte entre um e dois desvios padrões (DPs) abaixo da média relativa ao gênero e sarcopenia classe II quando a relação ASM/a^2 tinha valores de corte dois DPs abaixo da média relativa ao gênero.⁶⁹

A obesidade sarcopênica foi definida por Baumgartner como a relação ASM/a^2 com valores de corte menores do que dois DPs abaixo da média relativa ao gênero, quando comparado a um grupo da referência jovem, e percentual de gordura corporal maior que 27 % em homens e 38 % em mulheres (aproximadamente um IMC de 27 kg/m^2). Quando essa definição é utilizada, a prevalência de obesidade sarcopênica aumenta tanto nos homens quanto nas mulheres em aproximadamente 2 % nos sujeitos com idade entre 60 e 69 anos e 10 % naqueles com mais de 80 anos.⁷⁴ Uma definição alternativa para a obesidade sarcopênica foi sugerida subsequentemente por Davison e outros, que classificaram indivíduos obesos sarcopênicos como aqueles dentro dos dois quintos superiores de gordura corporal e nos três inferiores de massa muscular.⁷⁵ Numa amostra de 1.391 homens e 1.526 mulheres com 70 ou mais anos de idade, esses autores encontraram uma prevalência de sujeitos com alta quantidade de gordura corporal e baixa de massa muscular de 9,6 % homens e 7,4 % mulheres.

Entretanto, as definições de sarcopenia e obesidade sarcopênica apresentam algumas limitações: primeiramente, é ainda desconhecido qual limiar de perda de massa muscular é clinicamente relevante e associado com o risco mais elevado de incapacidade física, morbidade ou mortalidade;⁷⁶ em segundo lugar, há ainda algum debate sobre os

índices mais apropriados e o ponto de corte para a obesidade em pessoas idosas. De fato, os valores de corte para o IMC (ou percentual de massa gorda) na definição de obesidade sarcopênica proposta por Baumgartner não se basearam num critério padrão.⁷⁴ As definições de obesidade sarcopênica também ignoram dois fatores importantes: a qualidade muscular e a infiltração de gordura no músculo. Ambos, envelhecimento e obesidade, estão associados com uma deterioração progressiva da qualidade muscular.

Villareal e outros compararam 52 sujeitos idosos obesos, 52 sujeitos não obesos frágeis e 52 sujeitos não obesos e não frágeis e observaram que, embora os sujeitos idosos obesos apresentassem uma massa muscular absoluta mais elevada, quando comparados aos outros dois grupos, demonstraram pior qualidade muscular, expressa pela força por unidade de área de seção transversa muscular.⁷⁷ Os obesos também apresentaram reduções na capacidade funcional, equilíbrio, capacidade aeróbia e velocidade de caminhada quando comparados ao grupo de idosos não obesos frágeis. Ou seja, apesar de terem uma quantidade mais elevada de massa livre de gordura, os idosos obesos apresentam pior qualidade muscular, como denotado pela relação entre a massa e a força muscular ou a massa e a função muscular, e podem apresentar sarcopenia independentemente da quantidade total de massa livre de gordura. Está bem documentado que a quantidade de triglicerídeos no músculo aumenta com o envelhecimento.^{67,78,79} Observou-se que o tecido magro de baixa densidade da coxa, indicador da infiltração de gordura no músculo, avaliado por tomografia computadorizada, associa-se diretamente com a idade e a adiposidade.⁶⁷

As mudanças relativas à idade na composição corporal, ou seja, o aumento do tecido adiposo abdominal visceral e da gordura intermuscular e a perda progressiva de massa muscular, foram observadas num estudo longitudinal de mulheres idosas saudáveis afro-americanas.⁷⁹ A infiltração de gordura no músculo também tem sido observada em algumas formas de distrofia muscular e na atrofia por desuso.⁸⁰ Quando relacionada à idade, ela merece atenção, porque se mostrou associada com a redução da força muscular,⁸¹ a incapacidade física⁸² e a resistência à ação da insulina.^{78,83}

As diminuições relativas à idade na massa e na força muscular, em combinação com a redução da resistência aeróbia, podem conduzir a uma diminuição no nível de atividade física. A redução nos níveis de massa muscular e de atividade física reduz o gasto energético total em sujeitos idosos e pode conduzir ao ganho de massa corporal, caracterizado principalmente pelo acúmulo de gordura abdominal.⁸⁴

Por outro lado, o aumento da massa gorda, particularmente da gordura visceral, pode conduzir a uma secreção aumentada de citocinas pró-inflamatórias.⁸⁵ O recrutamento de macrófagos pelas citocinas pró-inflamatórias secretadas pelos adipócitos foi demonstrado recentemente,⁸⁶ e é possível aventar a hipótese de um provável papel para os adipócitos e macrófagos na patogênese da sarcopenia.

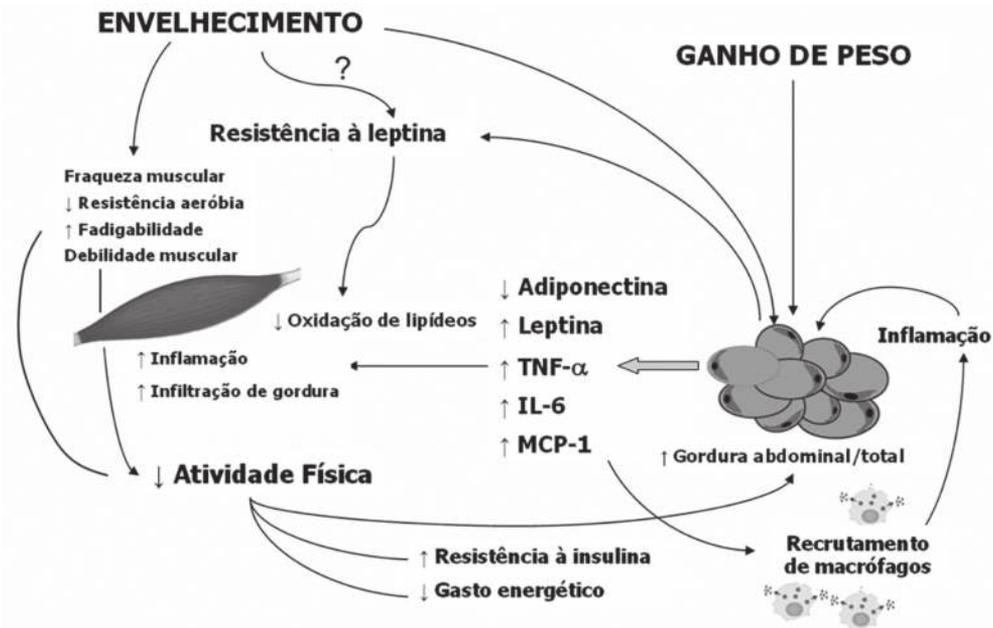
A proteína C-reativa (PCR) e a interleucina 6 (IL-6) têm sido positivamente associadas com a massa gorda total e negativamente com a massa muscular.⁸⁷ Um estudo longitudinal, de uma amostra composta por homens e mulheres com mais de 55 anos, demonstrou que a PCR e a IL-6 são fortes preditores da perda de força muscular.⁸⁸

É interessante observar que o mecanismo proposto envolvido na obesidade sarcopênica poderia ser a produção aumentada no tecido adiposo de diferentes substâncias, tais como o fator de necrose tumoral e a leptina, que sabidamente influenciam a resistência à ação da insulina, o metabolismo energético e a secreção de hormônio do crescimento, assim conduzindo a uma perda progressiva de massa muscular e a um subsequente ganho de gordura corporal.⁶⁸ Essa hipótese foi confirmada pelo estudo de Schragger e outros, que observaram, numa grande amostra de homens e mulheres, que o grau de obesidade avaliado pelo IMC e pela circunferência da cintura diretamente se relacionaram com o grau de inflamação, o que contribuiu para o desenvolvimento e a progressão da sarcopenia.⁸⁹ Também é possível supor que o músculo com um alto grau de infiltração de gordura é mais inflamado que um músculo sem infiltração de gordura, sugerindo uma ligação entre o ganho de massa gorda, o conteúdo de triglicérides muscular e a inflamação.

Além disso, aumentos na leptina, em parte dependentes do aumento da massa gorda relativa à idade, podem conduzir à resistência à ação da leptina e conseqüentemente a uma redução da oxidação de ácidos graxos nos músculos, contribuindo para a deposição de gordura ectópica em músculos e órgãos como o fígado e o coração⁹⁰ e, por sua vez, para a perda de qualidade muscular em sujeitos idosos obesos.

O ciclo vicioso da perda de músculo e ganho de gordura conduz a mais sarcopenia e conseqüentemente a um ganho de peso e inflamação (Figura 2).

Figura 2 – Inter-relação entre os tecidos adiposo e muscular. Mecanismos que conduzem à obesidade sarcopênica



MCP-1: proteína-1 quimioatrativa de monócitos (monocyte chemoattractant protein-1).

Fonte: Schaap e outros.⁸⁸

O tratamento da sarcopenia inclui terapia de reposição hormonal associada à prática de atividade física.⁶¹ O exercício aeróbio pode conter a perda de massa muscular via atenuação da apoptose muscular.⁹¹ A manutenção da massa muscular, assim como a melhora da qualidade de vida e da aptidão física, é importante aliada no tratamento da obesidade em pessoas idosas⁹² e mais ainda no tratamento dos sujeitos com obesidade sarcopênica.

Conclusão

A interação entre tecido adiposo e músculo esquelético é extremamente complexa. O exercício físico associado à perda de peso contribui minimizando muitas das respostas fisiológicas negativamente relacionadas à obesidade, como o acúmulo de gordura

em diferentes compartimentos corporais, a resistência à ação da insulina e a interação entre sarcopenia e obesidade. O conhecimento da fisiologia integrada desses dois tecidos corporais isoladamente ou em contexto de exercício físico contribui, portanto, para que profissionais da saúde estabeleçam o quanto a capacidade muscular pode ser afetada pela obesidade e dessa forma proponham tratamentos mais eficientes para o problema.

Referências

1. LAKKA, T. A. *et al.* Relation of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness to the risk of acute myocardial infarction. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 330, n. 22, p. 1549-1554, 1994.
2. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICE (HHS). **Physical activity and health: a report of the Surgeon General**. Atlanta: National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 1996.
3. KERSTEN, S. Peroxisome proliferator activated receptors and obesity. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 440, n. 2-3, p. 223-234, 2002.
4. FISHER, M. C.; LACHANCE, P. A. Nutrition evaluation of published weight-reducing diets. **Journal of the American Dietetic Association**, Chicago, v. 85, n. 4, p. 450-454, 1985.
5. WESTERTERP, K. R. Physical activity as determinant of daily energy expenditure. **Physiology and Behavior**, New York, v. 93, n. 4-5, p. 1039-1043, 2008.
6. ARNER, P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. **Trends Endocrinology Metabolism**, Cambridge, MA, v. 14, n. 3, p. 137-145, 2003.
7. KUK, J. L. *et al.* Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. **Obesity**, Silver Spring, MD, v. 14, n. 2, p. 336-341, 2006.
8. TIIKKAINEN, M. *et al.* Liver-fat accumulation and insulin resistance in obese women with previous gestational diabetes. **Obesity Research**, Silver Spring, MD, v. 10, n. 9, p. 859-867, 2002.
9. NGUYEN-DUY, T. B. *et al.* Visceral fat and liver fat are independent predictors of metabolic risk factors in men. **American Journal of Physiology: endocrinology and metabolism**, Bethesda, MD, v. 284, n. 6, p. E1065-E1071, 2003.

10. LEE, S. *et al.* Exercise without weight loss is an effective strategy for obesity reduction in obese individuals with and without type 2 diabetes. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 99, n. 3, p. 1220-1225, 2005.
11. JAKICIC, J. M. *et al.* Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 33, n. 12, p. 2145-2156, 2001.
12. LINDSTRÖM, M.; ISACSSON, S. O.; MERLO, J. Increasing prevalence of overweight, obesity and physical inactivity: two population-based studies 1986 and 1994. **European Journal of Public Health**, Oxford, v. 13, n. 4, p. 306-312, 2003.
13. PATE, R. R. *et al.* Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. **JAMA**, Chicago, v. 273, n. 5, p. 402-407, 1995.
14. SARIS, W. H. *et al.* How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. **Obesity Reviews**, Oxford, v. 4, n. 2, p. 101-114, 2003.
15. DONNELLY, J. E.; SMITH, B. K. Is exercise effective for weight loss with ad libitum diet? Energy balance, compensation, and gender differences. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, Hagerstown, v. 33, n. 4, p. 169-174, 2005.
16. HILL, J. O.; WYATT, H. R. Role of physical activity in preventing and treating obesity. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 99, n. 2, p. 765-770, 2005.
17. JANISZEWSKI, P. M.; ROSS, R. Physical activity in the treatment of obesity: beyond body weight reduction. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, Champaign, v. 32, n. 3, p. 512-522, 2007.
18. BASSETT JUNIOR, D. R.; HOWLEY, E. T. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 32, n. 1, p. 70-84, 2000.
19. MARTIN, B. J. *et al.* Low exercise ventilation in endurance athletes. **Medicine and Science in Sports**, Madison, WI, v. 11, n. 2, p. 181-185, 1979.
20. BRODAL, P.; INGJER, F.; HERMANSEN, L. Capillary supply of skeletal muscle fibers in untrained and endurance-trained men. **American Journal of Physiology: heart and circulatory physiology**, Bethesda, MD, v. 232, n. 6, p. H705-H712, 1977.

21. HOWLEY, E. T. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 33, n. 6, p. S364-S369, 2001. Discussion p. S419-S420. Supplement.
22. DEMARIA, A. N. *et al.* Alterations in ventricular mass and performance induced by exercise training in man evaluated by echocardiography. **Circulation**, Waltham, v. 57, n. 2, p. 237-244, 1978.
23. KJELLBERG, S.; RUDHE, U.; SJOSTRAND, T. Increase of the amount of hemoglobin and blood volume in connection with physical training. **Acta Physiologica Scandinavica**, Stockholm, v. 19, p. 146-151, 1949.
24. OSCAI, L. B.; WILLIAMS, B. T.; HERTIG, B. A. Effect of exercise on blood volume. **Journal of Applied Physiology**, Washington, DC, v. 24, n. 5, p. 622-624, 1968.
25. HERMANSEN, L.; WACHTLOVA, M. Capillary density of skeletal muscle in well-trained and untrained men. **Journal of Applied Physiology**, Washington, DC, v. 30, n. 6, p. 860-863, 1971.
26. MOREHOUSE, C. A. Development and maintenance of isometric strength of subjects with diverse initial strengths. **Research Quarterly**, Washington, DC, v. 38, n. 3, p. 449-456, 1967.
27. HICKSON, R. C. Skeletal muscle cytochrome c and myoglobin, endurance, and frequency of training. **Journal of Applied Physiology: respiratory, environmental and exercise physiology**, [Bethesda, MD], v. 51, n. 3, p. 746-749, 1981.
28. HOLLOSZY, J. O. Biochemical adaptations in muscle: effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, MD, v. 242, n. 9, p. 2278-2282, 1967.
29. BENZI, G. *et al.* Mitochondrial enzymatic adaptation of skeletal muscle to endurance training. **Journal of Applied Physiology**, Washington, DC, v. 38, n. 4, p. 565-569, 1975.
30. DAVIES, K. J.; PACKER, L.; BROOKS, G. A. Biochemical adaptation of mitochondria, muscle, and whole-animal respiration to endurance training. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, New York, v. 209, n. 2, p. 539-554, 1981.

31. GOLLNICK, P. D. *et al.* Enzyme activity and fiber composition in skeletal muscle of untrained and trained men. **Journal of Applied Physiology**, Washington, DC, v. 33, n. 3, p. 312-319, 1972.
32. GOLLNICK, P. D. *et al.* Effect of training on enzyme activity and fiber composition of human skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, Washington, DC, v. 34, n. 1, p. 107-111, 1973.
33. TAYLOR, C. R. Structural and functional limits to oxidative metabolism: insights from scaling. **Annual Review of Physiology**, Palo Alto, v. 49, n. 135-146, 1987.
34. MOLÉ, P. A.; OSCAI, L. B.; HOLLOSZY, J. O. Adaptation of muscle to exercise: increase in levels of palmitoyl CoA synthetase, carnitine palmitoyltransferase, and palmitoyl CoA dehydrogenase, and in the capacity to oxidize fatty acids. **Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 50, n. 11, p. 2323-2330, 1971.
35. GOLLNICK, P. D. Free fatty acid turnover and the availability of substrates as a limiting factor in prolonged exercise. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 301, p. 64-71, 1977.
36. HOPPELER, H. *et al.* The ultrastructure of the normal human skeletal muscle: a morphometric analysis on untrained men, women and well-trained orienteers. **Pflügers Archiv: European journal of physiology**, Berlin, v. 344, n. 3, p. 217-232, 1973.
37. HICKSON, R. C. *et al.* Effects of increased plasma fatty acids on glycogen utilization and endurance. **Journal of Applied Physiology: respiratory, environmental and exercise physiology**, [Bethesda, MD], v. 43, n. 5, p. 829-833, 1977.
38. CAREY, V. J. *et al.* Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women: the Nurses' Health Study. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 145, n. 7, p. 614-619, 1997.
39. FOROUHI, N. G. *et al.* Relation of triglyceride stores in skeletal muscle cells to central obesity and insulin sensitivity in European and South Asian men. **Diabetologia**, Berlin, v. 42, n. 8, p. 932-935, 1999.
40. GOODPASTER, B. H. *et al.* Intramuscular lipid content is increased in obesity and decreased by weight loss. **Metabolism**, Philadelphia, PA, v. 49, n. 4, p. 467-472, 2000.

41. GOODPASTER, B. H. *et al.* Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: evidence for a paradox in endurance-trained athletes. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Washington, DC, v. 86, n. 12, p. 5755-5761, 2001.
42. CUFF, D. J. *et al.* Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, Chicago, v. 26, n. 11, p. 2977-2982, 2003.
43. KIM, H. J.; LEE, J. S.; KIM, C. K. Effect of exercise training on muscle glucose transporter 4 protein and intramuscular lipid content in elderly men with impaired glucose tolerance. **European Journal of Applied Physiology**, Berlin, v. 93, n. 3, p. 353-358, 2004.
44. GAN, S. K. *et al.* Changes in aerobic capacity and visceral fat but not myocyte lipid levels predict increased insulin action after exercise in overweight and obese men. **Diabetes Care**, Chicago, v. 26, n. 6, p. 1706-1713, 2003.
45. HEGARTY, B. D. *et al.* The role of intramuscular lipid in insulin resistance. **Acta Physiologica Scandinavica**, Oxford, v. 178, n. 4, p. 373-383, 2003.
46. HOROWITZ, J. F. Exercise-induced alterations in muscle lipid metabolism improve insulin sensitivity. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, Hagerstown, v. 35, n. 4, p. 192-196, 2007.
47. SCHENK, S. *et al.* Postexercise insulin sensitivity is not impaired after an overnight lipid infusion. **American Journal of Physiology: endocrinology and metabolism**, Bethesda, MD, v. 288, n. 3, p. E519-E525, 2005.
48. YU, C. *et al.* Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, MD, v. 277, n. 52, p. 50230-50236, 2002.
49. HOROWITZ, J. F. *et al.* Endurance exercise training does not alter lipolytic or adipose tissue blood flow sensitivity to epinephrine. **American Journal of Physiology: endocrinology and metabolism**, Bethesda, MD, v. 277, n. 2, p. E325-E331, 1999.
50. HOROWITZ, J. F. *et al.* Effect of endurance training on lipid metabolism in women: a potential role for PPARalpha in the metabolic response to training. **American Journal of Physiology: endocrinology and metabolism**, Bethesda, MD, v. 279, n. 2, p. E348-E355, 2000.

51. FRIEDLANDER, A. L. *et al.* Effects of exercise intensity and training on lipid metabolism in young women. **American Journal of Physiology: endocrinology and metabolism**, Bethesda, MD, v. 275, n. 5, n. E853-E863, 1998.
52. PETERSEN, K. F. *et al.* Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 350, n. 7, p. 664-671, 2004.
53. SCHENK, S.; HOROWITZ, J. F. Coimmunoprecipitation of FAT/CD36 and CPT I in skeletal muscle increases proportionally with fat oxidation after endurance exercise training. **American Journal of Physiology: endocrinology and metabolism**, Bethesda, MD, v. 291, n. 2, p. E254-E260, 2006.
54. ØSTERGÅRD, T. *et al.* Impact of exercise training on insulin sensitivity, physical fitness, and muscle oxidative capacity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. **American Journal of Physiology: endocrinology and metabolism**, Bethesda, MD, v. 290, n. 5, p. E998-E1005, 2006.
55. ROSS, R. *et al.* Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men: a randomized, controlled trial. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, PA, v. 133, n. 2, p. 92-103, 2000.
56. DELA, F. *et al.* Effect of training on insulin-mediated glucose uptake in human muscle. **American Journal of Physiology: endocrinology and metabolism**, Bethesda, MD, v. 263, n. 6, p. E1134-E1143, 1992.
57. CARTEE, G. D. *et al.* Prolonged increase in insulin-stimulated glucose transport in muscle after exercise. **American Journal of Physiology: endocrinology and metabolism**, Bethesda, MD, v. 256, n. 4, p. E494-E499, 1989.
58. ASSALI, A. R. *et al.* Insulin resistance in obesity: body-weight or energy balance? **Journal of Endocrinology**, Bristol, UK, v. 171, n. 2, p. 93-98, 2001.
59. PRENTICE, A. M.; JEBB, S. A. Beyond body mass index. **Obesity Reviews**, Oxford, v. 2, n. 3, p. 141-147, 2001.
60. ZAMBONI, M. *et al.* Effects of age on body fat distribution and cardiovascular risk factors in women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, MD, v. 66, n. 1, p. 111-115, 1997.
61. ZAMBONI, M. *et al.* Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. **Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases**, Amsterdam, v. 18, n. 5, p. 88-95, 2008.

62. NEWMAN, A. B. *et al.* Weight change and the conservation of lean mass in old age: the Health, Aging and Body Composition Study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, MD, v. 82, n. 4, p. 872-878, 2005.
63. VANDERVOORT, A. A. Aging of the human neuromuscular system. **Muscle and Nerve**, New York, v. 25, n. 1, p. 17-25, 2002.
64. SOLOMON, A. M.; BOULOUX, P. M. Modifying muscle mass: the endocrine perspective. **Journal of Endocrinology**, Bristol, UK, v. 191, n. 2, p. 349-360, 2006.
65. DREYER, H. C.; VOLPI, E. Role of protein and amino acids in the pathophysiology and treatment of sarcopenia. **Journal of the American College of Nutrition**, New York, v. 24, n. 2, p. 140S-145S, 2005.
66. SZULC, P. *et al.* Hormonal and lifestyle determinants of appendicular skeletal muscle mass in men: the MINOS study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, MD, v. 80, n. 2, p. 496-503, 2004.
67. GOODPASTER, B. H. *et al.* Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: the Health ABC Study. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 90, n. 6, p. 2157-2165, 2001.
68. ROUBENOFF, R. Sarcopenic obesity: the confluence of two epidemics. **Obesity Reviews**, Oxford, v. 12, n. 6, p. 887-888, 2004.
69. BAUMGARTNER, R. N. *et al.* Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 147, n. 8, p. 755-763, 1998. Erratum in v. 149, n. 12, p. 1161, 1999.
70. SCHUTZ, Y.; KYLE, U. U.; PICHARD, C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18-98 y. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, Hampshire, UK, v. 26, n. 7, p. 953-960, 2002.
71. MAZESS, R. B. *et al.* Dual-energy x-ray absorptiometry for total-body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, MD, v. 51, n. 6, p. 1106-1112, 1990.
72. LUKASKI, H. C. *et al.* Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, MD, v. 41, n. 4, p. 810-817, 1985.
73. GUIDA, B. *et al.* Bioelectrical impedance analysis and age-related differences of body composition in the elderly. **Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases**, Amsterdam, v. 17, n. 3, p. 175-180, 2007.

74. BAUMGARTNER, R. N. Body composition in healthy aging. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 904, n. 1, p. 437-448, 2000.
75. DAVISON, K. K. *et al.* Percentage of body fat and body mass index are associated with mobility limitations in people aged 70 and older from NHANES III. **Journal of the American Geriatrics Society**, Malden, MA, v. 50, n. 11, p. 1802-1809, 2002.
76. MARCELL, T. J. Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. **The Journals of Gerontology**, Washington, DC, v. 58, n. 10, p. M911-916, 2003.
77. VILLAREAL, D. T. *et al.* Physical frailty and body composition in obese elderly men and women. **Obesity Research**, Silver Spring, MD, v. 12, n. 6, p. 913-920, 2004.
78. CREE, M. G. *et al.* Intramuscular and liver triglycerides are increased in the elderly. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Washington, DC, v. 89, n. 8, p. 3864-3871, 2004.
79. SONG, M. Y. *et al.* Sarcopenia and increased adipose tissue infiltration of muscle in elderly African American women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, MD, v. 79, n. 5, p. 874-880, 2004.
80. MARDEN, F. A. *et al.* Compositional analysis of muscle in boys with Duchenne muscular dystrophy using MR imaging. **Skeletal Radiology**, Berlin, v. 34, n. 3, p. 140-148, 2005.
81. VISSER, M. *et al.* Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study. **Journal of the American Geriatrics Society**, Malden, MA, v. 50, n. 5, p. 897-904, 2002.
82. VISSER, M. *et al.* Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. **The Journals of Gerontology**, Washington, DC, v. 60, n. 3, p. 324-333, 2005.
83. GOODPASTER, B. H.; THAETE, F. L.; KELLEY, D. E. Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type 2 diabetes mellitus. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, MD, v. 71, n. 4, p. 885-892, 2000.
84. NAIR, K. S. Aging muscle. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, MD, v. 81, n. 5, p. 953-963, 2005.

85. TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nature Reviews: immunology**, London, v. 6, n. 10, p. 772-783, 2006.
86. NEELS, J. G.; OLEFSKY, J. M. Inflamed fat: what starts the fire? **Journal of Clinical Investigation**, Ann Arbor, MI, v. 116, n. 1, p. 33-35, 2006.
87. CESARI, M. *et al.* Sarcopenia, obesity, and inflammation: results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, MD, v. 82, n. 2, p. 428-434, 2005.
88. SCHAAP, L. A. *et al.* Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. **The American Journal of Medicine**, New York, v. 119, n. 6, p. 526.e9-526.e17, 2006.
89. SCHRAGER, M. A. *et al.* Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 102, n. 3, p. 919-925, 2007.
90. UNGER, R. H. Longevity, lipotoxicity and leptin: the adipocyte defense against feasting and famine. **Biochimie**, Paris, v. 87, n. 1, p. 57-64, 2005.
91. MARZETTI, E.; LEEUWENBURGH, C. Skeletal muscle apoptosis, sarcopenia and frailty at old age. **Experimental Gerontology**, Oxford, v. 41, n. 12, p. 1234-1238, 2006.
92. VILLAREAL, D. T. *et al.* Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. **Obesity Research**, Silver Spring, MD, v. 13, n. 11, p. 1849-1863, 2005.

Capítulo 3

Produção de radicais livres nos sistemas biológicos e sua relação com o exercício físico e a defesa antioxidante

Rodrigo Luiz Vancini

Wellington Lunz

Lucas Guimarães Ferreira

Ana Paula Lima Leopoldo

André Soares Leopoldo

Marília dos Santos Andrade

Claudio Andre Barbosa de Lira

Introdução

O surgimento do oxigênio (O_2) como elemento participante da atmosfera terrestre há aproximadamente 3,7 bilhões de anos impôs uma dramática e importante readaptação na organização das formas viventes de então ante a presença de um gás muito tóxico, uma vez que seus metabolismos não comportavam ainda os meios adequados para processar reações aeróbias.¹

A utilização do O_2 resolveu um grande entrave à expansão da vida no planeta, o rendimento energético, tornado muito mais eficiente pelo processo respiratório.¹ Se, por um lado, o metabolismo aeróbio era vantajoso em comparação a outros mecanismos energéticos (vias fermentativas), por outro, adaptações bioquímicas tiveram de ser implementadas para que as células e tecidos fossem capazes de se proteger do O_2 , evitando assim processos oxidativos descontrolados. Essas adaptações bioquímicas constituem as defesas antioxidantes, que protegem as células de um ambiente contendo 21 % de oxigênio, o que corresponde à porcentagem disponível desse gás na atmosfera.²

A presença de radicais de O_2 nos materiais biológicos foi descoberta há menos de cinquenta anos. Gerschman e outros propuseram que os efeitos danosos do O_2 poderiam ser atribuídos à formação de radicais de oxigênio.³ Essa hipótese foi popularizada e convertida na “teoria do superóxido da toxicidade do O_2 ”, logo seguida da descoberta da enzima superóxido dismutase (SOD).⁴ A teoria postula que a toxicidade do O_2 se deve simplesmente ao excesso de formação do radical superóxido e que a enzima SOD é uma importante defesa antioxidante.⁵ Foi a partir desse momento que um número maior de cientistas passou a acreditar na importância dos radicais de O_2 na biologia. Muitos estudos vêm sendo feitos desde então para tentar desvendar, primeiramente, o papel patológico e, mais recentemente, fisiológico das chamadas espécies reativas de O_2 (ROS).

Os elétrons normalmente estão associados em pares na estrutura dos átomos e moléculas, e cada par se movimenta em uma região definida do espaço ao redor do núcleo. Esse espaço é chamado de orbital molecular ou atômico. Um radical livre é uma espécie química capaz de existência independente (daí o termo “livre”), que possui um ou mais elétrons não pareados, ou seja, o elétron está sozinho em um orbital.^{6,7}

Os radicais livres estão inseridos dentro do grupo das chamadas ROS ou espécies reativas de nitrogênio (RNS), dependendo se são radicais centrados no oxigênio ou no nitrogênio.⁵ São caracterizados por grande instabilidade e elevada reatividade por tentarem acoplar o elétron não pareado com outro presente em estruturas próximas de sua formação, comportando-se como receptores (oxidantes) ou doadores (redutores) de elétrons. Essas características, instabilidade e reatividade, conferem um tempo de meia-vida extremamente curto às ROS e RNS, que varia de 10^{-9} segundos, para os radicais hidroxilas ($OH\cdot$), a cerca de dez segundos, para o óxido nítrico ($NO\cdot$).⁸

A reatividade dos radicais livres varia dependendo de sua estrutura química e do ambiente onde são gerados.⁶ Quando dois radicais livres se encontram, compartilham seus elétrons não pareados de modo a formar uma reação covalente e aniquilar-se mutuamente. Entretanto, quando os radicais livres reagem com compostos não radicais, novos radicais livres são gerados, disparando uma reação em cadeia, promovendo amplificação do efeito deletério inicial. Um dos radicais livres mais reativos é a hidroxila -OH^\cdot , que reage com quase todas as moléculas das células vivas.⁹ Embora esse radical geralmente seja muito danoso, outras ROS menos reativas podem ser usadas *in vivo* na sinalização intracelular. O NO^\cdot , por exemplo, que é sintetizado a partir do aminoácido L-arginina por células endoteliais vasculares, fagócitos e outras células, é um agente vasodilatador e possivelmente um importante neurotransmissor. Além disso, pode estar envolvido na morte de parasitas por macrófagos em algumas espécies de mamíferos.¹⁰

A produção na matéria viva de ROS e RNS é permanente e está associada ao metabolismo celular do O_2 e às reações de oxidação-redução.¹¹ Substâncias como as catecolaminas, angiotensina II, citocinas, tais como o fator de necrose tumoral- α , e o NO podem aumentar a geração de ROS e RNS.¹²

Vias de produção de ROS na célula

Respiração celular

A respiração celular é a principal fonte de energia das células que vivem em aerobiose.¹³ Ela ocorre na mitocôndria, promovendo a oxidação da nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) e flavina adenina dinucleotídeo (FADH_2), produzidas no ciclo de Krebs a partir da glicólise de carboidratos, β -oxidação dos ácidos graxos e outras vias metabólicas. A oxidação desses transportadores de elétrons é realizada por uma cadeia de transferência de elétrons, a cadeia respiratória, localizada na membrana interna da mitocôndria, e a energia liberada é usada para promover a síntese de adenosina trifosfato (ATP). Assim, a respiração celular implica na redução do O_2 molecular por quatro elétrons, catalisada pela citocromo oxidase, enzima do complexo IV da cadeia respiratória mitocondrial, originando duas moléculas de água.¹⁴ Nessa reação, os elétrons são deslocados aos pares, mas, do ponto de vista fisiológico, uma

pequena quantidade (3 % a 5 %) de moléculas de O_2 é captada e submetida à redução monovalente com formação de ânions superóxido ($O_2^{\cdot-}$), que originam peróxido de hidrogênio (H_2O_2) por dismutação.¹⁵

A taxa fisiológica de produção mitocondrial de $O_2^{\cdot-}$ e H_2O_2 , além de estar associada com a transferência de elétrons na cadeia respiratória, é dependente do estado da respiração mitocondrial. De acordo com Chance e Willians, há cinco estados da respiração mitocondrial:¹⁶

- a. estado 1: quando a mitocôndria está na presença apenas de fosfato inorgânico (Pi), caracterizando-se por baixa taxa de respiração por ausência de substrato;
- b. estado 2: quando a mitocôndria está na presença do substrato e do Pi, mas com baixa taxa de respiração por falta de adenosina difosfato (ADP);
- c. estado 3: ativo, com uma alta taxa de troca de O_2 e disponibilidade de ADP, mostrando uma taxa relativamente lenta de produção de $O_2^{\cdot-}$ e H_2O_2 devido ao estado altamente oxidado dos componentes da cadeia respiratória;
- d. estado 4: latente, caracterizado por uma taxa relativamente lenta de respiração e indisponibilidade de ADP e associado com uma taxa relativamente alta de produção de $O_2^{\cdot-}$ e H_2O_2 , provavelmente em consequência da redução dos componentes da cadeia respiratória; e, finalmente,
- e. estado 5: anóxico, quando há limitação do suprimento de O_2 e deficiência da respiração, e a redução parcial do O_2 para $O_2^{\cdot-}$ ou H_2O_2 não ocorre.^{15,17}

Além do estado metabólico e da disponibilidade de O_2 e ADP, a produção mitocondrial das ROS é regulada pelo NO^{\cdot} através de sua ligação reversível ao citocromo oxidase e consequente inibição da transferência de elétrons, oxidação da ubiquinona mitocondrial pela ubisemiquinona e subsequente produção de $O_2^{\cdot-}$ e auto-oxidação.¹⁵

Outra fonte significativa de H_2O_2 no organismo é a ativação da enzima monoamino oxidase, uma flavoproteína presente em organismos eucarióticos superiores, localizada na membrana mitocondrial externa, que catalisa a desaminação oxidativa de amins aromáticas primárias ao longo de cadeias longas de diaminas e amins cíclicas.¹⁵ A desaminação oxidativa de amins biogênicas é uma fonte significativa de H_2O_2 que contribui para o aumento das concentrações de ROS tanto na matriz mitocondrial como no citosol. O H_2O_2 produzido durante a desaminação oxidativa de catecolaminas parece estar envolvido em distúrbios neurodegenerativos, como as

doenças de Parkinson e Alzheimer, presumivelmente por promover danos oxidativos na membrana mitocondrial.^{18,19}

Respiração celular e exercício físico

O exercício físico aumenta o requerimento de oxigênio e adenosina trifosfato²⁰ e consequentemente aumenta a produção de radicais livres,^{21,22} sendo o transporte de elétrons associado com a cadeia respiratória mitocondrial considerado o processo que conduz à maior produção de ROS em repouso e durante o exercício físico.²¹ Além de aumentar o consumo de O₂ pela mitocôndria, o exercício físico acelera o fluxo de transporte de elétrons na cadeia respiratória em até duzentas vezes nos músculos em atividade²³⁻²⁵ e aumenta a geração de radical superóxido, cuja formação se deve ao “escape” de elétrons nos passos intermediários no transporte de elétrons na cadeia respiratória. Reações subsequentes entre os radicais superóxidos conduzem ao aumento de outras ROS, o H₂O₂ notavelmente.²⁶ Especula-se que por volta de 10¹² moléculas de O₂ entrem na célula por dia, gerando 2 x 10¹⁰ moléculas de superóxido e H₂O₂, aproximadamente.²⁷

A cadeia respiratória mitocondrial também é uma fonte potencial de ROS em tecidos como o fígado e os rins e até em músculos que não têm participação direta no exercício físico, pois há uma isquemia parcial durante o exercício, já que 80 % do suprimento sanguíneo de O₂ vai para os músculos em atividade.²¹

Sistema imunológico

Em algumas circunstâncias, a produção de ROS é um mecanismo de defesa. É o caso das diversas células do sistema imune, que são capazes de produzir quantidades relevantes de ROS. Essa habilidade é uma importante ferramenta de defesa de hospedeiros contra o ataque de microrganismos, pois as ROS atacam bactérias, vírus, células infectadas com vírus e células degeneradas.²⁸ A importância das ROS para a defesa imune fica evidente quando são consideradas as consequências do seu mau funcionamento, observado, por exemplo, na doença granulomatosa crônica. Essa doença é caracterizada pela deficiência da enzima nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase dos neutrófilos e está associada com a alta incidência de infecções.²⁹

A NADPH oxidase, uma enzima de superfície dos neutrófilos, reduz o O_2 para O_2^- usando NADPH como doador de elétrons. O O_2^- liberado no espaço extracelular sofre dismutação (reação de óxido-redução), originando H_2O_2 . A formação de OH^\cdot e de oxigênio singlete (1O_2) extracelularmente pode resultar da interação entre o H_2O_2 e o O_2^- . Além disso, a mieloperoxidase usando H_2O_2 e Cl^- como substrato pode produzir hipoclorito e subsequentemente 1O_2 . Esse fenômeno é conhecido como “burst” ou “explosão” respiratória.³⁰

A ativação dos neutrófilos e a formação de ROS estão sujeitas a mecanismos complexos de regulação. Vários hormônios, citocinas e lipídios bioativos atuam como ativadores e inativadores de neutrófilos. Além dos neutrófilos, os monócitos e os eosinófilos são capazes de gerar as ROS como parte da defesa imunológica do hospedeiro e durante o processo de inflamação.²⁸

Sistema imunológico e exercício físico

O exercício físico pode modular o sistema imune, já que, após exercício moderado, a função do sistema imune melhora e, após exercício intenso de longa duração, ocorre imunossupressão e aumento do número de infecções,³¹ principalmente das vias respiratórias superiores.³²

O exercício aeróbio intenso de longa duração é um dos gatilhos para a resposta inflamatória, tendo similaridade com a septicemia (estado de inflamação generalizada), com o aumento dos níveis de endotoxinas e citocinas inflamatórias, leucocitose e estresse oxidativo, conduzindo à queda do rendimento físico e esportivo. Os mecanismos da endotoxemia induzida pelo exercício físico são pouco entendidos,³³ mas sabe-se que ela tem relação com a hipoxia tecidual.³⁴ O exercício físico diminui o fluxo sanguíneo esplâncnico, induzindo alterações na função gastrointestinal, o que altera a permeabilidade do lúmen intestinal às endotoxinas normalmente presentes em seu interior.³⁵ A endotoxemia ocorre quando a isquemia intestinal permite ao lipopolissacarídeo bacteriano (LPS) translocar-se do intestino para a corrente sanguínea, sendo o gatilho para a liberação de citocinas inflamatórias que causam hipotensão, calafrios, febre, estado de choque e eventualmente morte.³⁶ Essa resposta inflamatória generalizada manifestada durante o exercício físico extenuante e intenso tem relação com a produção de radicais

livres, já que o tratamento com antioxidantes tem impacto profundo, provendo um estado de antiendotoxemia.³⁷

As ROS podem ser importantes no desencadeamento dos danos teciduais induzidos pelo exercício físico e no aparecimento e propagação da subsequente resposta inflamatória aguda. As fontes iniciais da geração de ROS durante a resposta inflamatória após o exercício físico são provavelmente os neutrófilos.³⁸ No entanto, a geração de ROS via “burst” respiratório dos neutrófilos é vital para a depuração dos tecidos musculares que foram danificados pelo exercício físico, porém podem também ser responsáveis pela propagação dos mesmos danos, dependendo da sua extensão.³⁹ A resposta inflamatória aguda após o exercício físico inclui infiltração muscular de neutrófilos e macrófagos.⁴⁰ Os neutrófilos e macrófagos geram ROS, bem como citocinas, que, via mecanismos inter-relacionados, promovem inflamação, remoção de tecidos danificados e reparo.⁴¹

A inflamação induzida pelo exercício físico de longa duração e de alta intensidade (ultramaratona) é provocada pelo estresse oxidativo decorrente do aumento do fluxo de O₂ através da mitocôndria, escape de elétrons e geração de ROS em quantidade superior às reservas antioxidantes. No entanto, o exercício físico pode induzir danos musculares mecânicos sem disparar a resposta inflamatória. Hipoteticamente, a suplementação com antioxidantes preveniria o estresse oxidativo induzido pelo exercício físico, protegendo o organismo dos danos oxidativos e da subsequente resposta inflamatória. Destaca-se que a suplementação com antioxidantes pode prevenir danos oxidativos, mas não a resposta inflamatória, sugerindo que os danos oxidativos e a resposta inflamatória operam por mecanismos diferentes. Pode ser que as ROS não modulem a resposta inflamatória, como já foi observado, ou que a inflamação induzida pelos danos seja grande o suficiente para anular os efeitos protetores dos antioxidantes.⁴²

Isquemia-reperfusão

Um dos grandes eventos fisiológicos que causam o estresse oxidativo é o fenômeno da isquemia-reperfusão. Quando um tecido é submetido à isquemia, uma sequência de reações químicas é iniciada, podendo levar a disfunção e necrose celulares. É incontestável que o restabelecimento do fluxo sanguíneo é necessário para salvar o tecido isquêmico, pois permite a regeneração da célula e a retirada dos metabólitos

tóxicos. No entanto, a reperfusão (reoxigenação) de tecidos isquêmicos origina uma sequência de eventos que paradoxalmente danifica o tecido.⁴³ A observação de que a reperfusão de tecidos isquêmicos produz efeitos deletérios levou ao conceito de que o dano por reperfusão pode ser avaliado, ao menos em parte, pela formação de ROS. Elas danificariam os tecidos por alterarem suas biomoléculas.⁴⁴

A evidência do envolvimento de ROS no dano por reperfusão está baseada no uso de agentes que restringem a produção de oxidantes citotóxicos ou atuam como varredores depois que os oxidantes são produzidos. A explosão de formação de oxidantes ocorre imediatamente após a reperfusão. Esse fenômeno foi demonstrado por meio de espectrometria eletrônica⁴³ e quimioluminescência.^{45,46}

A isquemia está associada ao acúmulo de adenosina monofosfato (AMP), via reação de adenilatociclase, como resultado da ressíntese prejudicada de ATP. A quebra de AMP em inosina monofosfato (IMP) leva ao aumento dos níveis de hipoxantina, que é o principal substrato da xantina oxidase.²⁸ Como consequência da depleção do ATP, há uma redistribuição dos íons cálcio no citosol, com consequente ativação da protease calpaína, que converte a xantina desidrogenase em xantina oxidase de forma irreversível. Ou ainda, a xantina na forma desidrogenase pode ser convertida para a xantina oxidase por oxidação.^{1,43}

A xantina desidrogenase não reduz o O_2 , estando apta a reduzir somente o dinucleótido de nicotinamida e adenina oxidado (NAD^+). Nesse caso, sua ação não origina ROS, mas, na forma oxidase, ela passa a valer-se do O_2 molecular para efetuar a redução, e o O_2^- e o H_2O_2 formam-se.¹

No endotélio capilar, a xantina oxidase é alterada em situações como proteólise, aumento de temperatura, anaerobiose e oxidação de grupamentos tióis.⁴⁷ Muitas dessas condições estão presentes durante a prática de exercício físico, como também durante a isquemia-reperfusão. A xantina oxidase localizada no endotélio capilar é uma das possíveis fontes de ROS, tendo relação com as lesões musculares induzidas por isquemia-reperfusão causadas pelo exercício físico.⁴⁸

As alterações estruturais no músculo esquelético induzidas pela isquemia-reperfusão⁴⁹ ou séries de exercício físico agudo e intenso⁵⁰ apresentam similaridades.⁵¹ Em condições de exercício físico intenso, as ROS são vastamente formadas nos músculos em atividade,⁵² bem como nos músculos que não estão diretamente envolvidos com o exercício físico, pois sofrem processo de isquemia-reperfusão.⁵³

A xantina oxidase representa a maior fonte de estresse oxidativo 48 horas após o exercício físico.⁴⁸ A transformação da xantina oxidase em xantina desidrogenase produz radicais livres durante e após o exercício físico, tendo relação com o aumento da temperatura corporal provocado pelo exercício físico,⁴⁷ oxidação dos grupamentos tióis das enzimas, presumivelmente induzido pela formação inicial das ROS,¹¹ liberação de ROS por leucócitos⁵⁴ e prejuízo da homeostase do cálcio (Ca^{2+}) nas células endoteliais com ativação concomitante das calpaínas.⁵⁵

A calpaína ativa a fosfolipase A_2 , enzima que catalisa o evento primário da síntese dos eicosanoides. A fosfolipase A_2 mobiliza o ácido araquidônico dos fosfolípidios da membrana celular, sendo ele o substrato básico de todos os componentes da série de eicosanoides (prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano etc.). Na produção desses eicosanoides, há geração de hidroperóxidos, que, ao formarem ROS, afetam diversos complexos enzimáticos celulares, entre eles, as próprias enzimas que catalisam as vias biossintéticas dos eicosanoides. Essas ações parecem afetar de modo acentuado a prostaciclina-sintetase, enzima responsável pela síntese de prostaciclina, não atingindo a tromboxano sintetase. Esta última enzima catalisa a síntese do tromboxano nas plaquetas, o que promove vasoconstrição e agregação plaquetária. A produção aumentada de tromboxano origina, colateralmente, grande quantidade de hidroperóxidos, que são precursores de radicais livres de oxigênio. Essa via, quando em desequilíbrio, forma um círculo vicioso altamente danoso aos tecidos.¹

Resumindo, condições adversas, como a isquemia-reperusão e o exercício físico extremo e extenuante, podem aumentar a produção de ROS, contribuindo para o mau funcionamento dos mecanismos de transporte iônico, o que conduz a mudanças nos sistemas de segundos mensageiros, principalmente na homeostase do Ca^{2+} , ampliando a atividade elétrica anormal e afetando a transdução de sinal, com perda da compartimentalização da membrana, o que produz disfunção celular e causa patologias em longo prazo.⁵⁶

Efeitos deletérios das ROS e RNS

Quando se estabelece uma condição de estresse oxidativo pelo desequilíbrio entre a produção e a remoção dos radicais livres, as ROS e RNS reagem – formando ligações

covalentes irreversíveis e acarretando alterações estruturais e metabólicas – com proteínas, causando sua inativação e polimerização, com lipídios insaturados, produzindo peroxidação lipídica e alteração das membranas biológicas, com ácidos nucleicos, causando modificação das bases e conduzindo a mutações genéticas, e com carboidratos, conduzindo a despolimerização. Os fenômenos oxidativos podem, assim, levar a inativação ou destruição das enzimas, perturbações funcionais das membranas celulares e alterações nas cadeias de ácidos nucleicos.²⁸

Peroxidação lipídica

Entre os efeitos deletérios das ROS e RNS, um particularmente interessante é o fenômeno da peroxidação lipídica.⁵⁷ Tem sido proposto que as membranas do retículo sarcoplasmático e plasmática são os principais alvos de ataque dos radicais livres através da peroxidação lipídica, resultando na alteração química dos constituintes da matriz lipídica da membrana.⁵ A peroxidação lipídica ocorre em ácidos graxos polinsaturados e é iniciada por um radical OH[•], que captura um átomo de hidrogênio de um carbono metileno da cadeia polialquil do ácido graxo. O fato de o O₂ ser sete a oito vezes mais solúvel em meio não polar (hidrofóbico, moléculas não solúveis em água) que em meio polar (hidrofílico, moléculas solúveis em água) permite que as membranas biológicas tenham uma elevada concentração de O₂ na região hidrofóbica medial, onde o oxigênio tem potencial para realizar o maior dano aos ácidos graxos polinsaturados da membrana, ou seja, a bicamada lipídica da membrana é a estrutura mais suscetível à desestruturação provocada pela peroxidação lipídica. Assim, um ácido graxo com um elétron desemparelhado reage com O₂ gerando um radical peróxil. Esse produto é altamente reativo e pode se combinar com outros radicais semelhantes, modificando a fluidez da membrana, com subsequente alteração de suas proteínas.⁵⁸ Os radicais podem também capturar moléculas de hidrogênio de um ácido graxo adjacente para formar um hidroperóxido lipídico, induzindo a propagação da peroxidação lipídica. Além disso, a peroxidação de ácidos graxos insaturados pode induzir a conversão de muitas cadeias laterais de ácidos graxos em hidroperóxidos lipídicos, levando à formação de uma reação em cadeia, que só termina quando dois radicais se aniquilam, reagindo entre si.⁵⁸

Um dos produtos da peroxidação lipídica da membrana é o malondialdeído (MDA), um dialdeído altamente reativo (contém grupamentos carbonil em sua molécula $O=C-H$) que eventualmente reage com o grupo amino de proteínas, fosfolipídios ou ácidos nucleicos, induzindo modificações estruturais das moléculas biológicas.⁵⁷ Essas estruturas modificadas são reconhecidas como corpos estranhos pelo sistema imunológico, o que leva a uma resposta autoimune. Observa-se que a peroxidação lipídica está drasticamente aumentada em doenças como diabetes, hiperlipidemia, arteriosclerose, apoplexia e doenças hepáticas.⁵⁸

Vários mecanismos de transporte através das membranas são afetados pelos radicais livres em consequência da peroxidação lipídica. Os distúrbios nesses mecanismos de transporte iônico promovem alterações das concentrações intracelulares iônicas, principalmente dos íons de sódio (Na^+) e Ca^{2+} , evidentemente modificando o comportamento fisiológico normal da célula. Por exemplo, a ativação de diversas enzimas intracelulares, entre as quais, as proteases, contribui para a citotoxicidade, danos ou morte celular promovidos pelas ROS.^{59,60}

Defesa antioxidante

Os antioxidantes são substâncias que, em baixas concentrações, competem com substratos oxidáveis e, conseqüentemente, inibem ou atrasam a oxidação desses substratos.^{11,61} A proteção do organismo dos efeitos deletérios da utilização do O_2 no processo de respiração celular é feita através de sistemas enzimáticos, tais como a superóxido dismutase, a catalase e a glutathione oxidase, associados a substâncias antioxidantes presentes na dieta, como as vitaminas A, C e E e a glutathione, que convertem os agentes oxidantes em moléculas não tóxicas. Essas substâncias, classificadas como um sistema não enzimático de defesa,^{7,11,23,26,42,58} conferem proteção ao organismo contra os efeitos deletérios dos radicais livres. Além disso, existem compostos que têm baixa atividade antioxidante, porém, quando presentes em altas concentrações, podem contribuir significativamente para a remoção dos radicais livres, tais como os aminoácidos, peptídeos e proteínas.¹¹ No Quadro 1, estão apresentadas as classificações dos sistemas antioxidantes do organismo, com suas respectivas funções e localizações.

Quadro 1 – Localização e propriedades dos principais antioxidantes celulares

Enzimático	Localização celular	Propriedades
Mn-superóxido dismutase	mitocôndria	dismutação dos radicais superóxidos
Cu-Zn superóxido dismutase	citosol	dismutação dos radicais superóxidos
GSH peroxidase	citosol e mitocôndria	remoção do H_2O_2 e hidroperóxidos orgânicos
catalase	citosol e mitocôndria	remoção do H_2O_2
Não enzimático		
vitamina E	membrana	principal agente contra a peroxidação lipídica
vitamina C	citosol	eliminação de uma longa variedade de ROS de fase aquosa
GSH	citosol e mitocôndria	biotransformação e eliminação de xenobióticos e defesa das células contra o estresse oxidativo
ácido lipoico	células de fase aquosa e lipídica	efetivo como antioxidante e na regeneração da vitamina C, pode efetivamente substituir o GSH
ubiquinona	membrana	suas formas reduzidas são excelentes antioxidantes
carotenoides	membrana	redução da peroxidação lipídica

GSH: glutathione.

Fonte: Adaptado de Powers e Lennon.⁶²

As superóxidos dismutases (SODs) foram as primeiras enzimas antioxidantes descobertas que metabolizavam as ROS⁶³ e constituem a primeira linha de defesa contra o excesso de oxidantes.⁵⁸ Nas células eucarióticas, o $O_2^{\cdot-}$ pode ser metabolizado pelo H_2O_2 através de duas isoenzimas SOD contendo metais, uma SOD-Mn tetramérica de 80 kDa presente na mitocôndria, e a SOD-Zn/Cu dimérica de 32 kDa, citosólica. Na reação catalisada pela SOD, duas moléculas de $O_2^{\cdot-}$ formam H_2O_2 e O_2 molecular, sendo, dessa forma, uma fonte celular de H_2O_2 . A reação catalisada pela SOD é extremamente eficiente e limitada somente pela difusão.

Na musculatura vascular, a SOD citoplasmática é a SOD-Zn/Cu, a mitocondrial é a Mn-SOD e a extracelular é a SOD-Zn/Cu. Uma das funções mais importantes da SOD é impedir a formação do $O_2^{\cdot-}$. Esse último pode reagir com o NO^{\cdot} , resultando na formação do radical peroxinitrito ($ONOO^{\cdot}$). A SOD citosólica, ao impedir a ligação do $O_2^{\cdot-}$ com o NO^{\cdot} , garante a liberação do NO^{\cdot} do endotélio para o músculo liso subjacente, enquanto a SOD extracelular protege a difusão do NO^{\cdot} do endotélio para o músculo liso, permitindo o relaxamento. Além disso, as atividades das oxidases intracelulares no tecido vascular determinariam níveis de $O_2^{\cdot-}$ da ordem de nanomolar, na ausência de SOD, e de picomolar na presença dessa última. Nessa ordem de grandeza, o $O_2^{\cdot-}$ praticamente não interfere na sinalização celular. No entanto, esses níveis baixos de $O_2^{\cdot-}$ poderiam interagir entre si, gerando níveis de H_2O_2 na faixa de picomolar a nanomolar, suficientes para afetar os sistemas sinalizadores. Por outro lado, quando são atingidos níveis de $O_2^{\cdot-}$ no meio extracelular da ordem de nanomolar, na ausência de quantidades significativas de SOD, há a possibilidade de reação direta entre o $O_2^{\cdot-}$ e os agentes vasoativos,⁶⁴ interferindo na sinalização celular.

A catalase (CAT), que é um tetrâmero com peso molecular relativamente alto (~ 240 kDa), é a segunda enzima que atua na desintoxicação celular.⁶⁵ Ela reduz o H_2O_2 em água e oxigênio.⁵⁸ Na presença de H_2O_2 , a CAT também é capaz de reduzir um número limitado de hidroperóxidos (função peroxidática), mas não o t-butil hidroperóxido, a seus respectivos aldeídos.⁶⁵

A CAT está amplamente distribuída na célula e é encontrada em alta concentração nos peroxissomos, embora a mitocôndria e outras organelas possam apresentar considerável atividade de catalase.⁶⁵ Além disso, a maioria dos órgãos contém essa enzima, com maior predominância no fígado e nos eritrócitos, enquanto cérebro, coração e músculo esquelético apresentam quantidades menores. No entanto, a atividade da CAT pode variar entre os diversos músculos e até mesmo em diferentes regiões do mesmo músculo.

A glutathiona peroxidase (GPX) dependente de selênio catalisa a redução de H_2O_2 e hidroperóxidos orgânicos (ROOH) em H_2O e álcool, respectivamente, usando a glutathiona reduzida (GSH) como doadora de elétrons, que se transforma em glutathiona oxidada (GSSG).⁶⁶

A GPX é altamente específica para a glutatona, que é doadora de hidrogênio, mas apresenta baixa especificidade para o hidroperóxido.⁶⁶ Essa característica lhe confere a capacidade de ser uma varredora versátil de hidroperóxidos da célula, possuindo um papel importante na inibição da peroxidação lipídica e prevenção de danos ao ácido desoxirribonucleico (DNA) e ao ácido ribonucleico (RNA). É importante reconhecer que a GPX tem maior afinidade por H_2O_2 que a catalase, atuando prioritariamente em presença do H_2O_2 em baixas concentrações.⁶⁶ Ela também é suscetível ao $O_2^{\cdot-}$ e ao hidroperóxido *in vitro*, por causa da oxidação do resíduo de selenocisteína no sítio ativo da enzima.⁶⁷

A GPX é encontrada tanto no citoplasma como na matriz mitocondrial da célula.²⁷ Além desses dois locais, existe uma forma insolúvel associada com a membrana (fosfolípídio hidroperóxido glutatona peroxidase), que atua sobre os hidroperóxidos lipídicos. A glutatona redutase é outra enzima associada à membrana e está envolvida no metabolismo da glutatona, pois permite a conversão de GSSG para GSH via oxidação de NADPH a $NADP^+$. Essa reação é essencial para a viabilidade de GSH *in vivo*.⁵⁸

Entre os antioxidantes não enzimáticos, temos a glutatona (GSH), um tripeptídeo que representa a maior fonte não proteica de tiol no corpo. Essa molécula é encontrada em grandes quantidades em órgãos expostos a toxinas, como os rins, fígado, pulmões e intestino (concentrações milimolares), e em pequenas quantidades nos fluidos corporais (concentrações micromolares). Na célula, a GSH está envolvida na síntese de proteínas, no transporte de aminoácidos, na síntese de DNA e, geralmente, na desintoxicação celular. A GSH está envolvida na conversão de H_2O_2 em água e na redução de hidroperóxidos lipídicos.⁵⁸

Dos antioxidantes de origem não enzimática, a vitamina E (α -tocoferol) é o mais importante antioxidante lipofílico que pode reduzir radicais livres, tais como lipoperóxidos ou ROS. É encontrada em todas as membranas celulares, mas seu maior estoque está na membrana interna da mitocôndria, local onde ocorre a cadeia de transporte de elétrons.⁶⁸ O conteúdo de vitamina E do músculo corresponde a 50 % daquele observado no fígado, coração e pulmões (20-30 nmol/g).⁶⁹ A vitamina E oxidada pode ser reduzida pela glutatona ou ascorbato. No entanto, altas doses dessa vitamina são responsáveis pela propagação da peroxidação lipídica e degradação dos lipídios de membrana pelos radicais OH^{\cdot} e podem diminuir a atividade da SOD e da CAT.⁵⁸

Finalmente, a vitamina C (ácido ascórbico) é um antioxidante não enzimático e solúvel em água, com papel metabólico essencial *in vivo*, estando presente no compartimento citosólico da célula e servindo como um doador de elétrons para os radicais da vitamina E gerados na membrana celular durante o estresse oxidativo.²⁶ A vitamina C é reconhecida como um bom varredor de ROS, ajudando na reciclagem da vitamina E *in vivo*. No entanto, na presença de metais de transição (ferro e cobre), a vitamina C pode tornar-se um pró-oxidante, atuando como um agente redutor e gerando ROS. Normalmente, como esses metais estão disponíveis em quantidades muito limitadas *in vivo*, as propriedades antioxidantes da vitamina C predominam sobre as oxidantes.⁵

Referências

1. SIGNORINI, J. L.; SIGNORINI, S. L. **Atividade física e radicais livres**: aspectos biológicos, químicos, fisiopatológicos e preventivos. São Paulo: Cone, 1993.
2. BALENTINE, J. **Pathology of oxygen toxicity**. New York: Academic Press, 1982.
3. GERSCHMAN, R. *et al.* Oxygen poisoning and X-irradiation: a mechanism in common. **Science**, Washington, DC, v. 119, n. 3097, p. 623-626, 1954.
4. FRIDOVICH, I. Biological effects of the superoxide radical. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, New York, v. 247, n. 1, p. 1-11, 1986.
5. HALLIWELL, B. Free radicals and antioxidants: a personal view. **Nutrition Reviews**, [Washington, DC], v. 52, n. 8, p. 253-165, 1994.
6. HALLIWELL, B. Reactive oxygen species and the central nervous system. **Journal of Neurochemistry**, New York, v. 59, n. 5, p. 1609-1623, 1992.
7. URSO, M. L.; CLARKSON, P. M. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. **Toxicology**, Amsterdam, v. 189, n. 1-2, p. 41-54, 2003.
8. BERGENDI, L. *et al.* Chemistry, physiology and pathology of free radicals. **Life Sciences**, Oxford, v. 65, n. 18-19, p. 1865-1874, 1999.
9. VON SONNTAG, C. **The chemical basis of radiation biology**. London: Taylor and Francis, 1987.
10. MONCADA, S.; HIGGS, A. The L-arginine-nitric oxide pathway. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 329, n. 27, p. 2002-2011, 1993.

11. DRÖGE, W. Free radicals in the physiological control of cell function. **Physiological Reviews**, Bethesda, MD, v. 82, n. 1, p. 47-95, 2002.
12. TSUTSUI, H. Oxidative stress in heart failure: the role of mitochondria. **Internal Medicine**, Tokyo, v. 40, n. 12, p. 1177-1182, 2001.
13. CHAKRABORTI, T. *et al.* Oxidant, mitochondria and calcium: an overview. **Cellular Signalling**, Oxford, v. 11, n. 2, p. 77-85, 1999.
14. RAHA, S.; ROBINSON, B. H. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. **Trends in Biochemical Sciences**, Cambridge, MA, v. 25, n. 10, p. 502-508, 2000.
15. CADENAS, E.; DAVIES, K. J. A. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. **Free Radical Biology and Medicine**, Tarrytown, NY, v. 29, n. 3-4, p. 222-230, 2000.
16. CHANCE, B.; WILLIAMS, G. R. The respiratory chain and oxidative phosphorylation. **Advances in Enzymology and Related Subjects of Biochemistry**, New York, v. 17, p. 65-134, 1956.
17. BOVERIS, A.; CHANCE, B. The mitochondrial generation of hydrogen peroxide: general properties and effect of hyperbaric of oxygen. **The Biochemical Journal**, London, v. 134, n. 3, p. 707-716, 1973.
18. FHAN, S.; COHEN, G. The oxidant stress hypothesis in Parkinson's disease: evidence supporting it. **Annals of Neurology**, New York, v. 32, n. 6, p. 804-881, 1992.
19. COHEN, G. The pathobiology of Parkinson's disease: biochemical aspects of dopamine neuron senescence. **Journal of Neural Transmission**, v. 19, p. 89-103, 1983. Supplement.
20. POULSEN, H. E.; WEIMANN, A.; LOFT, S. Methods to detect DNA damage by free radicals: relation to exercise. **The Proceedings of the Nutrition Society**, Wallingford, Oxon, v. 58, n. 4, p. 1007-1014, 1999.
21. DI MEO, S.; VENDITTI, P. Mitochondria in exercise-induced oxidative stress. **Biological Signals and Receptors**, Basel, v. 10, n. 1-2, p. 125-140, 2001.
22. COOPER, C. E. *et al.* Exercise, free radicals and oxidative stress. **Biochemical Society Transactions**, London, v. 30, n. 2, p. 280-285, 2002.
23. POLIDORI, M. C. *et al.* Physical activity and oxidative stress during aging. **International Journal of Sports Medicine**, Stuttgart, v. 21, n. 3, p. 154-157, 2000.

24. MASTALOUDIS, A.; LEONARD, S. W.; TRABER, M. G. Oxidative stress in athletes during extreme endurance exercise. **Free Radical Biology and Medicine**, Tarrytown, NY, v. 31, n. 7, p. 911-922, 2001.
25. SERVAIS, S. *et al.* Effect of voluntary exercise on H₂O₂ release by subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria. **Free Radical Biology and Medicine**, Tarrytown, NY, v. 35, n. 1, p. 24-32, 2003.
26. JI, L. L. Oxidative stress during exercise: implication of antioxidant nutrients. **Free Radical Biology and Medicine**, Tarrytown, NY, v. 18, n. 6, p. 1079-1086, 1995.
27. CHANCE, B.; SIES, H.; BOVERIS, A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. **Physiological Reviews**, Bethesda, MD, v. 59, n. 3, p. 527-605, 1979.
28. NIESS, A. M. *et al.* Free radicals and oxidative stress in exercise: immunological aspects. **Exercise Immunology Review**, Champaign, v. 5, p. 22-56, 1999.
29. MALECH, H. L.; GALLIN, J. I. Current concepts: immunology: neutrophils in human diseases. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 317, n. 11, p. 687-694, 1987.
30. GROSS, V. *et al.* Free radicals in inflammatory bowel diseases pathophysiology and therapeutic implications. **Hepato gastroenterology**, Stuttgart, v. 41, n. 4, p. 320-327, 1994.
31. PEDERSEN, B. K.; ROHDE, T; ZACH, M. Immunity in athletes. **The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness**, Torino, v. 36, n. 4, p. 236-245, 1996.
32. GARCIA JR., J. R.; MORTATTI, A. L. Overtraining: aspectos fisiológicos. **Treinamento Desportivo**, São Paulo, v. 3, n. 3, p. 73-84, 1998.
33. MAUGHAN, R. J. *et al.* Delayed-onset muscle damage and lipid peroxidation in man after a downhill run. **Muscle and Nerve**, New York, v. 12, n. 4, p. 332-336, 1989.
34. GUTIERREZ, G.; HURTADO, F. J.; FERNANDEZ, E. Inhibitory effect of *Escherichia coli* endotoxin on skeletal muscle contractility. **Critical Care Medicine**, Philadelphia, PA, v. 23, n. 2, p. 308-315, 1995.
35. BOSENBERG, A. T. *et al.* Strenuous exercise causes systemic endotoxemia. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 65, n. 1, p. 106-108, 1988.
36. MOORE, G. E.; HOLBEIN, M. E.; KNOCHER, J. P. Exercise-associated collapse in cyclists is unrelated to endotoxemia. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 27, n. 9, p. 1238-1242, 1995.

37. ASHTON, T. *et al.* Exercise-induced endotoxemia: the effect of ascorbic acid supplementation. **Free Radical Biology and Medicine**, Tarrytown, NY, v. 35, n. 3, p. 284-291, 2003.
38. PYNE, D. B. Exercise-induced muscle damage and inflammation: a review. **Australian Journal of Science and Medicine in Sport**, Pennant Hills, v. 26, n. 3-4, p. 49-58, 1994.
39. TIIDUS, P. M. Radical species in inflammation and overtraining. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, Ottawa, v. 76, n. 5, p. 533-538, 1998.
40. BELCASTRO, A. N. *et al.* Heart, liver, and skeletal muscle myeloperoxidase activity during exercise. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 80, n. 4, p. 1331-1335, 1996.
41. FIELDING, R. A. *et al.* Acute phase response in exercise. III. Neutrophil and IL-1 beta accumulation in skeletal muscle. **American Journal of Physiology: regulatory, integrative and comparative physiology**, Bethesda, MD, v. 265, n. 1, p. 166-172, 1993.
42. MASTALOUDIS, A. *et al.* Antioxidant supplementation prevents exercise-induced lipid peroxidation, but not inflammation, in ultramarathon runners. **Free Radical Biology and Medicine**, Tarrytown, NY, v. 36, n. 10, p. 1329-1341, 2004.
43. ZIMMERMAN, B. J.; GRANGER, D. N. Oxygen free radicals and gastrointestinal tract: role in ischemia-reperfusion injury. **Hepatogastroenterology**, Stuttgart, v. 41, n. 4, p. 337-342, 1994.
44. WEISS, S. J. Oxygen, ischemia, and inflammation. **Acta Physiologica Scandinavica**, Stockholm, v. 548, p. 9-38, 1986.
45. MORRIS, J. B. *et al.* The direct, real-time demonstration of oxygen free radical generation at reperfusion following ischemia in rat small intestine. **Gastroenterology**, [s. l.], v. 92, p. 1541-1546, 1987.
46. TURRENS, J. F. *et al.* Low level chemiluminescence from isolated hepatocytes, intact lung and intestine in situ. *In: INTERNATIONAL CONGRESS ON OXYGEN RADICALS*, 4., 1987, La Jolla. **Proceedings...** New York: Plenum, 1987. p. 64-65.
47. PARKS, D. A.; GRANGER, D. N. Xanthine oxidase: biochemistry, distribution and physiology. **Acta Physiologica Scandinavica**, Stockholm, v. 548, p. 87-99, 1986. Supplement.

48. DUARTE, J. A. *et al.* Endothelium-derived oxidative stress may contribute to exercise-induced muscle damage. **International Journal of Sports Medicine**, Stuttgart, v. 14, n. 8, p. 440-443, 1993.
49. STERNBERGH III, W. C.; ADELMAN, B. Skeletal muscle fiber type does not predict sensitivity to postischemic damage. **The Journal of Surgical Research**, New York, v. 53, n. 5, p. 535-541, 1992.
50. APPELL, H. J.; SOARES, J. M.; DUARTE, J. A. Exercise, muscle damage and fatigue. **Sports Medicine**, Auckland, v. 13, n. 2, p. 108-115, 1992.
51. EBBELING, C. B.; CLARKSON, P. M. Exercise-induced muscle damage and adaptation. **Sports Medicine**, Auckland, v. 7, n. 4, p. 207-234, 1989.
52. JENKINS, R. R. Exercise and oxidative stress methodology: a critique. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, MD, v. 72, n. 2, p. 670S-674S, 2000. Supplement.
53. LONG JR., J. W. *et al.* Contractile and metabolic function following an ischemia-reperfusion injury in skeletal muscle: influence of oxygen free radical scavengers. **Microcirculation, Endothelium, and Lymphatics**, Deerfield Beach, v. 5, n. 3-5, p. 351-363, 1989.
54. WARD, P. A. Mechanisms of endothelial cell injury. **The Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, St. Louis, v. 118, n. 5, p. 421-426, 1991.
55. FLAHERTY, J. T. Myocardial injury mediated by oxygen free radicals. **The American Journal of Medicine**, New York, v. 91, n. 3, suppl. 3, p. 79-85, 1991.
56. KOURIE, J. I. Interaction of reactive oxygen species with ion transport mechanisms. **American Journal of Physiology: cell physiology**, Bethesda, MD, v. 275, n. 1, p. C1-C24, 1998.
57. MCBRIDE, J. M.; KRAEMER, W. J. Free radicals, exercise and antioxidants. **Journal of Strength and Conditioning Research**, Champaign, v. 13, n. 2, p. 175-183, 1999.
58. GATÉ, L. *et al.* Oxidative stress induced in pathologies: the role of oxidants. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, Paris, v. 53, n. 4, p. 169-180, 1999.
59. BIELEFELDT, K. *et al.* Reactive oxygen species and calcium homeostasis in cultured human intestinal smooth muscle cells. **American Journal of Physiology: gastrointestinal and liver physiology**, Bethesda, MD, v. 272, n. 6, p. G1439-G1450, 1997.

60. HU, Q. *et al.* Hydrogen peroxide induces intracellular calcium oscillations in human aortic endothelial cells. **Circulation**, Waltham, v. 97, n. 3, p. 268-275, 1998.
61. KLEINER, S. M. Antioxidant answers. **The Physician and Sportsmedicine**, Minneapolis, v. 24, n. 8, p. 21-22, 1996.
62. POWERS, S. K.; LENNON, S. L. Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. **The Proceedings of the Nutrition Society**, Wallingford, Oxon, v. 58, n. 4, p. 1025-1033, 1999.
63. MCCORD, J. M.; FRIDOVICH, L. Superoxide dismutase: an enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, MD, v. 244, n. 22, p. 6049-6055, 1969.
64. WOLIN, M. S. Interactions of oxidants with vascular signaling systems. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, Dallas, TX, v. 20, n. 6, p. 1430-1442, 2000.
65. CHANCE, B.; SARONIO, C.; LEIGH JR., J. S. Functional intermediates in the reaction of membrane bound cytochrome oxidase with oxygen. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, MD, v. 250, p. 9226-9237, 1975.
66. FLOHE, L. Glutathione peroxidase brought into focus. *In*: PRYOR, W. A. (org.) **Free Radicals in Biology**. New York: Academic Press, 1982. v. 5, p. 223-253.
67. BLUM, J.; FRIDOVICH, I. Inactivation of glutathione peroxidase by superoxide radical. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, New York, v. 240, n. 2, p. 500-508, 1985.
68. GOHIL, K. *et al.* Vitamin E deficiency and vitamin C supplements: exercise and mitochondrial oxidation. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 60, n. 6, p. 1986-1991, 1986.
69. EVANS, W. J. Vitamin E, vitamin C, and exercise. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, MD, v. 2, n. 2, p. 647S-652S, 2000. Supplement.
70. WILKIE, T. M. Treasures throughout the life-cycle of G-protein-coupled receptors. **Trends in Pharmacological Science**, Amsterdam, v. 22, n. 8, p. 396-397, 2001.

Capítulo 4

A importância do óxido nítrico para o coração e para a contratilidade-relaxamento de cardiomiócitos

Wellington Lunz

Rodrigo Luiz Vancini

Lucas Guimarães Ferreira

André Soares Leopoldo

Introdução

Atualmente, sabe-se que o óxido nítrico (NO), além do clássico mecanismo de vasodilatação, participa de vários eventos fisiológicos. Ele cumpre um papel relevante na proteção cardíaca e na contratilidade-relaxamento de cardiomiócitos, e, apesar de necessitarmos de mais evidências, temos importantes resultados que sustentam a importância do NO para preservar a função e a estrutura cardíaca durante o exercício físico.

Conceito e função clássica do óxido nítrico

Amplamente conhecido pela sigla NO (do inglês *nitric oxide*), o óxido nítrico é gás solúvel com meia-vida de poucos segundos, sintetizado naturalmente em diferentes células do organismo humano, mas com ampla ação sinalizadora intra- e intercelular.¹ O aminoácido L arginina participa na via dependente, sendo catalisado pelas enzimas NO sintases (NOS); na via independente, nitrato e nitrito são os principais precursores do óxido nítrico.²

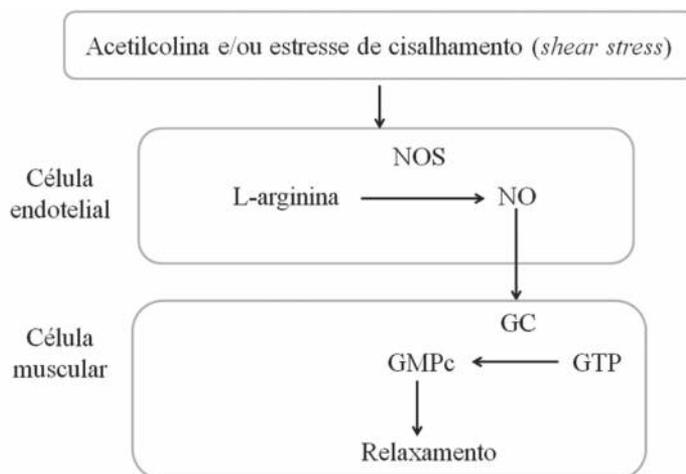
A importância fisiológica do NO foi evidenciada inicialmente a partir de estudos independentes realizados por Robert Furchgott, Louis Ignarro e Ferid Murad, premiados em 1998 com o Nobel de Fisiologia ou Medicina.³ Os trabalhos produzidos por esses autores permitiram compreender que o NO participava diretamente do relaxamento de músculos lisos vasculares. Esse resultado teve grande impacto para a comunidade científica, pois até então não se imaginava que um gás poderia ter esse tipo de função fisiológica.

Quando se descobriu que o até então denominado “fator de relaxamento derivado do endotélio” era o gás NO, acreditou-se que essa seria a única função desse gás no organismo humano.⁴ Hoje, entretanto, sabe-se que o NO tem muitas outras funções, ficando o relaxamento vascular frequentemente descrito como a ação clássica dele.

Os mecanismos para a ocorrência do relaxamento vascular induzido pelo NO envolvem a interação da acetilcolina com receptores muscarínicos ou a liberação intracelular de cálcio (Ca^{2+}) decorrente do estresse de cisalhamento (*shear stress*) na parede vascular. Esses eventos sinalizam para o aumento da produção de óxido nítrico no endotélio vascular.¹ O NO, por sua vez, sinaliza para a enzima guanilil ciclase (GC), que catalisa a formação de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) a partir da guanosina trifosfato (GTP).¹ Sugere-se que o GMPc é capaz de promover o relaxamento do músculo vascular por duas vias:

- a. modulação dos níveis de adenosina monofosfato cíclico (AMPc);
- b. ativação da proteína quinase G (PKG), que, por sua vez, fosforila a tropoina I e dessensibiliza os miofilamentos cardíacos ao Ca^{2+} (Figura 1).⁵

Figura 1 – Resumo da síntese e participação do óxido nítrico no relaxamento do músculo liso vascular



Fonte: Elaboração dos autores.

Produção do óxido nítrico

No organismo de vertebrados o NO é produzido pelas enzimas “sintase de óxido nítrico”, mais conhecidas pela sigla NOS (do inglês *nitric oxide synthase*).

Existem três isoformas das NOS. Elas foram identificadas, descritas, clonadas e purificadas entre 1989 e 1994.³ São elas:

- a. NOS neuronal, também denominada de NOS1 ou nNOS;
- b. NOS induzível, também conhecida por NOS2 ou iNOS; e
- c. NOS endotelial, também denominada de NOS3 ou eNOS.

Brookes sugere a existência de uma quarta isoforma, encontrada especificamente nas mitocôndrias, mas não há consenso quanto a essa classificação.⁶

Embora as nNOS e eNOS tenham sido inicialmente denominadas como NOS constitutivas (cNOS) para que fossem diferenciadas da iNOS, sabe-se atualmente que as três isoformas NOS podem ser induzidas e, dependendo do tecido ou tipo celular, constitutivas.³

As cNOS, entretanto, podem ser moduladas por Ca^{2+} intracelular (ao menos isoformas de humanos), enquanto a iNOS não parece depender dele e, geralmente, é induzida por eventos inflamatórios.³

Apesar da nomenclatura, que remete ao sítio tecidual em que as enzimas foram encontradas (neurônios e endotélio) ou à forma de expressão (induzível), as NOS podem ser expressas constitutivamente em diferentes tecidos. Por exemplo, a eNOS é encontrada em células do endotélio vascular e nos músculos cardíaco e liso; a nNOS, no cérebro, algumas vísceras e nos músculos esquelético e cardíaco; e a iNOS é encontrada em células endoteliais, inflamatórias e cardíacas.¹

No coração, especificamente, as NOS são encontradas em diferentes localizações subcelulares. Praticamente todas as células cardíacas expressam as enzimas NOS.^{1,4,5,7}

Em cardiomiócitos a eNOS é encontrada principalmente em regiões conhecidas como cavéolas, que são pequenas invaginações da membrana plasmática com formato vesicular. Também pode ser encontrada associada aos receptores de rianodina (RyR). Quando se considera a estrutura cardíaca como um todo, a eNOS é encontrada em maior quantidade em células endoteliais dos vasos coronarianos e do endocárdio.¹

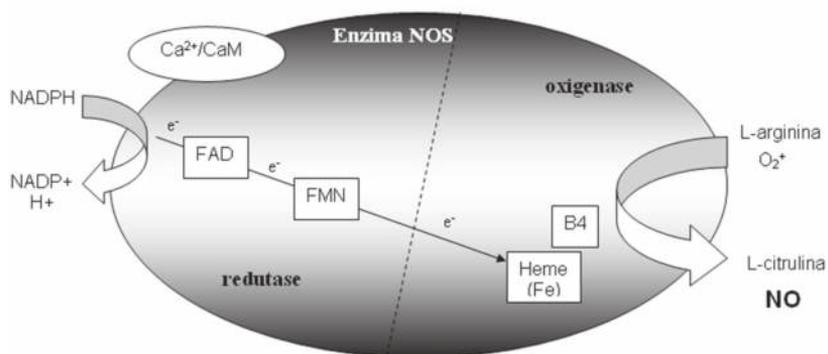
A nNOS está localizada no retículo sarcoplasmático dos cardiomiócitos e já foi encontrada acoplada em proteínas do sarcolema.¹ A nNOS interage com a ATPase de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (SERCA) e com canais de Ca^{2+} do tipo L.⁸ A localização da nNOS no retículo sarcoplasmático sugere que o NO derivado dessa enzima aja sobre proteínas moduladoras da liberação e recaptção do Ca^{2+} intracelular (por exemplo, SERCA, fosfolambam, RyR e canais de Ca^{2+} tipo L). As nNOS também são encontradas em nervos cardíacos autonômicos.^{1,5}

A iNOS também é encontrada no coração, principalmente em células endoteliais, e, como já mencionado previamente, é hiperexpressada em situações de inflamação tecidual,¹ por modulação de citocinas inflamatórias.⁵

A produção de óxido nítrico pelas NOS é possível a partir do substrato L-arginina e na presença dos cofatores oxigênio e nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH). As NOS estão ligadas de forma relativamente estável aos cofatores flavina adenina dinucleotídeo (FAD), flavina mononucleotídeo (FMN), a um grupo heme (ferro protoporfirina IX) e à tetrahidrobiopterina (BH_4). Esses cofatores permitem que elétrons sejam aproveitados do NADPH e que a reação que converte

“L-arginina + oxigênio” em “NO + L-citrulina” seja catalisada. A interação da proteína calmodulina com a NOS também é importante para acelerar a transferência de elétrons do NADPH para o domínio redutase da NOS, e a interação Ca^{2+} /calmodulina é importante para ativar as eNOS e nNOS. A Figura 2 ilustra resumidamente a produção de NO pela NOS a partir do substrato L-arginina.

Figura 2 – Produção de óxido nítrico via enzimas óxido nítrico sintases



Fonte: Adaptado de Alderton, Cooper e Knowles.³

Os elétrons (e^-) são doados pela NADPH para o domínio redutase da enzima NOS e carregados por FAD e FMN para o domínio oxigenase, onde interagem com o ferro (Fe) do grupo heme e com o BH_4 . A reação do oxigênio com L-arginina é catalisada gerando citrulina e NO. O fluxo de elétrons através do domínio redutase pode requerer a interação da Ca^{2+} /calmodulina ($\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$).

A importância do óxido nítrico para o coração

Após a descoberta de que as NOS são expressas em diferentes tipos celulares, iniciou-se uma série de estudos objetivando identificar seus possíveis efeitos em diferentes tecidos e órgãos. Os resultados permitiram descobrir que, além do clássico mecanismo de vasodilatação vascular, o NO participa de vários outros eventos fisiológicos, como imunorregulação, captação de glicose por miócitos e prevenção da formação de placas ateroscleróticas.^{1,4,7}

Especificamente no músculo cardíaco, descobriu-se que o NO participa da supressão da síntese de colágeno, do crescimento e sobrevivência celular, do metabolismo de substratos e da contração de cardiomiócitos.^{1,7,9,10} O óxido nítrico também limita os efeitos prejudiciais do remodelamento cardíaco após infarto do miocárdio, por um mecanismo possivelmente dependente da via do GMPc.⁴

A compreensão da importância do NO para o coração foi possível, principalmente, a partir do desenvolvimento de dois modelos experimentais:

- a. inibição da produção de NO com fármacos específicos;
- b. camundongos *knockout* para uma ou mais NOS.

O fármaco N^ω-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME) tem sido o mais comumente usado para inibição *in vivo* da produção de NO. O L-NAME é um análogo da L-arginina que compete pelo sítio de ligação desse substrato nas NOS e, dessa forma, inibe de forma não seletiva a produção de óxido nítrico.¹¹

O modelo do L-NAME foi proposto depois que o tratamento com esse fármaco se mostrou capaz de aumentar a pressão sanguínea.^{12,13} Uma vez que o NO é um dos principais componentes envolvidos no relaxamento muscular dos vasos de resistência, sua inibição aumenta a resistência periférica e, por consequência, a pressão sanguínea. O L-NAME também se mostrou capaz de inibir a atividade das NOS no coração.¹⁴⁻¹⁹ Em adição, pode acarretar aumento nos depósitos de colágeno, fibrose e necrose no miocárdio com consequente redução da capacidade contrátil de corações isolados.²¹⁻²³

Após ter sido proposto como fármaco inibidor da produção de NO, o L-NAME foi utilizado em muitos estudos. Sua administração por vários dias ou semanas induziu lesões isquêmicas no miocárdio caracterizadas por fibrose e necrose, principalmente na região do subendocárdio ventricular,^{20,21,24-28} causando redução da capacidade contrátil de corações isolados.^{21,29,30} Esses efeitos ocorreram independentemente de hipertrofia ventricular esquerda e de alterações da pressão sanguínea e do sistema renina-angiotensina.^{20,21,31}

Os resultados apontam claramente que o NO tem efeito cardioprotetor. Embora haja sugestão de que esse efeito protetor seja mediado principalmente pela via do GMPc,⁴ temos pouca condição de estabelecer seus mecanismos, uma vez que ainda não compreendemos completamente todas as funções do NO.

Por sua vez, o termo *knockout* é usado para descrever a eliminação de um gene específico via manipulação genética, o que tem sido possível em camundongos.

Geralmente o gene eliminado é descrito seguido pelo símbolo -/- (por exemplo, nNOS-/-). A maioria dos estudos que investigam os efeitos da inibição das NOS tem sido conduzida em camundongos *knockout* para os genes eNOS e nNOS,³²⁻³⁹ e a maioria dos estudos derivados desses modelos investigam a participação do óxido nítrico no acoplamento excitação-contração-relaxamento de cardiomiócitos isolados.

Participação do óxido nítrico na contração-relaxamento de cardiomiócitos

Além do óbvio prejuízo que as lesões podem causar na contratilidade cardíaca, os resultados obtidos a partir da inibição aguda da produção de NO em preparações de corações isolados ou cardiomiócitos isolados permitem interpretar que o NO modula diretamente a resposta inotrópica e lusitrópica dos miócitos cardíacos.¹

Entretanto, há resultados bastante contraditórios,^{1,5} e, embora se tenha convicção de que o NO module o acoplamento excitação-contração-relaxamento, ainda não foi possível determinar a exata relação dose-efeito.

Em miócitos cardíacos isolados o que se evidencia mais frequentemente são efeitos inotrópico negativo e lusitrópico positivo induzidos pelo NO,^{1,5} embora também haja estudos que mostrem resultados opostos a estes.³⁷⁻³⁹

A maioria dos estudos que investigam os efeitos da inibição das NOS na contração de cardiomiócitos isolados foi conduzido em camundongos *knockout* para os genes eNOS e nNOS. Alguns desses estudos mostraram que cardiomiócitos de camundongos nNOS-/- e eNOS-/- apresentavam maior contratilidade.^{34,35,37-39} Já outros estudos evidenciaram que cardiomiócitos de camundongos nNOS-/- têm menor contratilidade^{35,39} e cardiomiócitos de camundongos eNOS-/- não apresentam qualquer alteração contrátil.^{32,33,37}

Alguns estudos com camundongos NOS-/- evidenciaram que a ausência da eNOS tem impacto na modulação do Ca²⁺ intracelular,^{36,38,39} mas essa resposta não foi observada por outros pesquisadores.^{32,33}

Martin e outros registraram o encurtamento sarcomérico de miócitos do ventrículo esquerdo de camundongos eNOS-/- e nNOS-/- (em 1 e 3 Hz; 35 °C) sob condições basais e na presença de isoproterenol (ISO; 10-100 nmol/L).³⁷ A contratilidade não diferiu entre camundongos eNOS-/- e eNOS+/+ jovens, mas os miócitos de

camundongos eNOS^{-/-} velhos mostraram reduzida resposta inotrópica ao ISO. Por outro lado, os cardiomiócitos dos camundongos nNOS^{-/-} apresentaram maior contratilidade e menor relaxamento antes da estimulação com ISO (a 1 Hz), enquanto a sensibilidade ao ISO foi similar entre nNOS^{-/-} e seu controle nNOS^{+/+}.

Ashley e outros já haviam encontrado percentuais de encurtamento e de tempo para 50 % do relaxamento aumentados após estimulação por três diferentes frequências (1, 3, e 6 Hz) em cardiomiócitos do ventrículo esquerdo de camundongos nNOS^{-/-}, tanto em condições basais quanto após estimulação com beta-adrenérgico (2 nmol/L).³⁴ Em 2003, esses resultados foram reproduzidos pelo mesmo grupo de pesquisadores,³⁶ os quais associaram o maior encurtamento contrátil ao maior influxo de Ca²⁺ pelos canais do tipo L, ao maior conteúdo de Ca²⁺ sarcoplasmático e à maior amplitude do transiente de Ca²⁺ intracelular. Burkard e outros, utilizando-se de um modelo de camundongo transgênico que hiperexpressa nNOS no miocárdio (aumento de seis vezes na expressão e 30 % na atividade da nNOS),⁸ mostraram resultados semelhantes aos encontrados por Ashley e outros e Sears e outros.^{34,36}

Wang e outros evidenciaram que cardiomiócitos de camundongos eNOS^{-/-}, comparados ao controle eNOS^{+/+}, apresentam amplitude de encurtamento e transiente de Ca²⁺ aumentados após estimulados com β-adrenérgico.³⁸ Os autores encontraram resultados concordantes quando utilizaram um inibidor específico (L NIO; 10 M) nos cardiomiócitos eNOS^{+/+}.

Barouch e outros, por sua vez, observaram que cardiomiócitos de camundongos nNOS^{-/-} apresentaram encurtamento atenuado quando estimulados com ISO.³⁴ Já Khan e outros observaram em cardiomiócitos de nNOS^{-/-} menor transiente de Ca²⁺ intracelular e menor estoque de Ca²⁺ sarcoplasmático, quando comparados ao controle nNOS^{+/+}.³⁹ Essas mesmas respostas foram preservadas em cardiomiócitos de eNOS^{-/-}.

Petroff e outros verificaram em cardiomiócitos isolados que a liberação aumentada de NO contribuiu para o aumento da amplitude e frequência da liberação (*sparks*) de Ca²⁺ e para o transiente intracelular de Ca²⁺, que reconhecidamente está envolvido na resposta inotrópica positiva.⁴⁰ Por último, nenhuma diferença antes ou após estimulação com ISO (de 1 nM a 1 μM) na corrente de Ca²⁺ tipo L em cardiomiócitos de camundongos eNOS^{-/-} foi observada.^{32,33}

As causas desses resultados contraditórios não estão completamente esclarecidas, mas, como é possível perceber, os estudos variam em relação à idade dos camundongos, medidas (basais ou estimuladas por β -adrenérgicos), concentração de β -adrenérgicos, frequências de estimulação e variáveis contráteis mensuradas. Os resultados dos principais estudos estão destacados no Quadro 1.

Quadro 1 – Resumo dos principais estudos que avaliaram a contratilidade-relaxamento de cardiomiócitos de camundongos knockout para enzimas sintase de óxido nítrico

Modelo	Frequência de contração	Condição da avaliação	Efeitos em cardiomiócitos
(a) nNOS-/-	1, 3 e 6 Hz	basal e ISO [2 nmol/L]	maiores porcentagens de encurtamento e de tempo para 50 % do relaxamento em todas as condições estudadas
(b) nNOS-/-	1, 3 e 6 Hz	basal e ISO [2 nmol/L]	confirmação dos resultados obtidos no estudo (a), com maiores influxos de Ca^{2+} pelos canais tipo L, conteúdo de Ca^{2+} sarcoplasmático e amplitude do transiente de Ca^{2+}
(c) nNOS-/- eNOS-/-	1, 2 e 4 Hz	basal e cafeína	menores encurtamento sarcométrico e transiente de Ca^{2+} dependente de frequência; menor estoque sarcoplasmático de Ca^{2+} estimulado por cafeína (apenas no modelo nNOS-/-, a 4 Hz)
(d) nNOS-/- eNOS-/-	1 e 3 Hz	basal e ISO [10-100 nmol/L]	menor resposta inotrópica após exposição ao ISO (apenas em animais velhos, modelos eNOS-/-); maior contratilidade e menor relaxamento (apenas na condição basal, 1 Hz, modelo nNOS-/-)
(e) eNOS-/-	1 Hz	ISO [1 μ M]	maior amplitude de encurtamento e de transiente de Ca^{2+} após ISO

Fonte: (a) Ashley e outros; (b) Sears e outros; (c) Khan e outros (2003); (d) Martin e outros; e (e) Wang e outros.^{34,36-39}

O próprio modelo *knockout* poderia explicar parte das divergências. Apesar da importância desse modelo de camundongo, sabe-se que a eliminação dos genes eNOS, nNOS ou iNOS isoladamente apenas extingue a produção de NO proveniente das

NOS cujo gene foi *knockouted*. Ou seja, a eliminação de um gene não elimina completamente a produção de NO, e ainda não se sabe claramente qual a magnitude da produção de óxido nítrico no miocárdio por cada isoforma. No cardiomiócito, por exemplo, a eNOS aparentemente tem maior participação por via parácrina, uma vez que a maior produção de NO ocorre no endotélio microvascular coronariano, enquanto a nNOS teria maior participação por via autócrina, em consequência de sua localização intracelular.¹

Corações de camundongos *knockout* também apresentam densidade aumentada de receptores β -adrenérgicos,³⁵ o que confundiria a interpretação dos resultados. Gödecke e outros encontraram, no coração de camundongos eNOS-/-, aumento de 50 % para a densidade de receptores β -adrenérgicos.³³ Além disso, não é possível afirmar que a deleção de um determinado gene seja inócua para outras funções fisiológicas e moleculares.^{35,36} Certamente, esse conjunto de fatores contribui para a diferença dos resultados entre os estudos.

O uso do fármaco L-NAME em investigações que objetivam avaliar os efeitos da inibição da produção de óxido nítrico no acoplamento excitação-contracção-relaxamento poderia sanar algumas das limitações do modelo *knockout*, embora seja preciso levar em consideração que o próprio L-NAME possui algumas limitações.

O L-NAME é um inibidor não seletivo das NOS, o que permite inibir a produção de NO independente da isoforma das NOS. O uso do L-NAME permitiria investigar pelo menos duas questões:

- a. se a inibição *in vivo* das NOS altera as respostas contráteis de cardiomiócitos isolados; e
- b. se essas mesmas respostas são alteradas após inibição *in vitro* das isoformas NOS.

Em 2011, nosso grupo de trabalho publicou um estudo em que ratos Wistar foram tratados por sete dias com L-NAME (0,7 g/L; água de beber). Verificamos que cardiomiócitos do ventrículo esquerdo desses animais, comparados aos do grupo não tratado, apresentaram maiores percentuais de encurtamento e de velocidade máxima de contracção e tendência para aumento da velocidade máxima de relaxamento.⁴¹

Entretanto, o uso de L-NAME *in vivo* apresenta limitações como modelo, uma vez que tem potencial para induzir lesões cardíacas e gerar aumento compensatório de NO. Considerando isso, havia o risco de os resultados referentes à contratilidade

dos cardiomiócitos, após tratamento *in vivo* com L-NAME, apenas representarem respostas induzidas pelo remodelamento funcional dos cardiomiócitos, e não respostas diretas caracterizadas por menor produção de NO. Diante dessa limitação, mensuramos a atividade das enzimas NOS e a expressão de proteínas envolvidas na regulação contrátil. A atividade das NOS não foi alterada pelo tratamento com L-NAME, sugerindo que as alterações contráteis não foram influenciadas diretamente pelo NO.

É importante destacar que nesse modelo analítico somente cardiomiócitos viáveis podem ser avaliados. Nesse sentido, os resultados nos permitiam especular que a maior pós-carga cardíaca induzida pela pressão sanguínea ou possíveis lesões cardíacas induzidas por isquemia induziram uma resposta compensatória para o componente contrátil, por exemplo, de proteínas reguladoras do Ca^{2+} intracelular nos cardiomiócitos sobreviventes dos animais tratados com L-NAME. Esse tipo de remodelamento seria fundamental para manter o trabalho cardíaco normalizado, ao menos em curto prazo.

De fato, os resultados mostraram expressão aumentada dos receptores de rianodina cardíaco (RyR2) e do trocador sódio-cálcio (NCX) no grupo tratado com L-NAME. Os receptores RyR2 estão envolvidos na liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, portanto esse resultado contribuiu para explicar o aumento da resposta contrátil. O NCX participa da extrusão de Ca^{2+} durante o relaxamento contrátil do cardiomiócito,⁴² mas sua participação relativa na extrusão do Ca^{2+} de cardiomiócitos de ratos é menor (em torno de 7 %) que da SERCA 2a (em torno de 90 %).⁴² Isso poderia explicar por que apenas encontramos tendência para aumento da velocidade máxima de relaxamento do grupo tratado com L-NAME.

Por outro lado, não encontramos diferenças em relação à SERCA 2a. Nesse caso é preciso considerar que a atividade da SERCA 2a na recaptação do Ca^{2+} para o interior do retículo sarcoplasmático é regulada pela fosforilação da proteína fosfolambam, que não foi mensurada em nosso estudo.

É interessante pontuar que nesse estudo não foram encontradas alterações significativas *in vivo* para a função contrátil ventricular (dP/dT positiva e negativa). Esse resultado é interessante, porque sugere que o tratamento com L-NAME de curto prazo causa efeito inotrópico positivo em nível celular, mas essa resposta não é detectada no coração do animal íntegro. A possível explicação seriam mecanismos adaptativos contrarreguladores (por exemplo, modulação neural ou humoral) que

acontecem *in vivo* no animal. O aumento da função contrátil dos cardiomiócitos viáveis também explicaria em parte esse mecanismo compensatório, pois contribuiria para suprir possíveis lesões teciduais induzidas pelo L-NAME.

Nesse mesmo estudo, avaliamos o efeito da inibição *in vitro* das NOS com L-NAME (0,2 mmol/L). A inibição *in vitro* induziu aumento das velocidades máximas de contração e relaxamento dos cardiomiócitos do ventrículo esquerdo, tanto em ratos não tratados quanto em ratos previamente tratados com L-NAME *in vivo*. Esses resultados concordam com outros estudos realizados em cardiomiócitos de camundongos *knockout* para eNOS ou nNOS,³⁴⁻³⁸ em cardiomiócitos de camundongos que hiperexpressam nNOS e,⁸ ainda, em cultura de miócitos de ratos adultos incubados com outros análogos de L-arginina.²⁹

O aumento da expressão de RyR2 e do NCX pode ter contribuído para essas respostas, embora seja importante ponderar que expressão proteica apenas é sugestiva de maior atividade contrátil. Mensurações diretas do fluxo de Ca²⁺ intracelular, por exemplo, contribuíram para uma interpretação mais segura.

Em resumo, os resultados do estudo sugerem que a inibição *in vivo* das NOS, por apenas sete dias, induz aumento da função contrátil dos cardiomiócitos isolados, aparentemente devido ao remodelamento funcional dos cardiomiócitos viáveis.⁴¹ Além disso, o significativo aumento da contratilidade de cardiomiócitos isolados após inibição das NOS com L-NAME *in vitro* confirma a importância do NO na modulação do acoplamento excitação-contração-relaxamento, ao menos nessa condição experimental.

Embora não haja consenso, o provável mecanismo pelo qual o óxido nítrico modula negativamente o acoplamento excitação-contração está relacionado à inibição do influxo de Ca²⁺ intracelular através dos canais do tipo L e inibição da via AMPc-PKA.^{1,5} Ainda não é possível afirmar se o NO teria efeito direto ou indireto sobre essas vias. Uma dessensibilização da troponina I em relação ao Ca²⁺ mediada pela PKG explicaria o aparente efeito lusitrópico positivo dependente do NO;^{1,5} obviamente, o L-NAME teria efeito oposto ao mencionado neste parágrafo.

Nosso estudo não permite sustentar que o NO teria efeito lusitrópico positivo, e sim o oposto.⁴¹ É interessante destacar que há uma sugestão de que NO inibiria a atividade da SERCA 2a,¹ o que, nesse caso, causaria efeito lusitrópico negativo, e esse comportamento seria compatível com os resultados que obtivemos.

Uma questão que merece ser considerada é a complexidade do mecanismo regulatório *in situ* da expressão e atividade das NOS. A atividade da eNOS cardíaca ou vascular, por exemplo, parece envolver a fosforilação de vários sítios de resíduos serina-treonina (por exemplo, Ser1177, Thr495, Ser114, Ser615, Ser617, Ser633 e Ser635), além de fosfatases específicas.^{43,44} Atualmente, sabe-se que o fluxo de Ca^{2+} não é o único responsável pela ativação das cNOS,⁴² e acredita-se que mitocôndrias contenham sua própria isoforma de NOS (mtNOS),⁶ que teria importante impacto para a produção de óxido nítrico no coração.^{45,46} O contrabalanceamento do aumento da fosforilação da isoforma estimulatória nNOS^{Ser1412} pelo aumento da fosforilação da isoforma inibitória nNOS^{Ser847} também foi demonstrado.⁴⁷ O próprio NO, produto das NOS, regula negativamente (via *feedback* negativo) a atividade e expressão das NOS.^{3,48}

Vários estudos já demonstraram que o tratamento de ratos ou camundongos com L-NAME em diferentes concentrações (~ 1 a 50 mg/kg/dia) e com diferentes durações (2 a 60 dias) induz aumento compensatório da eNOS,²⁷ nNOS,³¹ iNOS,^{31,49} NOS mitocondrial,⁴⁶ atividade ou expressão das NOS em vários tecidos,^{26,31,49,50} incluindo o miocárdio.^{27,31,46}

Sabe-se também que nem todo óxido nítrico produzido está biodisponível.⁵¹⁻⁵³ De fato, as enzimas NOS, além da produção de NO, podem produzir ânions superóxido (O_2^-). A maior produção de O_2^- ocorre principalmente em situações nas quais o cofator BH_4 aparece em menor quantidade,⁵¹⁻⁵³ assim como o substrato L-arginina.³ Esse fenômeno é conhecido como “desacoplamento da NOS” (*NOS uncoupling*) e é responsável pelo aumento de peroxinitrito (ONOO-). O ONOO- é um potente agente oxidante capaz de alterar estruturas proteicas, danificar o ácido desoxirribonucleico (DNA) e mitocôndrias e causar a morte celular.^{45,54}

Esse conjunto de informações sugere que a regulação da expressão e atividade das NOS é bastante sofisticada e complexa; também permite prever a grande dificuldade que os cientistas terão para compreender integralmente as funções e interações fisiológicas das NOS e do NO.

Exercício físico, óxido nítrico e coração

No estudo realizado por nosso grupo, em que ratos Wistar foram submetidos a um protocolo de sete dias de exercício físico (15-25 m.min⁻¹, 40 60 min.dia⁻¹), não

encontramos qualquer efeito do exercício físico isolado na expressão das NOS e p-NOS e atividade das NOS. Para nossa surpresa, no ventrículo esquerdo do grupo “exercício + L-NAME”, houve aumento na expressão da p eNOS^{Ser1177} (> 200 %), embora não tenha havido qualquer diferença na atividade das NOS. Isso sugere que, na expressão da p-eNOS^{Ser1177}, ocorreu aumento compensatório.⁴¹

Contudo, protocolos de treinamento de exercício com maiores durações (de 4 a 10 semanas) foram capazes de aumentar a expressão de NOS e p-NOS no miocárdio de ratos^{55,56} e no endotélio coronariano de humanos.⁵⁷ Isso sugere que a duração do protocolo de treinamento é um fator importante para modular a expressão de NOS.

O exercício físico tem se mostrado capaz de prevenir a hipertensão induzida pelo L-NAME,⁵⁸⁻⁶⁰ e o mecanismo sugerido é o aumento da produção de NO pelo endotélio vascular periférico, em particular nas artérias de resistência.^{59,60} É necessário ressaltar, no entanto, que a vasodilatação dependente do endotélio promovida pelo exercício físico também ocorre por mecanismos que independem do NO.^{61,62}

Entretanto, quando o exercício físico é feito concomitantemente com inibição das NOS via L-NAME, os efeitos podem ser deletérios. De fato, Souza e outros constataram maior fibrose cardíaca em ratos que se exercitaram por oito meses e foram tratados com L-NAME nos últimos sete dias quando comparados a ratos apenas tratados com L-NAME.⁶³ Em nosso estudo, 25 % dos animais do grupo “exercício + L-NAME” não toleraram a progressão do treinamento físico e foram excluídos, e outros 25 % (5 animais) morreram entre o quarto e sexto dia de treinamento.⁴¹ No grupo sem a intervenção com L-NAME, 15 % dos animais não toleraram a progressão do treinamento, mas nenhum deles morreu. Nós verificamos que a associação “exercício + L-NAME” aumentou enormemente o estresse cardíaco dos animais sobreviventes, uma vez que a expressão da proteína de estresse *heat shock protein* (Hsp) 72 foi muito maior no ventrículo esquerdo do grupo “exercício + L-NAME” (457 %, 548 % e 1.019 %) quando comparada, respectivamente, às dos grupos “exercício”, “L-NAME” e “controle (sem exercício e sem L-NAME)”.

Sabe-se que a administração de L-NAME reduz o fluxo sanguíneo coronário,^{7,14,17,18,21,24,64} promovendo alterações isquêmicas no coração que se caracterizam por inflamação,²⁸ fibrose e necrose tecidual.^{20,21,24,26-28}

A isquemia aumenta proteases ativadas pelo cálcio⁶⁵ e aumenta o estresse oxidativo.¹⁷ Acredita-se que durante o exercício físico a reserva de dilatação dependente do endotélio represente a resposta mais importante para proteger o miocárdio da isquemia induzida pelo esforço físico.⁷

É bem conhecido que o miocárdio, em comparação ao músculo esquelético, é muito dependente do sistema oxidativo. Diante disso, é possível que a interação entre aumento da demanda cardíaca por oxigênio durante o exercício físico⁶⁶ e o efeito isquêmico induzido pelo L-NAME explique a dificuldade em manter o exercício físico e o maior estresse cardíaco. Isso explicaria a intolerância ao exercício físico e o aumento de Hsp72.⁶⁷⁻⁶⁹

Outro resultado intrigante foi publicado por Waard e outros.⁷⁰ Esses autores, ao estudarem camundongos com hiperexpressão cardíaca de eNOS, em que parte dos animais foi submetida ao exercício físico voluntário, e outra parte, não, verificaram que o remodelamento do ventrículo esquerdo e a disfunção do miocárdio após infarto foram atenuados nos animais não exercitados. Entretanto, a combinação do exercício com a hiperexpressão de eNOS aboliu os efeitos benéficos dos tratamentos isolados e causou maior produção de O₂⁻. O tratamento com antioxidantes e com BH₄ e L-arginina preveniu o efeito prejudicial do “exercício + eNOS”, sugerindo que essa associação aumenta o estresse oxidativo via desacoplamento das NOS.

É também interessante destacar que análogos da L-arginina usados para inibir as isoformas NOS são conhecidos por aumentar o desacoplamento das NOS.³ Ou seja, também é possível que a associação “exercício + L-NAME”, estudada por nosso grupo, amplifique esse efeito.

Por último, ainda em relação ao nosso estudo, merecem adicional destaque os resultados referentes às mortes e à intolerância dos animais tratados com L-NAME ao exercício, pois sugerem a importância do NO para o desempenho físico.⁴¹ Novos estudos, entretanto, precisarão investigar se a fonte fisiológica mais importante de NO para a manutenção do desempenho físico é aquela derivada do endotélio vascular periférico ou aquela derivada do endotélio vascular coronariano e de cardiomiócitos.

Ainda precisamos avançar bastante no entendimento da associação entre exercício físico, NO e função e remodelamento do coração.

Referências

1. SEDDON, M.; SHAH, A. M.; CASADEI, B. Cardiomyocytes as effectors of nitric oxide signalling. **Cardiovascular Research**, London, v. 75, n. 2, p. 315-326, 2007.
2. KHAZAN, M.; HDAYATI, M. The role of nitric oxide in health and diseases. **Scimetr**, [s. l.], v. 3, n. 1, e20987, 2014.
3. ALDERTON, W. K.; COOPER, C. E.; KNOWLES, R. G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. **The Biochemical Journal**, London, v. 357, n. 3, p. 593-615, 2001.
4. RASTALDO, R. *et al.* Nitric oxide and cardiac function. **Life Sciences**, Oxford, v. 81, n. 10, p. 779-793, 2007.
5. MASSION, P. B. *et al.* Nitric oxide and cardiac function: ten years after, and continuing. **Circulation Research**, Baltimore, v. 93, n. 5, p. 388-398, 2003.
6. BROOKES, P. S. Mitochondrial nitric oxide synthase. **Mitochondrion**, Amsterdam, v. 3, n. 4, p. 187-204, 2004.
7. KINGWELL, B. A. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. **The FASEB Journal**, [Bethesda, MD], v. 14, n. 12, p. 1685-1696, 2000.
8. BURKARD, N. *et al.* Conditional neuronal nitric oxide synthase overexpression impairs myocardial contractility. **Circulation Research**, Baltimore, v. 100, n. 3, p. e32-e44, 2007.
9. KOLPAKOV, V.; GORDON, D.; KULIK, T. J. Nitric oxide-generating compounds inhibit total protein and collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. **Circulation Research**, Baltimore, v. 76, n. 2, p. 305-309, 1995.
10. XAVIER-VIDAL, R. *et al.* Hydralazine reduces myocardial tissue damage in rats submitted to chronic inhibition of systemic nitric oxide synthesis during 4, 14 and 28 days. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 3, p. 245-252, 2003.
11. SOUTHAN, G. L.; SZABÓ, C. Selective pharmacological inhibition of distinct nitric oxide synthase isoforms. **Biochemical Pharmacology**, Oxford, v. 51, n. 4, p. 383-394, 1996.
12. RIBEIRO, M. *et al.* Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: a new model of hypertension. **Hypertension**, [Dallas, TX], v. 20, n. 3, p. 298-303, 1992.

13. ZATZ, R.; BAYLIS, C. Chronic nitric oxide inhibition model six years on. **Hypertension**, [Dallas, TX], v. 32, n. 6, p. 958-964, 1998.
14. HUCKSTORF, C. *et al.* Reduced nitric oxide formation causes coronary vasoconstriction and impaired dilator responses to endogenous agonists and hypoxia in dogs. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, Berlin, v. 349, n. 4, p. 367-373, 1994.
15. MALYSHEV, I. Y. *et al.* Nitric oxide is involved in heat-induced HSP70 accumulation. **FEBS Letters**, Amsterdam, v. 370, n. 3, p. 159-162, 1995.
16. PFEIFFER, S. *et al.* Inhibition of nitric oxide synthesis by NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME): requirement for bioactivation to the free acid, NG-nitro-L-arginine. **British Journal of Pharmacology**, London, v. 118, n. 6, p. 1433-1440, 1996.
17. VERGELY, C. *et al.* Postischemic recovery and oxidative stress are independent of nitric oxide synthases modulation in isolated rat heart. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Bethesda, MD, v. 303, n. 1, p. 149-157, 2002.
18. WILLIAMS, J. G. *et al.* Coronary nitric oxide production controls cardiac substrate metabolism during pregnancy in the dog. **American Journal of Physiology: heart and circulatory physiology**, Bethesda, MD, v. 294, n. 6, p. H2516-H2523, 2008.
19. KHAN, M. *et al.* Sulfaphenazole protects heart against ischemia-reperfusion injury and cardiac dysfunction by overexpression of iNOS, leading to enhancement of nitric oxide bioavailability and tissue oxygenation. **Antioxidants and Redox Signaling**, Larchmont, v. 11, n. 4, p. 725-738, 2009.
20. MORENO JR., H. *et al.* Enalapril does not prevent the myocardial ischemia caused by the chronic inhibition of nitric oxide. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 287, n. 1, p. 93-96, 1995.
21. MORENO JR., H. *et al.* Chronic nitric oxide inhibition as a model of hypertensive heart muscle disease. **Basic Research in Cardiology**, Darmstadt, v. 191, n. 3, p. 248-255, 1996.
22. BUNBUPHA, S. *et al.* Asiatic acid alleviates cardiovascular remodelling in rats with L-NAME-induced hypertension. **CEPP: clinical and experimental pharmacology and physiology**, [s. l.], v. 42, n. 11, p. 1189-1197, 2015.

23. CEBOVA, M. *et al.* Effect of bioactive compound of *Aronia melanocarpa* on cardiovascular system in experimental hypertension. *Oxidative medicine and cellular longevity*, New York, v. 2017, Article ID 815694, 2017.
24. MORENO JR., H. *et al.* Non-specific inhibitors of nitric oxide synthase cause myocardial necrosis in the rat. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, Oxford, v. 24, n. 5, p. 342-352, 1997.
25. OLIVEIRA, C. F. *et al.* Development of cardiomyocyte hypotrophy in rats under prolonged treatment with a low dose of a nitric oxide synthesis inhibitor. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 391, n. 1-2, p. 121-126, 2000.
26. COELHO-FILHO, O. R. *et al.* Pravastatin reduces myocardial lesions induced by acute inhibition of nitric oxide biosynthesis in normocholesterolemic rats. **International Journal of Cardiology**, Amsterdam, v. 79, n. 2-3, p. 215-221, 2001.
27. SAMPAIO, R. C. *et al.* Hypertension plus diabetes mimics the cardiomyopathy induced by nitric oxide inhibition in rats. **Chest**, Chicago, v. 122, n. 4, p. 1412-1420, 2002.
28. NEVES, S. R. S. *et al.* Macrophage populations and cardiac sympathetic denervation during L-NAME-induced hypertension in rats. **Histology and Histopathology**, Murcia, v. 21, n. 8, p. 803-812, 2006.
29. JOVER, B. *et al.* Sodium and angiotensin in hypertension induced by long-term nitric oxide. **Hypertension**, [Dallas, TX], v. 21, n. 6, pt. 2, p. 944-948, 1993.
30. GAZZOTO, A. *et al.* L-NAME-induced hypertension does not completely reproduce the hemodynamic pattern of the hypertensive-diabetic cardiomyopathy in rats. **International Journal of Atherosclerosis**, v. 3, n. 1, p. 44-49, 2008.
31. SUDA, O. *et al.* Long-term treatment with N ω -nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) causes arteriosclerotic coronary lesions in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. **Circulation**, Waltham, v. 106, n. 13, p. 1729-1735, 2002.
32. BELEVYCH, A. E.; HARVEY, R. D. Muscarinic inhibitory and stimulatory regulation of the L-type Ca²⁺ current is not altered in cardiac ventricular myocytes from mice lacking endothelial nitric oxide synthase. **The Journal of Physiology**, London, v. 528, n. 2, p. 279-289, 2000.
33. GÖDECKE, A. *et al.* Inotropic response to beta-adrenergic receptor stimulation and anti-adrenergic effect of ACh in endothelial NO synthase-deficient mouse hearts. **The Journal of Physiology**, London, v. 532, n. 1, p. 195-204, 2001.

34. ASHLEY, E. A. *et al.* Cardiac nitric oxide synthase 1 regulates basal and beta-adrenergic contractility in murine ventricular myocytes. **Circulation**, Waltham, v. 105, n. 25, p. 3011-3016, 2002.
35. BAROUCH, L. A. *et al.* Nitric oxide regulates the heart by spatial confinement of nitric oxide synthase isoforms. **Nature**, London, v. 416, n. 6878, p. 337-340, 2002.
36. SEARS, C. E. *et al.* Cardiac neuronal nitric oxide synthase isoform regulates myocardial contraction and calcium handling. **Circulation Research**, Baltimore, v. 92, n. 5, p. 52e-59e, 2003.
37. MARTIN, S. R. *et al.* Are myocardial eNOS and nNOS involved in the beta-adrenergic and muscarinic regulation of inotropy? A systematic investigation. **Cardiovascular Research**, London, v. 70, n. 1, p. 97-106, 2006.
38. WANG, H. *et al.* Endothelial nitric oxide synthase decreases β -adrenergic responsiveness via inhibition of the L-type Ca^{2+} current. **American Journal of Physiology: heart and circulatory physiology**, Bethesda, MD, v. 294, n. 3, p. H1473-H1480, 2008.
39. KHAN, S. A. *et al.* Nitric oxide regulation of myocardial contractility and calcium cycling: independent impact of neuronal and endothelial nitric oxide synthases. **Circulation Research**, Baltimore, v. 92, n. 12, p. 1322-1329, 2003.
40. PETROFF, M. G. V. *et al.* Endogenous nitric oxide mechanisms mediate the stretch dependence of Ca^{2+} release in cardiomyocytes. **Nature Cell Biology**, London, v. 3, n. 10, p. 867-873, 2001.
41. LUNZ, W. *et al.* Short-term in vivo inhibition of nitric oxide synthase with L-NAME influences the contractile function of single left ventricular myocytes in rats. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, Ottawa, v. 89, n. 4, p. 305-310, 2011.
42. BERS, D. M. Cardiac excitation-contraction coupling. **Nature**, London, v. 415, n. 6868, p. 198-205, 2002.
43. MOUNT, P. F.; KEMP, B. E.; POWER, D. A. Regulation of endothelial and myocardial NO synthesis by multi-site eNOS phosphorylation. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, London, v. 42, n. 2, p. 271-279, 2007.
44. ZHANG, Q. J. *et al.* Endothelial nitric oxide synthase phosphorylation in treadmill-running mice: role of vascular signalling kinases. **The Journal of Physiology**, Oxford, v. 587, n. 15, p. 3911-3920, 2009.

45. GHAFOURIFAR, P.; SEN, C. K. Mitochondrial nitric oxide synthase. **Frontiers in Bioscience**, Searington, v. 12, n. 1, p. 1072-1078, 2007.
46. ZAOBORNYY, T. *et al.* Mitochondrial nitric oxide metabolism during rat heart adaptation to high altitude: effect of sildenafil, L-NAME, and L-arginine treatments. **American Journal of Physiology: heart and circulatory physiology**, Bethesda, MD, v. 296, n. 6, p. H1741-H1747, 2009.
47. MOUNT, P. F. *et al.* Phosphorylation of neuronal and endothelial nitric oxide synthase in the kidney with high and low salt diets. **Nephron Physiology**, Basel, v. 102, n. 2, p. 36-50, 2006.
48. VAZIRI, N. D.; WANG, X. Q. cGMP-mediated negative-feedback regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by nitric oxide. **Hypertension**, [Dallas, TX], v. 34, n. 6, p. 1237-1241, 1999.
49. MILLER, M. J. S. *et al.* Failure of L-NAME to cause inhibition of nitric oxide synthesis: role of inducible nitric oxide synthase. **Inflammation Research**, Basel, v. 45, n. 6, p. 272-276, 1996.
50. BERNÁTOVÁ, L. *et al.* Chronic low-dose L-NAME treatment increases nitric oxide production and vasorelaxation in normotensive rats. **Physiological Research**, Praga, v. 56, suppl. 2, p. S17-S24, 2007.
51. SULLIVAN, J. C.; POLLOCK, J. S. Coupled and uncoupled NOS: separate but equal? Uncoupled NOS in endothelial cells is a critical pathway for intracellular signaling. **Circulation Research**, Baltimore, v. 98, n. 6, p. 717-719, 2006.
52. SCHIFFRIN, E. L. Oxidative stress, nitric oxide synthase, and superoxide dismutase: a matter of imbalance underlies endothelial dysfunction in the human coronary circulation. **Hypertension**, Hagerstown, v. 51, n. 1, p. 31-32, 2008.
53. SILBERMAN, G. A. *et al.* Uncoupled cardiac nitric oxide synthase mediates diastolic dysfunction. **Circulation**, Waltham, v. 121, n. 4, p. 519-528, 2010.
54. POWERS, S. K.; JACKSON, M. J. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. **Physiological Reviews**, Bethesda, MD, v. 88, n. 4, p. 1243-1276, 2008.
55. ZHANG, Q. J. *et al.* Swim training sensitizes myocardial response to insulin: role of Akt-dependent eNOS activation. **Cardiovascular Research**, London, v. 75, n. 2, p. 369-380, 2007.

56. GRIJALVA, J. *et al.* Exercise training enhanced myocardial endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function in diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. **Cardiovascular Diabetology**, London, v. 7, p. 34, 2008.
57. HAMBRECHT, R. *et al.* Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. **Circulation**, Waltham, v. 107, n. 25, p. 3152-3158, 2003.
58. HUSAIN, K. Exercise conditioning attenuates the hypertensive effects of nitric oxide synthase inhibitor in rat. **Molecular and Cellular Biochemistry**, New York, v. 231, n. 1-2, p. 129-137, 2002.
59. KURU, O. *et al.* Effect of exercise on blood pressure in rats with chronic NOS inhibition. **European Journal of Applied Physiology**, Berlin, v. 87, n. 2, p. 134-140, 2002.
60. KURU, O. *et al.* Effect of exercise training on resistance arteries in rats with chronic NOS inhibition. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 107, n. 3, p. 896-902, 2009.
61. WOODMAN, C. R. *et al.* Exercise training preserves endothelium-dependent relaxation in brachial arteries from hyperlipidemic pigs. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 94, n. 5, p. 2017-2026, 2003.
62. SUGAWARA, J. *et al.* Effects of nitric oxide synthase inhibitor on decrease in peripheral arterial stiffness with acute low-intensity aerobic exercise. **American Journal of Physiology: heart and circulatory physiology**, Bethesda, MD, v. 287, n. 6, p. H2666-H2669, 2004.
63. SOUZA, H. C. D. *et al.* Nitric oxide synthesis blockade increases hypertrophy and cardiac fibrosis in rats submitted to aerobic training. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 89, n. 2, p. 88-93, 2007.
64. TAYLOR, R. P.; OLSEN, M. E.; STARNES, J. W. Improved postischemic function following acute exercise is not mediated by nitric oxide synthase in the rat heart. **American Journal of Physiology: heart and circulatory physiology**, Bethesda, MD, v. 292, n. 1, p. H601-H607, 2007.
65. BENJAMIN, I. J.; MCMILLAN, D. R. Stress (heat shock) proteins: molecular chaperones in cardiovascular biology and disease. **Circulation Research**, Baltimore, v. 83, n. 2, p. 117-132, 1998.

66. DUNCKER, D. J.; BACHE, R. J. Regulation of coronary blood flow during exercise. **Physiological Reviews**, Bethesda, MD, v. 88, n. 3, p. 1009-1086, 2008.
67. KIANG, J. G.; TSOKOS, G. C. Heat shock protein 70 kDa: molecular biology, biochemistry, and physiology. **Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 80, n. 2, p. 183-201, 1998.
68. SNOECKX, L. H. E. H. *et al.* Heat shock proteins and cardiovascular pathophysiology. **Physiological Reviews**, Bethesda, MD, v. 81, n. 4, p. 1461-1497, 2001.
69. LATCHMAN, D. S. Heat shock proteins and cardiac protection. **Cardiovascular Research**, London, v. 51, n. 4, p. 637-646, 2001.
70. WAARD, M. C. *et al.* Detrimental effect of combined exercise training and eNOS overexpression on cardiac function after myocardial infarction. **American Journal of Physiology: heart and circulatory physiology**, Bethesda, MD, v. 296, n. 5, p. H1513-H1523, 2009.
71. LUNZ, W. *et al.* Anabolic steroid- and exercise-induced cardiac stress protein (HSP72) in the rat. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 39, n. 7, p. 889-893, 2006.
72. RAMCHANDRA, R.; BARRETT, C. J.; MALPAS, S. C. Chronic blockade of nitric oxide does not produce hypertension in baroreceptor denervated rabbits. **Hypertension**, Hagerstown, v. 42, n. 5, p. 974-977, 2003.
73. VILA-PETROFF, M. G. *et al.* Activation of distinct cAMP-dependent and cGMP-dependent pathways by nitric oxide in cardiac myocytes. **Circulation Research**, Baltimore, v. 84, n. 9, p. 1020-1031, 1999.

Capítulo 5

Creatina: metabolismo, funções biológicas e efeitos da suplementação no desempenho esportivo

Lucas Guimarães Ferreira

Wellington Lunz

Rodrigo Luiz Vancini

Ana Paula Lima Leopoldo

André Soares Leopoldo

Marcelo Larciprete Leal

Introdução

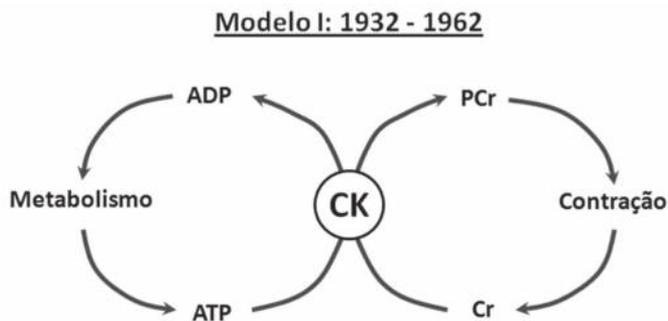
A contração muscular é reconhecida há muito tempo como um processo que depende da energia derivada de reações químicas na célula. Fletcher e Hopkins, em 1907, verificaram o aumento dos níveis de lactato no músculo esquelético à medida que este era estimulado até a fadiga.¹ Posteriormente, demonstrou-se que o lactato era proveniente do glicogênio muscular, que fornece a energia necessária para o trabalho contrátil. Entretanto, foi a partir da descoberta das moléculas de fosfocreatina, em 1927, e da molécula de adenosina trifosfato (ATP), em 1930, que o entendimento acerca dos

sistemas energéticos foi se consolidando. Neste capítulo iremos traçar uma descrição cronológica das descobertas científicas referentes ao sistema da fosfocreatina de forma que o leitor compreenda como o conhecimento que temos atualmente se construiu. Abordaremos ainda aspectos importantes do metabolismo da creatina e discutiremos os efeitos de sua suplementação sobre a função da musculatura esquelética.

Funções da fosfocreatina na musculatura esquelética e cardíaca

Em 1927, a fosfocreatina (PCr) foi identificada como constituinte do tecido muscular por dois grupos de pesquisadores independentes.^{2,3} Posteriormente, Lippmann e Meyerhof demonstraram que a hidrólise da PCr ocorre durante a contração muscular, havendo a liberação de creatina livre (Cr).¹ Naquele momento, atribuiu-se à PCr o papel de molécula capaz de prover energia química para a contração. Ao ATP, descoberto pouco tempo depois, foi atribuída a função de regenerar a PCr, através da doação de um grupamento fosfato, via ação da enzima creatina quinase (CK) (Figura 1).

Figura 1 – Modelo atribuído ao sistema CK/PCr de 1932 a 1962

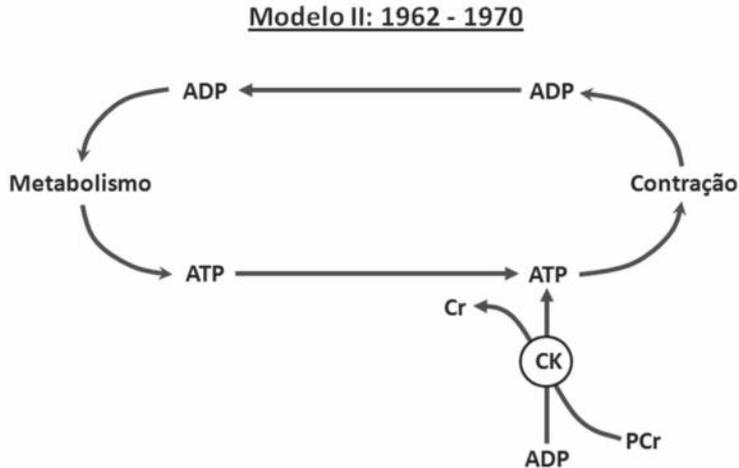


Fonte: Adaptado de Neubauer.⁴

Em 1962, Cain e Davies, ao inibirem a CK com fluorodinitrobenzeno, verificaram que os níveis de PCr e Cr permaneciam constantes, enquanto os de ATP diminuía rapidamente até que as contrações musculares não ocorriam mais.⁵ Além disso, foi demonstrado que a actomiosina só era capaz de se contrair com a adição de ATP.⁶ Esses achados levaram à constatação de que o ATP era o elemento essencial

para o processo contrátil, mas que a sua ressíntese estava vinculada à síntese de PCr, que passou a ser considerada um tampão, cuja principal função seria a de regenerar o ATP (Figura 2).

Figura 2 – Modelo atribuído ao sistema CK/PCr de 1962 a 1970

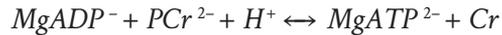


Fonte: Adaptado de Neubauer.⁴

A chamada carga energética celular, proposta por Atkinson, serve como um indicador do estado energético da célula, e é influenciada pelos níveis de nucleotídeos de adenina.⁷ Uma vez que a razão entre as concentrações locais de ATP, adenosina difosfato (ADP) e adenosina monofosfato (AMP) é regulador-chave de muitos processos metabólicos celulares,⁸ o simples aumento das concentrações intracelulares de ATP para a estocagem de energia não é uma estratégia eficiente, sendo necessários mecanismos capazes de regenerar o ATP, tornando-o disponível nos sítios utilizadores de energia na célula. Assim, estabeleceu-se a primeira e mais conhecida função da fosfocreatina: *promover a rápida ressíntese de ATP*, quando a taxa de utilização deste excede a capacidade de sua geração por outras vias metabólicas. Entre os sistemas energéticos, a hidrólise da PCr é responsável pela maior taxa de geração de ATP ($30 \mu\text{mol}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$), uma taxa muito superior à gerada através da respiração mitocondrial ($2,5 \mu\text{mol}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$).⁹ Essa função é especialmente verificável em fibras de

contração rápida (tipo II, glicolíticas), no início da atividade contrátil em ritmo estável (*steady state*) ou durante contrações intensas.

A reação da CK, no sentido de utilização de PCr e geração de ATP, utiliza, além do ADP, o próton H⁺, como se verifica na equação seguinte:⁹



Em contrapartida, a hidrólise do ATP gera prótons H⁺. Dessa forma, no início das contrações intensas, quando a hidrólise do ATP é mais acentuada, o acoplamento entre as reações das ATPases e da CK pode prevenir a acidificação intracelular. Essa segunda função do sistema CK/PCr, de *tamponar prótons H⁺*, parece de fundamental importância especialmente no início do exercício intenso, antes de as reações da glicogenólise serem ativadas.⁹

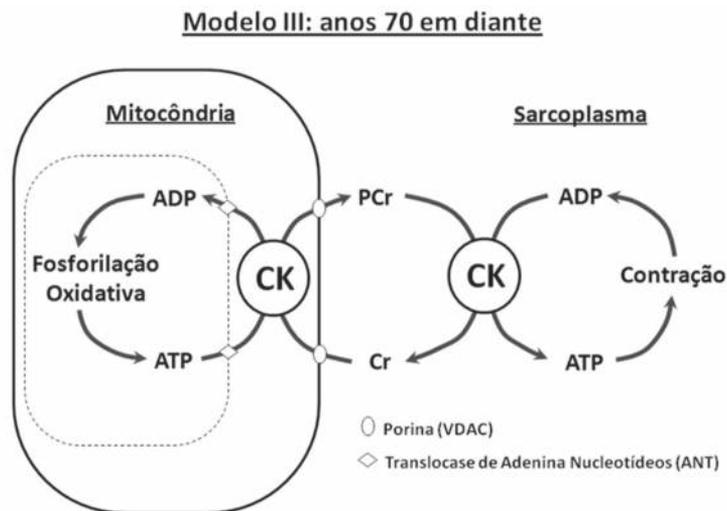
Quando Cain e Davies publicaram seu estudo,⁵ acreditava-se na teoria da distribuição homogênea do ATP no citoplasma, alcançando todos os sítios de utilização por rápida difusão. À PCr restava a função de armazenamento energético ou tampão temporal de energia. Na década de 70 surgiram, então, novas evidências sugerindo outras funções para este metabólito. Demonstrou-se que, no músculo esquelético, após cerca de um minuto da indução de isquemia, ocorria interrupção da contração muscular, apesar de os níveis intracelulares de ATP se apresentarem diminuídos em somente cerca de 10 %. Ainda foi observado que nessa condição a PCr apresentou-se quase que completamente exaurida.¹⁰ Estudos posteriores demonstraram que, no músculo cardíaco submetido à hipóxia ou tratamento com deoxiglicose, apesar da depleção de aproximadamente 70 % do ATP citoplasmático, não foi verificado prejuízo significativo da função contrátil.¹¹⁻¹³ Esses dados sugerem que o ATP intracelular não está homogêneamente distribuído pelo citoplasma ou é capaz de se difundir de forma rápida e eficiente.

Já havia sido descrito, naquele momento, a presença de quatro diferentes isoformas de CK com localizações subcelulares distintas: as isoformas CK-M e CK-B (de *muscle* e *brain*, de acordo com os tecidos em que foram identificadas pela primeira vez) e duas mitocondriais (CKmit sarcomérica, encontrada no músculo, e CKmit ubíqua, no restante dos tecidos). *In vivo*, as isoformas citosólicas se combinam em dímeros, formando a CK-BB, CK-MB e CK-MM, esta última predominante

no músculo esquelético.¹⁴ Esses achados, somados aos primeiros experimentos que demonstraram que o suprimento com Cr promovia um estímulo à respiração mitocondrial, mostraram que o compartimento mitocondrial e o citoplasmático eram interconectados por um sistema organizado de transferência de energia, constituído de diferentes isoformas da CK. Assim, fundaram-se as bases da chamada teoria da “lançadeira de fosfocreatina”.

Nesse modelo, o fosfato de alta energia é transferido do ATP formado no processo de fosforilação oxidativa na mitocôndria (sítio de produção de ATP) para a Cr, via CK mitocondrial (CKmit), gerando PCr e ADP. A PCr se difunde para o citoplasma, onde, via ação das isoformas citosólicas de CK (CK-BB, CK-MB e CK-MM), gera ATP e Cr. O ATP é então utilizado pelas ATPases citosólicas (sítios de utilização de ATP), enquanto a Cr retorna para o interior da mitocôndria. A membrana mitocondrial tem uma permeabilidade muito maior à Cr que aos nucleotídeos de adenina, além de ela estar presente em níveis mais altos no meio intracelular. O sistema de “lançadeira” permite à fosfocreatina desempenhar outra função: *participar da transferência do fosfato de alta energia, presente no ATP, da mitocôndria para o citosol* (Figura 3).^{1,9}

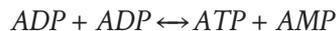
Figura 3 – Modelo atribuído ao sistema CK/PCr a partir dos anos 1970



Fonte: Adaptado de Neubauer.⁴

A atividade contrátil envolve dois eventos principais: modificações iônicas, especialmente nas concentrações intracelulares de cálcio, e ativação da miosina ATPase. Esses eventos formam um sistema de transdução químico-mecânica, que leva ao processo de excitação-contração, em que a despolarização da membrana desencadeia o influxo de cálcio. Assim, mais cálcio é liberado do retículo sarcoplasmático, levando à ativação da miosina ATPase e desencadeando o processo de contração muscular. O processo de relaxamento necessita da ativação de Ca^{2+} ATPases do retículo sarcoplasmático, que resulta no bombeamento desse íon para o interior do retículo e na restauração dos níveis basais de cálcio intracelular. Desta forma, as principais reações químicas que utilizam ATP, nos músculos esquelético e cardíaco, estão associadas ao acoplamento excitação-contração: a miosina ATPase nas miofibrilas, a Ca^{2+} ATPase no retículo sarcoplasmático e a Na^+/K^+ ATPase no sarcolema. Foi demonstrado que a CK se encontra nesses sítios, acoplada funcionalmente a essas ATPases.⁹ Assim, a localização das isoformas da CK é de fundamental importância para que o sistema funcione de forma adequada, ou seja, para que o ATP produzido na mitocôndria seja efetivamente utilizado pelas ATPases citosólicas.

Quando ADP se acumula na célula como resultado do aumento da taxa de hidrólise do ATP, ocorre a ativação da enzima adenilato quinase (AK), que catalisa a reação de formação de ATP e AMP a partir de duas moléculas de ADP, conforme está demonstrado na equação seguinte:



O AMP pode ser convertido em inosina monofosfato (IMP) e amônia e, posteriormente, inosina e adenosina, às quais o sarcolema apresenta grande permeabilidade. Uma vez que a CK recicla o ATP a partir do ADP, ela evita que este se acumule na célula e, em última instância, *impede a perda de nucleotídeos de adenina da célula*, mantendo, assim, o *pool* intracelular desses compostos.^{1,9} Além disso, através da ação da CKmit, mantém níveis adequados de ADP no interior da mitocôndria, possibilitando que este possa *atuar de forma importante na regulação da respiração mitocondrial*. De forma contrária, através da ação das CK citosólicas, *a inativação das ATPases por níveis elevados de ADP livre é impedida*, uma vez que este é convertido em ATP a partir da PCr.⁹

Quadro 1 – Funções do sistema fosfocreatina/creatina quinase

-
- a. promover a rápida ressíntese de ATP (função temporal de energia);

 - b. impedir o acúmulo de prótons H⁺ no citoplasma;

 - c. participar da transferência do fosfato de alta energia, presente no ATP, da mitocôndria para o citosol;

 - d. prevenir a perda de adenina nucleotídeos da célula;

 - e. regular os níveis locais de ADP de forma a estimular a respiração mitocondrial (produção de ATP);

 - f. prevenir a inativação das ATPases nos sítios de utilização de ATP.
-

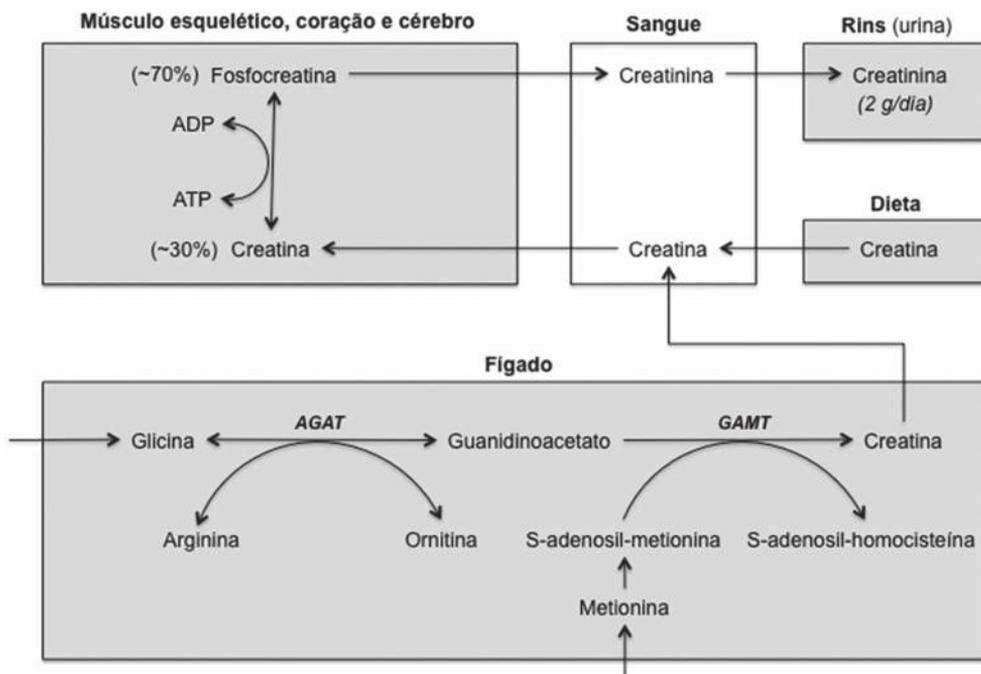
Fonte: Elaboração dos autores.

Metabolismo da creatina

A Cr é um composto que contém carbono, hidrogênio e nitrogênio, sintetizado nos rins, pâncreas e fígado (neste último principalmente) a partir de três aminoácidos: glicina, arginina e metionina.¹⁵ Sua biossíntese envolve a ação de duas enzimas, a arginina:glicina amidinotransferase (AGAT) e a guanidinoacetato metiltransferase (GAMT).

Diariamente, aproximadamente dois gramas de Cr são convertidos, através de reação não enzimática, em creatinina, que atravessa livremente a membrana celular e posteriormente é excretada pelos rins.^{16,17} A reposição dos estoques se dá tanto por síntese endógena quanto pela ingestão na dieta onívora típica. Os estoques intracelulares de Cr total são de cerca de 120-125 mmol/kg de peso seco, resultando em cerca de 120 gramas para um indivíduo de 70 quilos. Noventa e cinco por cento desse estoque é encontrado no músculo esquelético.¹⁵ Um resumo do metabolismo da creatina está ilustrado na Figura 4.

Figura 4 – Metabolismo da creatina



*AGAT: arginina:glicina acil transferase;
GAMT: guanidinoacetato metil transferase.*

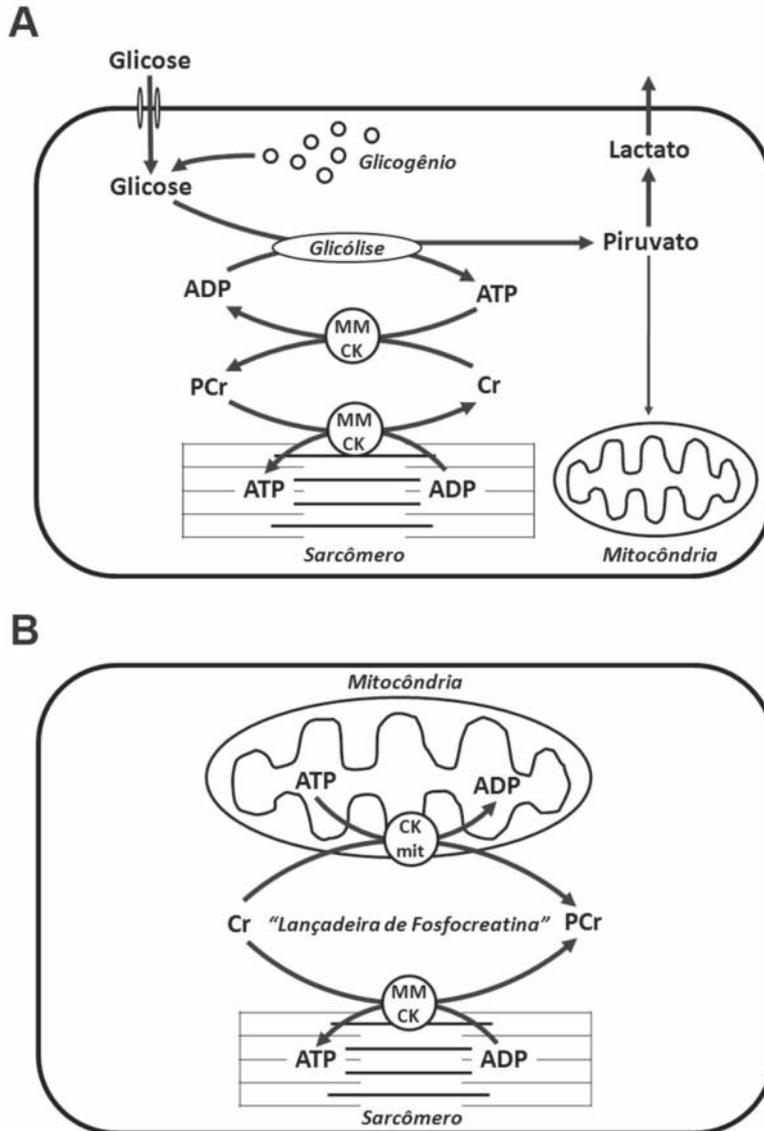
Fonte: Adaptado de Walker.¹⁸

Harris, Hultman e Nordesjö mensuraram as concentrações de Cr e PCr no músculo quadríceps de adultos saudáveis e verificaram que, dos estoques totais de Cr, aproximadamente 40 % encontram-se na forma livre e 60 % na forma de PCr (49,0 mmol.kg⁻¹ e 75,5 mmol.kg⁻¹, respectivamente).¹⁹ Posteriormente, Tesch, Thorsson e Fujitsuka demonstraram que os níveis de fosfocreatina de repouso nas fibras tipo II eram superiores às encontradas nas fibras tipo I (82,7 mmol.kg⁻¹ e 73,1 mmol.kg⁻¹, respectivamente).²⁰ Além disso, após trinta segundos de exercício máximo, verificaram que os níveis de Cr nas fibras tipo II se encontravam significativamente menores que nas do tipo I, confirmando a maior dependência desse sistema em relação a fibras glicolíticas e exercício de alta intensidade.

Já o músculo cardíaco manifesta menor atividade total da CK e menores níveis de PCr que os músculos esqueléticos, entretanto apresenta alta estabilidade metabólica, com pouquíssimas variações nos níveis de ATP e PCr, mesmo durante trabalho intenso do miocárdio. De forma contrária, os músculos glicolíticos atingem maiores valores de atividade total da CK (300 a 700 % mais que a verificada no miocárdio) e níveis de PCr (> 300 a 400 %), apesar de menor estabilidade metabólica, apresentando rápida diminuição dos níveis de PCr durante o exercício intenso, o que causa um prejuízo notável na *performance*.^{21,22} Músculos oxidativos, como o sóleo, apresentam níveis intermediários no que diz respeito a esses fatores.²³

Essas diferenças ocorrem devido à organização estrutural e funcional distinta nos diferentes tipos de músculos. Enquanto músculos com predominância de fibras glicolíticas têm poucas mitocôndrias (apenas cerca de 2 % do volume celular), atividade quase nula da isoforma mitocondrial da CK (CKmit) e alta atividade da CK citosólica, em especial da isoforma CK MM, o miocárdio tem alta densidade mitocondrial (30 a 40 % do volume celular)²⁴ e alta atividade da CKmit (cerca de 40 % da atividade total da CK),²³ que está acoplada funcionalmente à translocase de adenina nucleotídeos (ANT). No miocárdio e, em algum grau significativo, em músculos esqueléticos de predominância oxidativa, as mitocôndrias se organizam em complexos funcionais com o retículo sarcoplasmático e os sarcômeros, nas chamadas unidades energéticas intracelulares [*intracellular energetic units*] (ICEUs).^{23,25} Nesses complexos, a comunicação entre o sítio produtor de ATP – mitocôndria – e os sítios que o utilizam, no citosol, é feita através de sistemas de transferência de energia, como o sistema de “lançadeira de fosfocreatina”, citado anteriormente. Trata-se de um sistema funcional de organização espacial que confere uma alta eficiência metabólica, simplesmente colocando “a enzima certa no local certo”.²³ A Figura 5 ilustra as funções principais que desempenham a CK e a PCr nos diferentes tipos de fibras musculares.

Figura 5 – Representação esquemática das principais funções do sistema CK/PCr nos diferentes tipos de fibras musculares



(A) fibras glicolíticas;
 (B) fibras oxidativas e miocárdio.

Fonte: Adaptado de Sacks.²³

Nas fibras glicolíticas (A), onde a principal via de geração de ATP é a glicolítica, a CK encontra-se acoplada funcionalmente à glicólise. A alta expressão da CK-MM, sua localização na linha M do sarcômero, a baixa expressão da CKmit e o alto conteúdo de PCr apontam para uma função primária de tampão temporal de energia nesses tipos de fibras musculares.⁹ Em contrapartida, nas fibras oxidativas e, em especial, no miocárdio (B), onde o ATP é gerado primariamente pela via oxidativa, há uma alta expressão da CKmit, que é funcionalmente acoplada à geração de ATP mitocondrial. Nessas fibras, a função principal seria a de tampão espacial de energia.^{9,23}

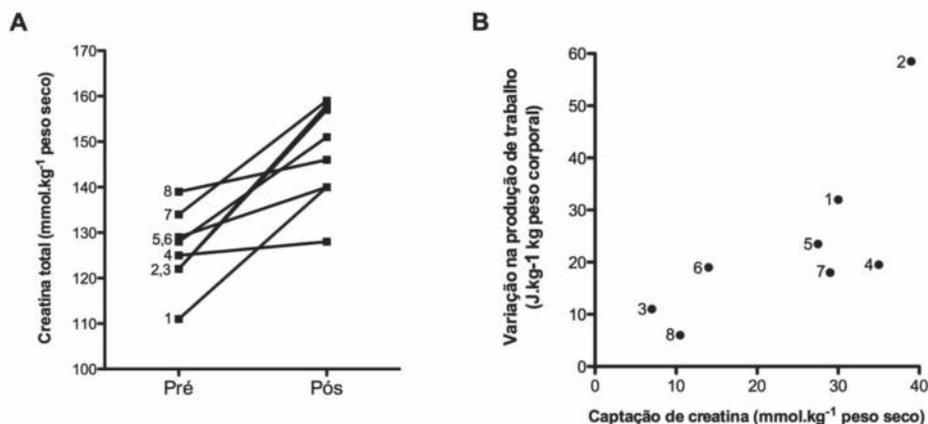
Efeitos da suplementação de creatina sobre a função contrátil e o desempenho esportivo

Exercícios de alta intensidade e curta duração dependem em grande parte do sistema da PCr para a geração de ATP.^{16,26} Sua bem conhecida função de tampão energético temporal estimulou o desenvolvimento de estudos que avaliassem os efeitos da suplementação de Cr sobre o conteúdo intramuscular desse metabólito e o consequente impacto sobre o desempenho nesse tipo de atividade física. De fato, conforme citado anteriormente, a suplementação oral de Cr é eficaz em promover um aumento intramuscular de Cr total (Cr livre e PCr) de cerca de 20 %.²⁷ Os primeiros estudos utilizaram atividade de alta intensidade em cicloergômetro por dez a trinta segundos e demonstraram a melhora da potência desenvolvida.²⁸⁻³⁰

Posteriormente, Volek e outros submeteram dezenove indivíduos saudáveis, de forma randomizada, a um protocolo de treinamento de força por doze semanas com ou sem a suplementação de Cr.³¹ O grupo suplementado apresentou maiores aumentos de força em membros superiores (24 % vs 16 %) e inferiores (32 % vs 24 %). Além disso, a suplementação de Cr promoveu maiores aumentos na área de secção transversa em todos os tipos de fibras musculares (I, IIa e IIab). Outros estudos corroboraram esses achados, indicando que a suplementação de Cr seria uma estratégia favorável para maximizar os ganhos de força e hipertrofia musculares em resposta ao treinamento.³²⁻³⁹ Em contrapartida, outros estudos falharam em demonstrar efeitos ergogênicos da suplementação de Cr em humanos.⁴⁰⁻⁴⁷

Foi demonstrado que a suplementação com creatina monohidratada proporciona uma melhoria significativa em atividades de alta intensidade, ao aumentar os níveis intramusculares de Cr total (TCr) para cerca de 145 a 160 mmol/kg de peso seco,⁴⁸ bem como proporcionar um aumento da ressíntese de PCr durante a recuperação.²⁶ A melhoria do desempenho é diretamente proporcional ao aumento dos níveis intramusculares de Cr, ou seja, quanto maior a diferença pré/pós-suplementação, melhor o desempenho através desse sistema,⁴⁸ conforme ilustrado na Figura 6.

Figura 6 – Efeito da suplementação de creatina sobre seus níveis intramusculares e realização de trabalho muscular



(A) níveis de creatina total intramuscular antes e após cinco dias de suplementação (20 g/dia) em oito indivíduos;

(B) correlação positiva ($r = 0,71$; $P < 0,05$) entre o aumento dos estoques intramusculares de creatina e a melhoria no desempenho dos mesmos oito indivíduos.

Fonte: Adaptado de Greenhaff e outros.⁴⁸

Isso explica o fato de indivíduos vegetarianos, que não consomem Cr na dieta, apresentarem maior efeito ergogênico em resposta à suplementação.^{49,50} Além da utilização no meio esportivo, com vistas à melhoria do desempenho, a suplementação de Cr tem se mostrado com grande relevância clínica, auxiliando o tratamento de doenças como artrite, insuficiência cardíaca congestiva, distrofia muscular (síndrome muscular de Duchenne), doença de McArdle, doenças mitocondriais e doenças neurológicas.¹⁵

Além de seus possíveis efeitos sobre a função contrátil, a suplementação de Cr pode oferecer outros efeitos terapêuticos para o tratamento de distúrbios neuromusculares, neurológicos e metabólicos, entre eles: aumento da ativação de células satélites,⁵¹ aumento da expressão do transportador de glicose GLUT-4,^{27,52} aumento da expressão do fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I).⁵³ São relatados ainda efeitos antioxidante⁵⁴⁻⁵⁷ e neuroprotetor da suplementação de Cr.⁵⁸

Suplementação de creatina e metabolismo proteico muscular

Em humanos, ganhos no desempenho em exercícios de força e potência, bem como ganho de massa muscular, têm sido atribuídos à suplementação de Cr.^{31,35,38,59,60} Buscou-se então avaliar os mecanismos celulares pelos quais essa suplementação influenciaria no aumento da síntese proteica e hipertrofia muscular. Ingwall, já na década de 1970, demonstrou o efeito da Cr na síntese proteica muscular. Células dos músculos esquelético e cardíaco, quando incubadas com creatina, apresentaram maior incorporação de leucina marcada à cadeia pesada da miosina (MHC). Além disso, o conteúdo proteico total mostrou-se elevado, após dois a quatro dias de incubação com cinco milimols de Cr.^{61,62} Posteriormente, Vierck e outros mostraram que a fusão de células satélites miogênicas é aumentada quando creatina é adicionada ao meio durante a fase de diferenciação.⁶³ Mais estudos são necessários para determinar a importância da creatina sobre o metabolismo proteico muscular e função das células satélites em condições *in vivo*.

Louis e outros incubaram células musculares C₂C₁₂ com Cr e verificaram um aumento da expressão do mRNA do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-I) a partir de 24 horas, alcançando um aumento de 3,7 vezes após 72 horas.⁶⁴ Houve ainda hipertrofia das fibras musculares, evidenciada pelo aumento do diâmetro das fibras em cerca de 40 % e aumento no conteúdo proteico total nos miofibrilos. Além do IGF-I, fatores de regulação da miogênese (MRFs: MyoD, Myf-5, MRF-4 e miogenina) tiveram sua expressão aumentada, o que já havia sido demonstrado em outros estudos.^{65,66} Deldicque e outros, utilizando células C₂C₁₂, verificaram aumento da diferenciação, com maior incorporação de metionina marcada em proteínas sarcoplasmáticas (+ 20 %) e miofibrilares (+ 50 %) quando incubadas com cinco milimols de creatina.⁶⁷ Também a expressão de MHC-II, troponina T e titina

mostraram-se significativamente aumentadas. A Cr causou aumento aproximado da fosforilação das proteínas: Akt de 60 %, GSK-3 de 70 %, p70s6k de 50 % e p38 de 50 %. O aumento da expressão do complexo principal de histocompatibilidade classe II (MHC-II) não foi abolido quando se utilizou um inibidor do receptor de IGF-I, indicando que a ação da Cr não ocorre exclusivamente via aumento de IGF-I. Essas proteínas estão envolvidas no processo de síntese proteica e, conseqüentemente, da hipertrofia muscular. Deldicque, entretanto, não conseguiu reproduzir esses resultados em experimento *in vivo* com humanos.⁶⁸

Em humanos, a suplementação com Cr monohidratada também foi capaz de regular as concentrações de IGF-I. A suplementação resultou num aumento do mRNA de IGF-I muscular em repouso, apesar de, após uma sessão de exercício, a expressão mostrar-se elevada igualmente nos grupos suplementado e placebo.⁵³ Já Burke e outros verificaram que o exercício, independentemente da suplementação, foi eficaz em elevar o conteúdo de IGF-I muscular (+ 54 %), com aumento significativamente maior no conteúdo deste hormônio no grupo suplementado (+ 67 %).⁶⁹

A suplementação de Cr também pode ser eficaz em atenuar a atrofia muscular. Por exemplo, Menezes e outros administraram creatina monohidratada, dexametasona, ou ambos, a ratos adultos.⁷⁰ O tratamento com dexametasona ocasionou atrofia de fibras musculares do tipo I, IIa e IIb, bem como um declínio no desempenho em exercício em esteira. A suplementação com Cr atenuou a perda de massa muscular e do desempenho no exercício, provocada pela dexametasona. Também em um protocolo de atrofia muscular induzida por imobilização em ratos, a suplementação foi capaz de reduzir a perda de massa muscular de forma significativa.⁷¹ Entretanto, na literatura não se encontram dados referentes à ação da creatina sobre a atividade dos diferentes sistemas proteolíticos, e os dados referentes a seus efeitos sobre as vias de sinalização que levam ao aumento da síntese proteica ainda são escassos.

Creatina e estresse oxidativo

Além de sua utilização no meio desportivo, a suplementação de Cr tem se mostrado uma estratégia benéfica no tratamento de algumas doenças crônicas, como artrite, insuficiência cardíaca, distrofia muscular, doença de McArdle, doenças mitocondriais e distúrbios neurológicos.^{15,72} A maior parte dessas doenças envolve um aumento do

conteúdo de espécies reativas de oxigênio (EROs), como ânion superóxido, hidróxido de hidrogênio e radical hidroxil.

A produção de EROs exerce importantes funções no controle do metabolismo celular, por exemplo, promove adaptações favoráveis sobre o metabolismo lipídico e glicolítico em resposta ao treinamento físico.⁷³⁻⁷⁵ Entretanto, o conteúdo elevado e constante de EROs no músculo esquelético é tóxico, infligindo dano celular e prejuízo no processo regenerativo.^{76,77} Dessa forma, o controle adequado da produção e inativação de EROs é fundamental.

Matthews e outros demonstraram pela primeira vez que a suplementação com Cr atenua a geração de radical hidroxil e peroxinitrito em ratos submetidos à administração crônica de ácido nitropropiónico, um modelo animal de doença de Huntington.⁵⁴ Curiosamente, quando o N-acetil-cisteína (NAC), um potente antioxidante, foi utilizado nesse modelo, os resultados foram similares.⁷⁸

Lawler e outros utilizaram um sistema *cell-free* para demonstrar uma possível ação *scavenger* da Cr em diversas espécies reativas.⁵⁵ Os autores sugeriram que a ação antioxidante da creatina poderia ser responsável por parte dos efeitos ergogênicos de sua suplementação em atletas, como redução da fadiga muscular. Posteriormente, Sestili e outros utilizaram diferentes linhagens celulares, todas expressando o transportador de Cr, tratando-as com diferentes agentes geradores de espécies reativas (H_2O_2 , tert-butil-hidroperóxido [-tBOOH] e peroxidonitrito).⁵⁶ Tais agentes promoveram citotoxicidade de moderada a severa. A pré-incubação com diferentes concentrações de Cr (0,1 a 10 mM) exerceu uma ação citoprotetora moderada, porém significativa, de forma dose-dependente. Efeitos antioxidantes da suplementação de creatina na musculatura esquelética em condições *in vivo*, entretanto, ainda não haviam sido demonstradas. Dessa forma, nosso laboratório buscou avaliar o efeito da suplementação de Cr sobre o conteúdo de EROs na musculatura esquelética. O trabalho demonstrou que os músculos dos animais suplementados apresentaram conteúdo significativamente reduzido de H_2O_2 , efeito este que não parece depender de modulação na expressão ou atividade das enzimas antioxidantes, e sim de uma ação direta da Cr sobre as EROs.⁵⁷

Em humanos, a infusão de 150 miligramas de N-acetil-cisteína (NAC) promoveu uma atenuação da fadiga em um protocolo (30 min) de estimulação elétrica de baixa frequência (10 Hz) do músculo tibial anterior.⁷⁹ Por sua vez, McKenna e outros

observaram que a infusão de NAC atenuou o declínio da atividade da enzima $\text{Na}^+/\text{-K}^+$ ATPase durante 45 minutos de exercício em cicloergômetro a 70 % do volume de oxigênio máximo (VO_2 máx), além de promover uma atenuação dos níveis plasmáticos de potássio.⁸⁰ Também durante atividade com predominância do metabolismo anaeróbio – *sprints* intermitentes em alta intensidade –, a administração de NAC promoveu uma atenuação da fadiga.⁸¹

As EROs parecem resultar na redução da atividade da cálcio ATPase do retículo sarcoplasmático (SERCA), atenuando, assim, a recaptação de cálcio.⁸² Outras proteínas relacionadas com o metabolismo de Ca^+ na musculatura esquelética também podem estar envolvidas, como o canal de rianodina.⁸² E, ainda, EROs parecem exercer efeito direto sobre a estrutura e função dos miofilamentos.⁸³ Essas modificações contribuiriam para a redução da força quando os níveis de EROs estão aumentados. Assim, além das alterações metabólicas e/ou hormonais promovidas pela suplementação de creatina,^{35,48,49,53,67,68,84} é possível que sua ação antioxidante contribua para a redução da fadiga durante contrações musculares intensas.⁵⁷

Conclusões

Próximo de completar nove décadas, o descobrimento da creatina e do sistema fosfocreatina preencheu importantes lacunas até então existentes no entendimento do metabolismo energético celular. No decorrer desse tempo, alguns modelos foram propostos e o modelo da “lançadeira de fosfocreatina” prevalece até o momento atual. Com o avanço do conhecimento científico e a introdução da creatina como estratégia de suplementação, outras funções foram identificadas: o tamponamento de prótons H^+ ; o controle sobre a expressão de genes envolvidos com a hipertrofia muscular; e seu potencial antioxidante, que, além de estar supostamente envolvido com o retardo da fadiga durante o exercício, tem auxiliado no tratamento de algumas doenças crônicas.

Embora a creatina tenha um evidente e bem descrito efeito ergogênico sobre o metabolismo energético muscular de seres humanos em atividade, seus mecanismos secundários de atuação precisam ser mais estudados a fim de elucidar sua real contribuição para as adaptações musculares ao exercício.

Referências

1. BESSMAN, S. P.; GEIGER, P. J. Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle. **Science**, Washington, DC, v. 211, n. 4481, p. 448-452, 1981.
2. EGGLETON, P.; EGGLETON, G. P. The inorganic phosphate and a labile form of organic phosphate in the gastrocnemius of the frog. **The Biochemical Journal**, London, v. 21, n. 1, p. 190-195, 1927.
3. FISKE, C. H.; SUBBAROW, Y. The nature of the “inorganic phosphate” in voluntary muscle. **Science**, Washington, DC, v. 65, p. 401-403, 1927.
4. NEUBAUER, S. Influence of left ventricular pressures and heart rate on myocardial high-energy phosphate metabolism. **Basic Research in Cardiology**, Darmstadt, v. 93, suppl. 1, p. 102-107, 1998.
5. CAIN, D. F.; DAVIES, R. E. Breakdown of adenosine triphosphate during a single contraction of working muscle. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, San Diego, CA, v. 8, p. 361-366, 1962.
6. ENGELHARDT, W. A.; LJUBIMOVA, M. N. Myosine and adenosinetriphosphatase. **Nature**, London, v. 144, p. 668-669, 1939.
7. ATKINSON, D. E. **Cellular energy metabolism and its regulation**. New York: Academic Press, 1977.
8. HARDIE, D. G. AMPK: a key regulator of energy balance in the single cell and the whole organism. **International Journal of Obesity**, London, v. 32, suppl. 4, p. S7-S12, 2008.
9. WALLIMANN, T. *et al.* Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the “phosphocreatine circuit” for cellular energy homeostasis. **The Biochemical Journal**, London, v. 281, pt. 1, p. 21-40, 1992.
10. GUDBJARNASON, S.; MATHES, P.; RAVENS, K. G. Functional compartmentation of ATP and creatine phosphate in heart muscle. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, London, v. 1, n. 3, p. 325-339, 1970.
11. HOERTER, J. A. *et al.* Sustained function of normoxic hearts depleted in ATP and phosphocreatine: a ³¹P-NMR study. **American Journal of Physiology: cell physiology**, v. 255, n. 2, pt. 1, p. C192-C201, 1988.

12. KUPRIYANOV, V. V. *et al.* Dissociation of adenosine triphosphate levels and contractile function in isovolumic hearts perfused with 2-deoxyglucose. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, London, v. 19, n. 8, p. 729-740, 1987.
13. NEELY, J. R.; GROTYOHANN, L. W. Role of glycolytic products in damage to ischemic myocardium. Dissociation of adenosine triphosphate levels and recovery of function of reperfused ischemic hearts. **Circulation Research**, v. 55, n. 6, p. 816-824, 1984.
14. JACOBS, H.; HELDT, H. W.; KLINGENBERG, M. High activity of creatine kinase in mitochondria from muscle and brain and evidence for a separate mitochondrial isoenzyme of creatine kinase. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, San Diego, CA, v. 16, n. 6, p. 516-521, 1964.
15. PERSKY, A. M.; BRAZEAU, G. A.; HOCHHAUS, G. Pharmacokinetics of the dietary supplement creatine. **Clinical Pharmacokinetics**, [s. l.], v. 42, n. 6, p. 557-574, 2003.
16. GREENHAFF, P. L. The nutritional biochemistry of creatine. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, New York, v. 8, p. 610-618, 1997.
17. WYSS, M.; KADDURAH-DAOUK, R. Creatine and creatinine metabolism. **Physiological Reviews**, Bethesda, MD, v. 80, n. 3, p. 1107-1213, 2000.
18. WALKER, J. B. Creatine: biosynthesis, regulation, and function. **Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology**, New York, v. 50, p. 177-242, 1979.
19. HARRIS, R. C.; HULTMAN, E.; NORDESJÖ, L. O. Glycogen, glycolytic intermediates and high-energy phosphates determined in biopsy samples of musculus quadriceps femoris of man at rest. Methods and variance of values. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, Oslo, v. 33, n. 2, p. 109-120, 1974.
20. TESCH, P. A.; THORSSON, A.; FUJITSUKA, N. Creatine phosphate in fiber types of skeletal muscle before and after exhaustive exercise. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 66, n. 4, p. 1756-1759, 1989.
21. VENTURA-CLAPIER, R. *et al.* Functional coupling of creatine kinases in muscles: species and tissue specificity. **Molecular and Cellular Biochemistry**, New York, v. 184, n. 1-2, p. 231-247, 1998.

22. KUSHMERICK, M. J.; MEYER, R. A.; BROWN, T. R. Regulation of oxygen consumption in fast- and slow-twitch muscle. **American Journal of Physiology: cell physiology**, v. 263, n. 3, pt. 1, p. C598-C606, 1992.
23. SAKS, V. A. *et al.* Functional coupling as a basic mechanism of feedback regulation of cardiac energy metabolism. **Molecular and Cellular Biochemistry**, New York, v. 256-257, n. 1-2, p. 185-199, 2004.
24. SCHAPER, J.; MEISER, E.; STÄMMLER, G. Ultrastructural morphometric analysis of myocardium from dogs, rats, hamsters, mice, and from human hearts. **Circulation Research**, Baltimore, v. 56, n. 3, p. 377-391, 1985.
25. APPAIX, F. *et al.* Possible role of cytoskeleton in intracellular arrangement and regulation of mitochondria. **Experimental Physiology**, Cambridge, v. 88, n. 1, p. 175-190, 2003.
26. WILLIAMS, M. H.; KREIDER, R. B.; BRANCH, J. D. **Creatina**. São Paulo: Manole, 2000.
27. OP'T EIJNDE, B. *et al.* Effect of oral creatine supplementation on human muscle GLUT4 protein content after immobilization. **Diabetes**, [New York], v. 50, n. 1, p. 18-23, 2001.
28. BIRCH, R.; NOBLE, D.; GREENHAFF, P. L. The influence of dietary creatine supplementation on performance during repeated bouts of maximal isokinetic cycling in man. **European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**, Berlin, v. 69, n. 3, p. 268-273, 1994.
29. CASEY, A. *et al.* Creatine ingestion favorably affects performance and muscle metabolism during maximal exercise in humans. **American Journal of Physiology: endocrinology and metabolism**, Bethesda, MD, v. 271, n. 34, p. E31-E37, 1996.
30. GREENHAFF, P. L. *et al.* Influence of oral creatine supplementation of muscle torque during repeated bouts of maximal voluntary exercise in man. **Clinical Science**, London, v. 84, n. 5, p. 565-571, 1993.
31. VOLEK, J. S. *et al.* Performance and muscle fiber adaptation to creatine supplementation and heavy resistance training. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 31, n. 8, p. 1147-1156, 1999.
32. BECQUE, M. D.; LOCHMANN, J. D.; MELROSE, D. R. Effects of oral creatine supplementation on muscular strength and body composition. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 32, n. 3, p. 654-658, 2000.

33. IZQUIERDO, M. *et al.* Effects of creatine supplementation on muscle power, endurance, and sprint performance. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 34, n. 2, p. 332-343, 2002.
34. JACOBS, I.; BLEUE, S.; GOODMAN, J. Creatine ingestion increases anaerobic capacity and maximum accumulated oxygen deficit. **Canadian Journal of Applied Physiology**, Champaign, v. 22, p. 231-243, 1997.
35. KREIDER, R. B. *et al.* Effects of creatine supplementation on body composition, strength, and sprint performance. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 30, n. 1, p. 73-82, 1998.
36. MUJIKKA, I. *et al.* Creatine supplementation does not improve sprint performance in competitive swimmers. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 28, n. 11, p. 1435-1441, 1996.
37. PEARSON, D. R. *et al.* Long-term effects of creatine monohydrate on strength and power. **Journal of Strength and Conditioning Research**, Champaign, v. 13, p. 187-192, 1999.
38. VANDENBERGHE, K. *et al.* Long-term creatine intake is beneficial to muscle performance during resistance training. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 83, n. 16, p. 2055-2063, 1997.
39. VOLEK, J. S. *et al.* Response of testosterone and cortisol concentrations to high-intensity resistance exercise following creatine supplementation. **Journal of Strength and Conditioning Research**, Champaign, v. 11, p. 182-187, 1997.
40. BIWER, C. J. *et al.* The effect of creatine on treadmill running with high-intensity intervals. **Journal of Strength and Conditioning Research**, Champaign, v. 17, n. 3, p. 439-445, 2003.
41. BURKE, L. M. *et al.* Effect of oral creatine supplementation on single-effort sprint performance in elite swimmers. **International Journal of Sport Nutrition**, Champaign, v. 6, n. 3, p. 222-233, 1996.
42. DELECLUSE, C.; DIELS, R.; GORIS, M. Effect of creatine supplementation on intermittent sprint running performance in highly trained athletes. **Journal of Strength and Conditioning Research**, Champaign, v. 17, n. 3, p. 446-454, 2003.
43. FINN, J. P. *et al.* Effect of creatine supplementation on metabolism and performance in humans during intermittent sprint cycling. **European Journal of Applied Physiology**, Berlin, v. 84, n. 3, p. 238-243, 2001.

44. FRANCAUX, M.; POORTMANS, J. R. Effects of training and creatine supplement on muscle strength and body mass. **European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**, Berlin, v. 80, n. 2, p. 165-168, 1999.
45. GILLIAM, J. D. *et al.* Effect of oral creatine supplementation on isokinetic torque production. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 32, n. 5, p. 993-996, 2000.
46. SNOW, R. J. *et al.* Effect of creatine supplementation on sprint exercise performance and muscle metabolism. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 84, p. 1667-1673, 1998.
47. WILDER, N. *et al.* The effects of low-dose creatine supplementation versus creatine loading in collegiate football players. **Journal of Athletic Training**, Dallas, TX, v. 36, p. 124-129, 2001.
48. GREENHAFF, P. L. *et al.* Effect of oral creatine supplementation on skeletal muscle phosphocreatine resynthesis. **American Journal of Physiology: endocrinology and metabolism**, Bethesda, MD, v. 266, n. 29, p. 725-730, 1994.
49. BURKE, D. G. *et al.* Effect of creatine and weight training on muscle creatine and performance in vegetarians. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 35, n. 11, p. 1946-1955, 2003.
50. LUKASZUK, J. M. *et al.* Effect of creatine supplementation and a lacto-ovo-vegetarian diet on muscle creatine concentration. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, Champaign, v. 12, n. 3, p. 336-348, 2002.
51. OLSEN, S. *et al.* Creatine supplementation augments the increase in satellite cell and myonuclei number in human skeletal muscle induced by strength training. **The Journal of Physiology**, London, v. 573, p. 525-534, 2006.
52. JU, J. S. *et al.* Creatine feeding increases GLUT4 expression in rat skeletal muscle. **American Journal of Physiology: endocrinology and metabolism**, Bethesda, MD, v. 288, n. 2, p. E347-E352, 2005.
53. DELDICQUE, L. *et al.* Increased IGF mRNA in human skeletal muscle after creatine supplementation. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 37, n. 5, p. 731-736, 2005.
54. MATTHEWS, R. T. *et al.* Neuroprotective effects of creatine and cyclocreatine in animal models of Huntington's disease. **Journal of Neuroscience**, Washington, DC, v. 18, n. 1, p. 156-163, 1998.

55. LAWLER, J. M. *et al.* Direct antioxidant properties of creatine. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, San Diego, CA, v. 290, n. 1, p. 47-52, 2002.
56. SESTILI, P. *et al.* Creatine supplementation affords cytoprotection in oxidatively injured cultured mammalian cells via direct antioxidant activity. **Free Radical Biology and Medicine**, Tarrytown, v. 40, p. 837-849, 2006.
57. GUIMARÃES-FERREIRA, L. *et al.* Short-term creatine supplementation decreases reactive oxygen species content with no changes in expression and activity of antioxidant enzymes in skeletal muscle. **European Journal of Applied Physiology**, Berlin, v. 112, n. 11, p. 3905-3911, 2012.
58. YANG, S. Y. *et al.* Combination therapy with coenzyme Q10 and creatine produces additive neuroprotective effects in models of Parkinson's and Huntington's diseases. **Journal of Neurochemistry**, Oxford, v. 109, n. 5, p. 1427-1439, 2009.
59. BALSOM, P. D. *et al.* Skeletal muscle metabolism during short duration high intensity exercise: influence of creatine supplementation. **Acta Physiologica Scandinavica**, Stockholm, v. 154, n. 3, p. 303-310, 1995.
60. GREEN, A. L. *et al.* Carbohydrate ingestion augments creatine retention during creatine feeding in humans. **Acta Physiologica Scandinavica**, Stockholm, v. 158, n. 2, p. 195-202, 1996.
61. INGWALL, J. S.; MORALES, M. F.; STOCKDALE, F. E. Creatine and the control of myosin synthesis in differentiating skeletal muscle. **Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America**, Washington, DC, v. 69, n. 8, p. 2250-2253, 1972.
62. INGWALL, J. S.; WILDENTHAL, K. Role of creatine in the regulation of cardiac protein synthesis. **The Journal of Cell Biology**, New York, v. 68, n. 1, p. 159-163, 1976.
63. VIERCK, J. L. *et al.* The effects of ergogenic compounds on myogenic satellite cells. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 35, n. 5, p. 769-776, 2003.
64. LOUIS, M. *et al.* Creatine increases IGF-I and myogenic regulatory factor mRNA in C2C12 cells. **FEBS Letters**, Amsterdam, v. 557, n. 1-3, p. 243-247, 2004.

65. HESPEL, P. *et al.* Oral creatine supplementation facilitates the rehabilitation of disuse atrophy and alters the expression of muscle myogenic factors in humans. **The Journal of Physiology**, London, v. 536, n. 2, p. 625-633, 2001.
66. WILLOUGHBY, D. S.; ROSENE, J. M. Effects of oral creatine and resistance training on myogenic regulatory factor expression. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 35, n. 6, p. 923-929, 2003.
67. DELDICQUE, L. *et al.* Creatine enhances differentiation of myogenic C2C12 cells by activating both p38 and Akt/PKB pathways. **American Journal of Physiology: cell physiology**, Bethesda, MD, v. 293, n. 4, p. C1263-C1271, 2007.
68. DELDICQUE, L. *et al.* Effects of resistance exercise with and without creatine supplementation on gene expression and cell signaling in human skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 104, n. 2, p. 371-378, 2008.
69. BURKE, D. G. *et al.* Effect of creatine supplementation and resistance-exercise training on muscle insulin-like growth factor in young adults. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, Champaign, v. 18, n. 4, p. 389-398, 2008.
70. MENEZES, L. G. *et al.* Creatine supplementation attenuates corticosteroid-induced muscle wasting and impairment of exercise performance in rats. **Journal of Applied Physiology**, v. 102, n. 2, p. 698-703, 2007.
71. AOKI, M. S. *et al.* Deleterious effects of immobilization upon rat skeletal muscle: role of creatine supplementation. **Clinical Nutrition**, Kidlington, v. 23, n. 5, p. 1176-1183, 2004.
72. TARNOPOLSKY, M. A. Creatine as a therapeutic strategy for myopathies. **Amino Acids**, Wien, v. 40, n. 5, p. 1397-407, 2011.
73. ADHIHETTY, P. J. *et al.* Plasticity of skeletal muscle mitochondria in response to contractile activity. **Experimental Physiology**, Cambridge, v. 88, n. 1, p. 99-107, 2003.
74. PINHEIRO, C. H.; VITZEL, K. F.; CURI, R. Effect of N-acetylcysteine on markers of skeletal muscle injury after fatiguing contractile activity. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, Copenhagen, v. 22, n. 1, p. 24-33, 2012.
75. SILVEIRA, L. R. *et al.* The contraction induced increase in gene expression of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma coactivator 1alpha (PGC-1alpha), mitochondrial uncoupling protein 3 (UCP3) and hexokinase II

- (HKII) in primary rat skeletal muscle cells is dependent on reactive oxygen species. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdam, v. 1763, n. 9, p. 969-976, 2006.
76. ROCHARD, P. *et al.* Mitochondrial activity is involved in the regulation of myoblast differentiation through myogenin expression and activity of myogenic factors. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, MD, v. 275, n. 4, p. 2733-2744, 2000.
77. SESTILI, P. *et al.* Creatine supplementation prevents the inhibition of myogenic differentiation in oxidatively injured C2C12 murine myoblasts. **Molecular Nutrition and Food Research**, Weinheim, v. 53, n. 9, p. 1187-1204, 2009.
78. FONTAINE, M. A. *et al.* Effect of exogenous and endogenous antioxidants on 3-nitroponic acid-induced *in vivo* oxidative stress and striatal lesions: insights into Huntington's disease. **Journal of Neurochemistry**, New York, v. 75, n. 4, p. 1709-1715, 2000.
79. REID, M. B. *et al.* N-acetylcysteine inhibits muscle fatigue in humans. **Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 94, n. 6, p. 2468-2474, 1994.
80. MCKENNA, M. J. *et al.* N-acetylcysteine attenuates the decline in muscle Na⁺, K⁺ pump activity and delays fatigue during prolonged exercise in humans. **The Journal of Physiology**, London, v. 576, n. 1, p. 279-288, 2006.
81. COBLEY, J. N. *et al.* N-Acetylcysteine's attenuation of fatigue after repeated bouts of intermittent exercise: practical implications for tournament situations. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, Champaign, v. 21, n. 6, p. 451-461, 2011.
82. ALLEN, D. G.; LÄNNERGRÉN, J.; WESTERBLAD, H. Muscle cell function during prolonged activity: cellular mechanisms of fatigue. **Experimental Physiology**, Cambridge, v. 80, n. 4, p. 497-527, 1995.
83. FERREIRA, L. F.; REID, M. B. Muscle-derived ROS and thiol regulation in muscle fatigue. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 104, n. 3, p. 853-860, 2008.
84. BASSIT, R. A. *et al.* Effect of short-term creatine supplementation on markers of skeletal muscle damage after strenuous contractile activity. **European Journal of Applied Physiology**, Berlin, v. 108, n. 5, p. 945-955, 2010.
85. YANG, S. Y. *et al.* Pretreatment with insulin-like growth factor I protects skeletal muscle cells against oxidative damage via PI3K/Akt and ERK1/2 MAPK pathways. **Laboratory Investigation**, New York, v. 90, n. 3, p. 391-401, 2010.

Capítulo 6

Exercício físico e câncer

Miguel Araujo Carneiro Júnior

Ana Paula Lima Leopoldo

Márcia Regina Holanda da Cunha

Wellington Lunz

Introdução

Câncer é o termo genérico utilizado para descrever um conjunto de doenças caracterizadas pelo crescimento desordenado de células, que podem invadir tecidos e órgãos e comprometer o funcionamento normal dessas estruturas. Também é definido como tumor maligno e neoplasia. Grande parte da taxa de incidência de câncer na população mundial poderia ser evitada por meio da adoção de medidas de saúde pública, voltadas para a aquisição de hábitos nutricionais adequados e para o combate ao tabagismo e à inatividade física. O objetivo deste capítulo é conceituar e descrever bases moleculares do câncer, dados epidemiológicos e, principalmente, a relação entre atividade física e câncer, contribuindo para a compreensão de aspectos relacionados à prevenção e ao tratamento da doença por meio da prática regular de exercícios físicos.

Nomenclaturas e definições das neoplasias

O termo neoplasia significa crescimento novo, e neoplasma é a massa tecidual que excede os tecidos normais. O termo tumor, originalmente usado para definir qualquer

crescimento causado por inflamação, tem sido usado hoje como sinônimo de neoplasma. Por sua vez, câncer é sinônimo de tumor maligno. Dessa forma, um tumor benigno não deve ser classificado como câncer.

O câncer engloba um conjunto de mais de cem doenças,¹⁻³ que surgem de um somatório de mutações ou mudanças na expressão de genes fundamentais para o ciclo celular. Essas mudanças conferem posterior vantagem para o crescimento e a malignidade do tumor.^{2,4} Embora não haja um conceito universal para o câncer, é consenso de que se trata de uma doença genética.²

O processo evolutivo do câncer é, didaticamente, subdividido em três fases: *iniciação*, *promoção* e *progressão*. A *iniciação* ocorre com a exposição de células normais a agentes carcinogênicos que provocam alterações no genoma. A *promoção* é a fase de expansão clonal das células iniciadas, geralmente associada com perda do controle do crescimento celular e, conseqüentemente, com mudanças fenotípicas e morfológicas. Por último, na fase de *progressão*, as células malignas adquirem a capacidade de invadir outros tecidos, processo conhecido como metástase.^{3,5}

Os critérios que diferenciam os tumores benignos dos malignos são fundamentados em: diferenciação e anaplasia; taxa de crescimento; invasão local; e metástase.

Diferenciação e anaplasia

Diferenciação refere-se ao grau de semelhança morfológica e funcional entre células neoplásicas e normais. Anaplasia, por sua vez, é sinônimo de perda da diferenciação.

Quanto maior a anaplasia celular, menor será a capacidade da célula em desempenhar funções semelhantes às células irmãs. Tumores benignos, geralmente, são bem diferenciados, enquanto os malignos são compostos de células indiferenciadas ou anaplásicas, marcadas por grande variação de tamanho e forma (pleomorfismo) celular e nuclear e manifestação de maior número de mitoses e figuras mitóticas bizarras.

Entre os tumores bem diferenciados e os indiferenciados encontram-se os moderadamente diferenciados ou displásicos. A displasia designa uma proliferação desordenada, mas não maligna, e ocorre principalmente em tumores epiteliais.⁵⁻⁷ Embora a displasia geralmente anteceda um tumor maligno, ela não necessariamente evolui para o câncer, podendo ser reversível.^{5,6}

Taxa de crescimento

De maneira geral, os tumores benignos crescem de forma lenta, enquanto a maioria dos cânceres cresce rapidamente. Em geral, a taxa de crescimento dos tumores está positivamente associada com seu grau de anaplasia.^{5,6}

Invasão local

Os tumores benignos permanecem em seu local de origem, geralmente contidos por um envoltório de tecido conjuntivo conhecido como cápsula, e não apresentam a capacidade de se infiltrar em tecidos ou invadi-los. Os tumores malignos, por sua vez, podem se infiltrar no tecido vizinho progressivamente, invadi-lo e destruí-lo. Depois da metástase, a invasividade é a característica mais confiável para diferenciar tumores malignos de benignos.^{5,6}

Metástase

A metástase é a capacidade de células cancerosas se espalharem para outros tecidos. A invasividade da doença permite que células cancerosas penetrem nos vasos sanguíneos e linfáticos, difundindo-se para outros tecidos. A metástase é característica exclusiva dos tumores malignos. A cada dez mortes por câncer, nove são resultado de metástases.^{1,2,5}

A angiogênese, que é a formação de novos vasos sanguíneos, contribui para a ocorrência de metástases ao fornecer nutrientes às células tumorais. Fatores angiogênicos como o fator de crescimento de fibroblasto, o de crescimento endotelial vascular,¹ o de crescimento derivado de plaquetas e o fator de transformação do crescimento^{5,6} são encontrados hiperexpressados no câncer.

Entretanto, uma série de etapas é necessária para que ocorra a metástase.² Trata-se de um processo ativo, dependente de alterações específicas. Por exemplo, células normais ficam bem aderidas umas às outras devido a uma variedade de moléculas de adesão célula a célula (*cell-cell adhesion molecules*). A perda de caderina E, que é uma molécula de adesão, tem sido verificada na maioria dos cânceres com característica invasiva.¹

As células cancerosas precisam se ligar à matriz extracelular, o que aparentemente é possível via receptores específicos (por exemplo, integrinas). Posteriormente,

precisam adquirir a capacidade de degradar essa matriz, e isso é possível por meio de proteases, como colagenase tipo IV e catepsina D.^{1,5,6}

A célula cancerosa ainda precisa se locomover, o que parece ser mediado por citocinas, tais como o fator autócrino de motilidade. Uma vez na circulação sanguínea, a célula cancerosa está vulnerável à destruição pelas defesas imunes naturais, principalmente pelas células imunológicas conhecidas como *natural killer* (NK). A célula cancerosa necessita então se aderir ao endotélio e atravessar a membrana basal com o auxílio de moléculas de adesão e enzimas proteolíticas.

Apesar de um tumor ser capaz de liberar na circulação milhões de células por dia, felizmente são raros os eventos de metástases. A maioria dos cânceres, no entanto, apenas é diagnosticada após metastatizarem.^{5,6}

Louro e Gibbs propõem que um tumor se torna ameaçador quando adquire ao menos seis habilidades. São elas:

- a. autossuficiência em fatores de crescimento;
- b. insensibilidade aos fatores inibitórios do crescimento sinalizados pelo tecido adjacente;
- c. evasão da apoptose;
- d. angiogênese sustentada;
- e. potencial replicativo ilimitado; e
- f. invasão tecidual/metástase.^{1,2}

Os tumores benignos e malignos apresentam algumas distinções quanto às suas nomenclaturas. Tumores benignos geralmente são designados pela adição do sufixo “-oma”. Um tumor epitelial benigno que forma padrões glandulares ou é derivado de glândulas é denominado, por exemplo, de adenoma. Os tumores malignos são geralmente designados pela adição dos termos “sarcoma” ou “carcinoma”. Um tumor maligno com padrão de crescimento glandular é chamado de adenocarcinoma.^{5,6}

Bases moleculares do câncer

Os danos ou mutações genéticas herdados ou causados por agentes ambientais, radiação e vírus têm sido indicados como responsáveis pela carcinogênese. A hipótese genética, também chamada de teoria da clonicidade tumoral,¹ tem sido a mais aceita para explicar a carcinogênese.

Por essa teoria, uma massa tumoral resulta da expansão clonal de uma única célula genitora mutada, ou seja, os tumores seriam monoclonais.^{1,2,5,6} As mutações responsáveis pela carcinogênese ocorrem em duas classes de genes reguladores normais:

- a) os proto-oncogenes, que são promotores da proliferação e do crescimento celular; e
- b) os genes supressores de tumor (GSTs), que agem na inibição do ciclo celular.²

Os proto-oncogenes são considerados dominantes, porque a mutação em apenas um alelo já é suficiente para alterar a função celular, mesmo na presença de GSTs normais. Proto-oncogenes mutados são chamados de oncogenes. Por outro lado, os GSTs são recessivos, pois ambos os alelos precisam ser danificados para a perda ou alteração funcional.¹

As células descendentes de células-mães que têm esses genes mutados adquirem, geralmente, novas mutações que serão passadas às futuras células-filhas. Um somatório de mutações randômicas faz com que a célula adquira característica maligna.² Além disso, as células cancerosas sofrem uma seleção natural, em que as “menos adaptadas” são levadas à apoptose (morte programada da célula), e as “mais adaptadas” conseguem sobreviver e perpetuar sua herança genética.¹

Esse modelo teórico é aceito há mais de trinta anos, entretanto alguns questionamentos contrariam a hipótese genética e, por isso, ao menos três novas teorias explicativas foram sugeridas.²

A primeira é denominada de dogma modificado (*modified dogma*), por se tratar de uma extensão da hipótese genética. Acredita-se por essa teoria que um agente carcinogênico causaria, de alguma forma, o mau funcionamento da maquinaria de reparo do DNA e falhas em sua duplicação. Isso aceleraria a taxa de mutação, promovendo um número enorme de mutações aleatórias (10 a 100.000 mutações por célula). Essa teoria postula a necessidade de um número de mutações muito superior àquela proposta pela hipótese genética.

A segunda é a teoria da instabilidade precoce (*early instability*). Por essa teoria se acredita que a instabilidade cromossômica (CIN) seria o evento inicial. Entende-se por CIN a frequente perda ou ganho de cromossomos durante a divisão celular. Uma possível causa para a CIN seria a agressão contínua por agentes carcinogênicos, de forma que o mecanismo reparador de danos genéticos não seria capaz de reverter todos os danos que, conseqüentemente, seriam transmitidos às células-filhas. A CIN

parece aumentar em milhares de vezes a chance da perda de um ou ambos os alelos de genes importantes, como os GSTs.^{7,8}

A terceira é a teoria da aneuploidia total (*all-aneuploidy*), em que a aneuploidia seria o evento inicial da carcinogênese. Entende-se por aneuploidia o número de cromossomos superior ou inferior a 46. Essa teoria tem sido fundamentada nas seguintes descobertas:

1. quase todas as células cancerosas apresentam aneuploidia;
2. células normais, em que se induz aneuploidia, adquirem perfil de malignidade;
3. a aneuploidia é um evento precoce em alguns tipos de câncer.

A aneuploidia seria capaz de alterar a função de genes importantes para a síntese e manutenção de DNA, porém há questionamentos se ela é causa ou consequência de mutações.⁹

De qualquer forma, além da aneuploidia e da CIN, mutações nos proto-oncogenes (produzindo os oncogenes), nos GSTs, nos genes que controlam a apoptose e nos genes envolvidos no reparo do DNA são as possíveis explicações para a carcinogênese.

Dada a importância molecular dos oncogenes, GSTs, genes reguladores da apoptose, genes envolvidos no reparo de DNA, aneuploidia e CIN, faremos alguns destaques para cada um desses elementos.

Como antecipado, oncogene é o resultado de alterações na estrutura ou função de proto-oncogenes. Ele sintetiza proteínas com alterações moleculares (oncoproteínas) ou hiperexpressa proteínas normais, que por sua vez participam da proliferação celular desregulada.⁵⁻⁷

Os oncogenes surgem, principalmente, de alterações de: proto-oncogenes responsáveis pela síntese de fatores de crescimento, por exemplo, o gene *c-sis*; receptores dos fatores de crescimento, por exemplo, os genes *c-erb B2* e *c-erb B3*; proteínas envolvidas na transdução do sinal, por exemplo, os genes *N-ras*, *H-ras* e *K-ras*; e proteínas reguladoras nucleares, por exemplo, os genes *myc*, *myb*, *jun* e *fos*.^{1,5-7}

Por sua vez, os GSTs não impedem a formação de tumores, como sugere o termo. A função das proteínas codificadas por esses genes é “frear” a proliferação e o crescimento celular normal. Dessa forma, a perda funcional desses genes é um evento importante para a formação de tumores.⁷ Embora sejam menos compreendidos, acredita-se que sinais extracelulares seriam captados por receptores celulares, transduzidos e, em seguida, regulariam a transcrição nuclear.^{5,6}

O primeiro GST conhecido foi o gene Rb ou gene do retinoblastoma. Verificou-se, inicialmente, que mutações em seus dois alelos ou a perda completa do cromossomo 13q14 promoviam o retinoblastoma, um câncer raro na retina. Posteriormente, observou-se que a inativação do *locus* Rb estava presente em outros tipos de câncer, como os de mama e de bexiga. A proteína Rb (pRb), sintetizada pelo gene Rb, é uma fosfoproteína nuclear que regula o ciclo celular, agindo como um “freio”.⁶

Dezenas de outros GSTs já foram descobertos. Entre os mais conhecidos estão o gene p53 e o gene *adenomatous polyposis coli* (APC).

O produto do gene p53 é uma fosfoproteína nuclear envolvida na replicação de DNA, proliferação celular e morte celular. A proteína p53 age, aparentemente, como uma “guardiã do genoma”.⁸ Ela se liga ao DNA e ativa a transcrição da proteína p21, que, por sua vez, inibe enzimas quinases envolvidas na proliferação celular, permitindo que danos ao DNA sejam reparados.^{5,7}

Se o reparo não for possível, a proteína p53 reconhece a falha e promove a morte celular por apoptose via ativação do gene Bax (pró-apoptótico) e inibição do gene bcl-2 (antiapoptótico).¹ Consequentemente, mutações no GST p53 podem torná-lo disfuncional, permitindo a passagem de material genômico alterado para as células-filhas.⁷

Esse modelo explicativo é o mais aceito para a ação da proteína p53,^{5,7} mas sua interação com várias outras proteínas também tem sido sugerida.⁸ A perda homozigota de ambos os alelos p53 é encontrada em, aproximadamente, 50 % dos cânceres humanos.^{8,10,11}

Quanto ao gene APC, a principal função da proteína codificada por ele está relacionada à inibição da progressão do ciclo celular. Acredita-se, também, que a proteína APC teria função apoptótica e que interagiria com outras proteínas, como as cateninas e a E caderina.⁴

As mutações mais comuns são perda dos alelos e expressão da proteína APC truncada, ou seja, não funcional.¹⁰ A perda hereditária de apenas um alelo do gene APC predispõe à formação de centenas de pólipos ou adenomas colorretais⁹ ao final da segunda ou terceira década de vida em humanos, resultando na síndrome conhecida como polipose adenomatosa familiar (PAF).⁶ A maioria dos cânceres colorretais não hereditários, aproximadamente 75 %, ^{9,10} e também adenomas benignos apresentam mutação nesse gene.⁷

Outro importante grupo de genes são os reguladores da apoptose e os envolvidos no reparo de DNA. Genes que impedem ou induzem a apoptose podem, respectivamente, contribuir para a transformação celular ou impedi-la. O exemplo mais

conhecido é o gene *bcl-2*. A proteína codificada por ele está envolvida no bloqueio da apoptose. A hiperexpressão dessa proteína aumenta a probabilidade de cânceres. O *ced-8*, por sua vez, é um gene que promove a apoptose. Sua inativação aumenta a chance de ocorrência de novas mutações.^{5,6}

Envolvidos no reparo de DNA estão os genes do complexo *mutation mismatch repair* (MMR).⁸ Esses genes são responsáveis pela correção de erros de pareamento de bases do DNA e alças na hélice, o que comumente ocorre após a ação da DNA polimerase para duplicação do DNA.^{4,7,8}

Mutações nesses genes impedem o reparo de erros no DNA. Sem esse sistema de reparo, o DNA alterado é passado às células-filhas, podendo gerar cânceres.^{8,10} A consequência da inativação do sistema MMR é o surgimento do fenótipo de instabilidade de microssatélites, que são erros em sequências altamente repetitivas de DNA. A instabilidade de microssatélites favorece a ocorrência de mutações em genes que controlam atividades biológicas críticas.^{4,8}

Os genes *hMSH2*, *hMLH1*, *hPMS1* e *hPMS2* pertencem ao complexo MMR. A herança desses genes mutados está envolvida na síndrome do câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC).^{4,7,8} Essa síndrome é responsável por 3 % a 6 % de todos os tipos de câncer colorretal.⁸

Salienta-se que nenhuma mutação isolada – em proto-oncogenes, GSTs ou genes envolvidos na apoptose e reparo do DNA – parece transformar células normais em malignas, entretanto a cada mutação a probabilidade aumenta. O número mínimo de mutações necessárias para a transformação celular parece depender dos genes mutados. Hahn e outros verificaram a necessidade de se alterarem ao menos três importantes genes:¹²

- a) *hTERT*, gene responsável pela expressão da subunidade catalítica da telomerase;
- b) *large-T*, gene responsável pela codificação da oncoproteína conhecida como *large-T*;
- c) *ras*, gene que codifica proteínas envolvidas na transdução de sinais.

Alterações nesses três genes foram suficientes para converter células humanas normais em células tumorais *in vitro* e para promover a formação de tumores *in vivo* (camundongos).

A aneuploidia e a CIN, que por vezes são consideradas sinônimos,^{2,8} são defeitos cromossomais que ocorrem principalmente por falhas nos controladores da separação

cromossômica, em particular no *checkpoint* mitótico.^{8,9} O *checkpoint* mitótico é uma complexa cascata de sinais envolvendo mais de dez proteínas e responsável por retardar a mitose enquanto os cromossomos não estiverem fixados corretamente ao fuso mitótico.⁹ Falhas nesse mecanismo poderiam causar a CIN e a aneuploidia.^{8,9}

A aneuploidia, encontrada na maioria das células de tumores sólidos, é a característica mais comum de tumores humanos⁹ e considerada um bom marcador do câncer.⁸ A CIN, por sua vez, tem sido encontrada em várias linhagens de células tumorais.^{8,9}

Aspectos epidemiológicos e fatores associados ao risco de câncer

Nas últimas décadas, o câncer ganhou uma grande dimensão, convertendo-se em um problema de saúde pública mundial. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que no ano 2030 ocorram 27 milhões de casos de câncer e 17 milhões de mortes pela doença.

No Brasil, estimou-se para o ano de 2020 a ocorrência de aproximadamente 625 mil casos de câncer, incluindo os de pele não melanoma, o que reforça a magnitude do problema em nosso país. Sem os casos de câncer de pele não melanoma, estimou-se um total de quase 450 mil casos.³

Os tipos mais incidentes de câncer previstos para 2020 foram os de pele não melanoma, próstata, pulmão, colorretal e estômago para o sexo masculino; e os de pele não melanoma, mama, colorretal, colo do útero e pulmão para o sexo feminino.³

Para este mesmo ano, previu-se aproximadamente 309 mil casos de câncer para o sexo masculino e 316 mil para o sexo feminino. A estimativa é de que o câncer de pele do tipo não melanoma (178 mil casos novos) seja o mais incidente na população brasileira, seguido pelos cânceres de mama (66 mil), de próstata (66 mil), colorretal (38 mil), pulmão (32 mil), estômago (21 mil) e colo do útero (17 mil).³

De maneira geral, a região Sudeste é a que apresenta as maiores taxas de prevalência (aproximadamente 60 % dos casos). As regiões Sul e Nordeste vêm a seguir e as menores taxas são encontradas no Centro-Oeste e no Norte.³

Na maioria dos casos nacionais, as características referentes aos tipos de câncer mais incidentes acompanham o quadro mundial. O mesmo vale para a distribuição geográfica: localidades mais ricas apresentam maior incidência da doença.¹³ Alguns dos principais fatores de risco associados aos cânceres mais incidentes são apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Tipos de câncer mais incidentes no mundo e os principais fatores de risco associados

Cânceres	Incidência mundial*	Fatores de risco
mama	1º lugar para mulheres	fatores hormonais (ex.: estrogênio) idade obesidade exposição à radiação ionizante inatividade física
pulmão	1º lugar para homens	cigarro fumo passivo inatividade física
côlon e reto	2º lugar para mulheres 3º lugar para homens	idade dietas ricas em gorduras saturadas e em carnes vermelhas obesidade inatividade física
colo do útero	3º lugar para mulheres	vírus do papiloma humano idade anticoncepcionais orais tabagismo inatividade física
próstata	2º lugar para homens	idade fatores hormonais (ex.: testosterona) dietas ricas em gorduras saturadas e em carnes vermelhas inatividade física

* excluindo o câncer de pele não melanoma.

Fonte: Adaptado de Jemal e outros.¹³

Exercício físico, atividade física e câncer

Entende-se por atividade física (AF) o movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que resulta em gasto energético maior que o de repouso. Exercício físico é toda atividade física planejada, estruturada e repetitiva que objetiva a melhoria e a manutenção de um ou mais componentes da aptidão física.¹⁴

Dezenas de estudos observacionais têm mostrado uma relação inversa entre AF e o risco de desenvolvimento de alguns tipos de câncer, como o de cólon e reto, mama, próstata, endométrio e pulmão.¹⁵

Friedenreich e Orenstein publicaram uma revisão destacando que até o ano de 2002 já haviam sido publicados em torno de 170 estudos observacionais (disponíveis nas bases de dados Medline e Pubmed) que objetivaram investigar a relação entre AF e o risco de câncer em vários órgãos e tecidos corporais.¹⁶ Os resultados encontrados pelas autoras estão resumidos no Quadro 2.

Quadro 2 – Evidências epidemiológicas para a associação entre atividade física e proteção contra o câncer

Sítio	Estudos avaliados (n)	Estudos com redução do risco (n) ¹	Média de redução do risco (%)	Nível de evidência científica
cólon	51	43	40-50	convincente
mama	44	32	30-40	convincente
próstata	30	17	10-30	provável
endométrio	13	9	30-40	possível
pulmão	11	8	30-40	possível
testículo	9	3	10-30	insuficiente
ovário	7	3	20-30	insuficiente
rim	6	2	NA	insuficiente
pâncreas	3	3	NA	insuficiente
tireoide	2	2	NA	insuficiente
melanoma (pele)	2	2	NA	insuficiente

¹: em relação ao total avaliado, com o aumento dos níveis de AF;

NA: não foram calculadas estatísticas devido ao pequeno número de estudos.

Fonte: Adaptado de Friedenreich e Orenstein.¹⁶

Observa-se no Quadro 2 que as evidências científicas de proteção contra o câncer em função dos maiores níveis de atividade física já eram consideradas convincentes ou conclusivas para os cânceres de cólon e mama, prováveis para o câncer de próstata, possíveis para os cânceres de endométrio e pulmão, e, devido ao pequeno

número de estudos publicados, insuficientes para os demais órgãos e tecidos. Ressalta-se que as evidências científicas foram firmadas em virtude da consistência dos resultados e do número de estudos publicados com resultados concordantes.

Dessa forma, devido à falta ou ao número insuficiente de estudos, ainda não se pode descartar a associação entre AF e redução de outros tipos de câncer, sendo necessário novos estudos. A maioria dos resultados também indicou uma relação de dose-resposta, ou seja, quanto maior o dispêndio energético pela AF ou quanto maior a duração da atividade, mais forte era a proteção contra o câncer.

A discussão sobre a “dose” (volume e intensidade) de AF necessária para se conseguir a máxima proteção contra a carcinogênese é controversa. Apesar de os estudos observacionais apresentarem evidências de proteção contra alguns tipos de câncer em resposta aos maiores níveis de AF, deve-se observar que os estudos foram realizados, geralmente, com pessoas que não se envolvem em treinamento intenso.

Em modelo animal (ratos Wistar), verificou-se que quinze dias após uma única sessão exaustiva de natação e aplicação da droga 1,2-dimetilhidrazina (1,2-DMH), conhecida por iniciar a carcinogênese colorretal, os animais apresentaram maior número de lesões pré-neoplásicas quando comparados aos animais controle não exercitados.¹⁷ Esse resultado sugere que o exercício físico, quando intenso, em vez de prevenir, favorece a carcinogênese colorretal. Sabe-se que o exercício físico intenso promove imunossupressão¹⁸⁻²¹ e aumento na produção de radicais livres,^{21,22} o que poderia contribuir para a carcinogênese.

Nosso grupo realizou um estudo em que ratos Wistar foram tratados com a droga 1,2 DMH e posteriormente submetidos a nove meses de treinamento em natação com três intensidades diferentes. Um grupo de animais exercitou sem sobrecarga, outro grupo exercitou com sobrecarga de 2 % do peso corporal e o último grupo exercitou com sobrecarga de 4 % do peso corporal. Interessantemente, apenas o grupo submetido ao treinamento com 2 % do peso corporal apresentou menor incidência de lesões pré-neoplásicas quando comparado ao grupo controle (não exercitado).²³ Esses resultados sugerem que, de fato, existe uma “dose” ideal para que o exercício proteja contra a carcinogênese.

Ressalta-se que a intensidade de 2 % do peso corporal, em ratos, é considerada moderada para exercício físico aeróbio^{24,25}, portanto é possível que intensidades moderadas de exercício físico ofereçam os melhores resultados para proteção contra

a carcinogênese. De fato, essa parece ser a interpretação de pesquisadores responsáveis por importantes diretrizes,^{26,27} uma vez que as recomendações gerais apontam para duração entre trinta e sessenta minutos de exercício físico, na maioria dos dias da semana, com intensidade de moderada a intensa. Os exercícios recomendados são os de características aeróbias (caminhada, corrida, natação, ciclismo) e os de contrarresistência como complemento (Quadro 3).

Quadro 3 – Duração, frequência e intensidade de exercício físico recomendadas para proteção contra carcinogênese

Duração	Frequência	Intensidade
30 a 60 minutos	≥ 5 dias/semana	moderada a intensa

Fonte: Elaboração dos autores.

Uma questão importante é que não existe um consenso para o que é intensidade leve, moderada ou intensa. Isso se deve, entre outros fatores, às diferentes formas de consideração da intensidade. As intensidades de uma AF podem ser estabelecidas a partir do consumo de oxigênio máximo (VO_2 max), da frequência cardíaca máxima (FCM) e de reserva, do dispêndio energético, das concentrações de lactato ou mesmo, de forma subjetiva, por meio de escalas de percepção de esforço.

De maneira geral, para um indivíduo fisicamente inativo, uma caminhada com passos rápidos que promova sudorese seria uma atividade moderada. Imaginando-se, também, um nível de esforço em uma escala de 1 a 10, sendo 1 uma atividade física muito leve e 10 uma AF impossível de manter, o nível de esforço percebido ideal estaria entre 5 e 7.

No caso de exercícios aeróbios, o percentual da FCM entre 60 % e 70 % pode ser considerado de intensidade moderada. A fórmula mais difundida para estimar a FCM é a seguinte: $(FCM = 220 - idade)$. A monitoração da frequência cardíaca pode ser feita com um monitor cardíaco, encontrado em lojas esportivas. Existem outras formas de monitoração da intensidade do treinamento, mas ainda são menos acessíveis à população ou de difícil compreensão para leigos, e nesse caso a presença de um profissional de Educação Física torna-se imprescindível.

Mecanismos associados a exercício físico e proteção contra o câncer

Como exercício físico e AF conseguem proteger o organismo de cânceres? Certos mecanismos biológicos são sugeridos como explicação para os efeitos protetores do exercício físico contra a carcinogênese. A carcinogênese desenvolve-se em um processo que envolve algumas etapas, e o efeito antitumoral do exercício físico ocorreria, possivelmente, nos estágios iniciais da doença.

Sabe-se que o exercício aeróbio moderado promove melhora da resposta imunológica, tanto inata quanto adquirida.^{18,28,29} Também melhora o sistema de defesa antioxidante enzimático^{30,31} via aumento da expressão e da atividade de enzimas antioxidantes. Além disso, mecanismos enzimáticos de reparo de DNA são aumentados com o exercício físico crônico, prevenindo o efeito mutagênico do dano oxidativo induzido pelas espécies reativas de oxigênio.³²

O exercício físico também melhora a motilidade e reduz o tempo de trânsito gastrointestinal, diminuindo o tempo de contato da mucosa com possíveis agentes carcinogênicos.^{20,29,32-34} Esses efeitos seriam especificamente importantes na prevenção do câncer colorretal. Ele pode ainda reduzir as concentrações plasmáticas de insulina e dos fatores de crescimento semelhantes à insulina, por meio do aumento da sensibilidade insulínica. A redução das concentrações plasmáticas de insulina é importante, pois a insulina aumenta as chances de desenvolvimento tumoral pelo estímulo a proliferação celular e inibição de apoptose, e a diminuição da sensibilidade à insulina, decorrência da inatividade física, cria ambiente propício ao surgimento de neoplasias.^{29,32,35,36}

A prática regular de atividades físicas aumenta o gasto energético e diminui a obesidade,^{26,29,32} que é considerada fator de risco para vários tipos de câncer. A diminuição da gordura corporal melhora a sensibilidade à insulina e reduz os níveis de marcadores inflamatórios e adiponectina, o que parece dificultar o processo de crescimento de diversos tumores.²⁹

O exercício físico também desempenha um efeito detoxificador sobre o organismo, via biotransformação de substâncias tóxicas e xenobióticos, por meio de melhora nas vias de detoxificação, por exemplo, no sistema citocromo P450 (CYP). Há evidências de que o exercício físico induz aumento na atividade e no conteúdo de CYP no fígado de animais treinados, o que permite inferir que ele também melhora,

através da citocromo p, o metabolismo de espécies tóxicas.³² Esses mecanismos de ativação e detoxificação, bem como outros efeitos positivos já mencionados promovidos pelo exercício físico, seja isolada, seja coletivamente, contribuiriam para a proteção contra a carcinogênese.

Exercício físico para portadores de cânceres

Além das fortes evidências de que a prática regular de exercícios físicos diminui o risco de incidência de vários tipos de câncer, alguns estudos têm mostrado efeitos positivos do exercício físico no tratamento de portadores de neoplasias.³⁷⁻³⁹

De fato, o exercício físico melhora a capacidade física e o bem-estar psicológico em pessoas diagnosticadas e em tratamento contra o câncer.³⁸⁻⁴⁰ Ele é considerado auxiliar importante nas terapias oncológicas, por reduzir sintomas indesejáveis, amenizar os efeitos locais da radiação e de fármacos, melhorar o bem-estar psicológico e aumentar a sobrevivência. Além disso, atua na prevenção e gerenciamento de outras doenças crônicas, como diabetes tipo II e doenças cardiovasculares, que têm aparecido paralelamente, em função dos efeitos colaterais dos tratamentos.^{37,39}

Alguns estudos experimentais também relataram efeitos positivos do exercício físico como terapia na carcinogênese. Em camundongos inoculados com células tumorais de Ehrlich, o treinamento com natação na intensidade de 50 % da capacidade máxima inibiu o crescimento tumoral.⁴¹ Em 2011, Na e Oliynyk publicaram uma revisão apresentando resultados de estudos que avaliaram os efeitos do exercício físico como terapia para a carcinogênese em animais. Os resultados estão resumidos no Quadro 4.

Quadro 4 – Efeitos do exercício físico sobre a carcinogênese induzida experimentalmente em animais

Tipo de exercício	Protocolo	Efeitos na carcinogênese	Estudo*
corrida voluntária em roda	20 sem	diminuição de tumores induzidos por DMH no cólon de ratos	(a)
corrida em esteira	2 h/dia, 10 m/min, 5 dias/sem, 4 sem	diminuição de tumores induzidos por DMH no cólon de ratos	(b)
corrida voluntária em roda	38 sem	diminuição de tumores induzidos por AOM no cólon de ratos	(c)
corrida em esteira	5 h/dia, 7 m/min, 5 dias/sem, 38 sem	diminuição de tumores induzidos por AOM no cólon de ratos	(d)
natação	90 min/dia, 5 dias/sem, 8 sem	inibição da proliferação celular induzida por DMH no cólon de ratos	(e)
corrida em esteira	60 min/dia, 18 m/min, 5 % inclinação, 6 dias/sem, 9 sem	redução de pólipos intestinais em machos	(f)
corrida voluntária em roda	16 sem	inibição da tumorigênese em camundongos transgênicos machos e fêmeas com neoplasias intestinais	(g)
corrida em esteira	1 h/dia, 18 m/min, 6 dias/sem, 10 sem	inibição da tumorigênese em camundongos transgênicos machos e fêmeas com neoplasias intestinais	(h)
corrida voluntária em roda	24 sem	inibição da carcinogênese de pâncreas induzida por azasserina em ratos e ratas	(i)
corrida em esteira	15-20 min/dia, 3-5 dias/sem, 14-18 sem	inibição da carcinogênese de pâncreas induzida por azasserina em ratos	(j)

DMH: dimetilhidrazina;

AOM: azoximetano.

* (a) Andrianopoulos e outros; (b) Fuku e outros; (c) Reddy, Sugie e Lowenfels; (d) Thorling, Jacobsen e Overvad; (e) Demarzo e outros; (f) Mehl e outros; (g) Ju e outros; (h) Baltgalvis e outros; (i) Roebuck, McCaffrey e Baumgartner; (j) Craven-Giles e outros.⁴²⁻⁵²

Fonte: Adaptado de Na e Oliynyk.¹⁵

Ressalta-se que grande parte dos estudos envolvendo exercício físico e tratamento do câncer tem sido realizada, por questões éticas, em animais. O tratamento convencional do câncer envolve terapias agressivas, que causam imunossupressão, e, diante desse quadro clínico, além do temor de que o exercício físico piore o quadro, há de se considerar que o paciente terá dificuldades físicas para a realização de exercícios. Dependendo do sítio, evolução tumoral e dores, haveria casos em que seria impossível prescrever exercícios físicos, mesmo que em ergômetros fixos.

De qualquer modo, as recomendações específicas de AF para indivíduos portadores de cânceres apontam para a realização progressiva de exercícios físicos aeróbios contínuos ou intermitentes – caminhada, corrida, natação, ciclismo –, com duração de vinte a sessenta minutos por sessão, na frequência de três a cinco vezes por semana e com intensidade que varia de 50 % a 90 % da FCM. Além disso, como complemento, recomenda-se fazer, progressivamente, exercícios resistidos para os grandes grupos musculares, de uma a quatro séries de cada exercício, seis a doze repetições por série, na frequência de duas a três vezes por semana e com intensidade de 50 % a 85 % da carga máxima. São recomendáveis ainda os exercícios de flexibilidade para as principais articulações e os alongamentos para os grandes grupos musculares, de duas a quatro séries de cada exercício, na frequência de duas a três vezes por semana.³⁷⁻³⁹

As investigações conduzidas relacionando exercício físico e câncer são numerosas e algumas divergem quanto aos achados. Isso ocorre em função das diferentes abordagens dos estudos quanto ao tipo, duração, intensidade e frequência do exercício físico, além de quanto à dieta adotada durante os experimentos. As bases moleculares dos efeitos de cada diferente exercício físico sobre os diversos tipos de câncer ainda necessitam ser mais bem esclarecidas.

Considerações finais

Estudos epidemiológicos, clínicos e experimentais mostram que há, de fato, fortes evidências da capacidade de prevenção de vários tipos de câncer pela prática de AF e exercícios físicos. Embora exista um conjunto de proposições de mecanismos biológicos para proteção mediada pelo exercício físico, eles ainda não estão totalmente esclarecidos.

A prática regular de exercícios físicos poderia fazer parte da vida da maioria dos portadores de cânceres, e oncologistas deveriam considerá-la como auxiliar nos tratamentos, uma vez que oferece importantes benefícios.

Por último, é preciso destacar que a prescrição e a supervisão de exercícios físicos durante e após o tratamento da doença devem ser feitas por profissionais de Educação Física, seguindo as recomendações internacionais e de forma colaborativa com os demais profissionais de saúde envolvidos.

Referências

1. LOURO, I. D. Oncogenética – parte 1. **Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia**, São Paulo, n. 11, p. 36-45, 2000.
2. GIBBS, B. W. W. Roots of cancer: what causes cancer? **Scientific American**, [s. l.], v. 289, p. 56-65, 2003.
3. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Disponível em: inca.gov.br. Acesso em: 12 fev. 2020.
4. BODMER, W. F.; WILDING, J.; FEARNHEAD, N. S. Molecular genetics of colorectal cancer. **Acta Oncológica Brasileira**, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 568-571, 2004.
5. WEINBERG, R. A. **A biologia do câncer**. Porto Alegre: Artmed, 2008.
6. COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. L. **Patologia estrutural e funcional**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.
7. COTTI, G. C. C. *et al.* Genética do câncer colorretal. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 79, n. 2-4, p. 45-64, 2000.
8. GRADY, W. M. Genomic instability and colon cancer. **Cancer and Metastasis Reviews**, Dordrecht, v. 23, n. 1-2, p. 11-27, 2004.
9. KOPS, G. J. P. L.; WEAVER, B. A. A.; CLEVELAND, D. W. On the road to cancer: aneuploidy and the mitotic checkpoint. **Nature Reviews: cancer**, London, v. 5, n. 10, p. 773-85, 2005.
10. TOMLINSON, I.; ILYAS, M.; NOVELLI, M. Molecular genetics of colon cancer. **Cancer and Metastasis Reviews**, Dordrecht, v. 16, n. 1-2, p. 67-79, 1997.

11. SLATTERY, M. L. *et al.* Diet, activity, and lifestyle associations with p53 mutations in colon tumors. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention**, Philadelphia, v. 11, n. 6, p. 541-548, 2002.
12. HAHN, W. C. *et al.* Creation of human tumour cells with defined genetic elements. **Nature**, London, v. 400, n. 6743, p. 464-468, 1999.
13. JEMAL, A. *et al.* Global cancer statistics. **CA: a cancer journal for clinicians**, Hoboken, v. 61, n. 2, p. 69-90, 2011.
14. AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE (ACSM). **Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
15. NA, H. K.; OLIYNYK, S. Effects of physical activity on cancer prevention. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 1229, p. 176-83, 2011.
16. FRIEDENREICH, C. M.; ORENSTEIN, M. R. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. **The Journal of Nutrition**, Rockville, v. 132, n. 11, p. 3456S-3464S, 2002. Supplement.
17. DEMARZO, M. M. P.; GARCIA, S. B. Exhaustive physical exercise increases the number of colonic preneoplastic lesions in untrained rats treated with a chemical carcinogen. **Cancer Letters**, Limerick, v. 216, n. 1, p. 31-34, 2004.
18. MAZZEO, R. S. The influence of exercise and aging on immune function. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 26, n. 5, p. 586-592, 1994.
19. WOODS, J. A.; DAVIS, J. M. Exercise, monocyte/macrophage function, and cancer. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 26, n. 2, p. 147-157, 1994.
20. FRIEDENREICH, C. M. Physical activity and cancer prevention: from observational to intervention research. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention**, Philadelphia, v. 10, n. 4, p. 287-301, 2001.
21. WESTERLIND, K. C. Physical activity and cancer prevention-mechanisms. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 35, n. 11, p. 1834-1840, 2003.
22. SCHNEIDER, C. D.; OLIVEIRA, A. R. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, Niterói, v. 10, n. 4, p. 308-313, 2004.

23. LUNZ, W. *et al.* Long-term aerobic swimming training by rats reduces the number of aberrant crypt foci in 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 1, n. 11, p. 1000-1004, 2008.
24. VOLTARELLI, F. A.; GOBATO, C. A.; MELLO, M. A. R. Determination of anaerobic threshold in rats using the lactate minimum test. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 35, n. 11, p. 1389-1394, 2002.
25. AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY (APS). **Resource book for the design of animal exercise protocols**. [S. l.], 2006. Disponível em: https://www.the-aps.org/docs/default-source/science-policy/animalresearch/resource-book-for-the-design-of-animal-exercise-protocols.pdf?sfvrsn=43d9355b_12. Acesso em: 10 set. 2012.
26. MCTIERNAN, A. Physical activity, exercise, and cancer: prevention to treatment: symposium overview. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 35, n. 11, p. 1821-1822, 2003.
27. CANCER COUNCIL AUSTRALIA. Preventable risk factors: physical activity. National cancer prevention policy 2004-06. **Journal of the Home Economics Institute of Australia**, [s. l.], v. 11, p. 50-63, 2004.
28. HOFFMAN-GOETZ, L. Exercise, natural immunity, and tumor metastasis. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 26, n. 2, p. 157-63, 1994.
29. FRIEDENREICH, C. M.; NEILSON, H. K.; LYNCH, B. M. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 46, n. 14, p. 2593-2604, 2010.
30. POWERS, S. K. *et al.* Exercise training improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. **American Journal of Physiology: regulatory, integrative and comparative physiology**, Bethesda, MD, v. 275, n. 5, p. 1468-1477, 1998.
31. NAVARRO, A. *et al.* Beneficial effects of moderate exercise on mice aging: survival, behavior, oxidative stress, and mitochondrial electron transfer. **American Journal of Physiology: regulatory, integrative and comparative physiology**, Bethesda, MD, v. 286, n. 3, p. R505-R511, 2004.

32. ROGERS, C. J. *et al.* Physical activity and cancer prevention: pathways and targets for intervention. **Sports Medicine**, Auckland, v. 38, n. 4, p. 271-296, 2008.
33. QUADRILATERO, J.; HOFFMAN-GOETZ, L. Physical activity and colon cancer: a systematic review of potential mechanisms. **The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness**, Torino, v. 43, n. 2, p. 121-138, 2003.
34. LIRA, C. A. B. *et al.* Efeitos do exercício físico sobre o trato gastrointestinal. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, Niterói, v. 14, n. 1, p. 64-67, 2008.
35. HARDMAN, A. E. Physical activity and cancer risk. **The Proceedings of the Nutrition Society**, Wallingford, Oxon, v. 60, n. 1, p. 107-113, 2001.
36. CAMPBELL, K. L.; MCTIERNAN, A. Exercise and biomarkers for cancer prevention studies. **The Journal of Nutrition**, Rockville, v. 137, n. 1, p. 161S-169S, 2007. Supplement.
37. NEWTON, R. U.; GALVÃO, D. A. Exercise in prevention and management of cancer. **Current Treatment Options in Oncology**, Philadelphia, v. 9, n. 2-3, p. 135-46, 2008.
38. GALVÃO, D. A.; NEWTON, R. U. Review of exercise intervention studies in cancer patients. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, VA, v. 23, n. 4, p. 899-909, 2005.
39. WOLIN, K. Y. *et al.* Implementing the exercise guidelines for cancer survivors. **The Journal of Supportive Oncology**, v. 10, n. 5, p. 171-177, 2012.
40. KNUTSEN, L. *et al.* Maximum physical capacity testing in cancer patients undergoing chemotherapy: qualitative findings from an exercise program. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, Copenhagen, v. 16, n. 16, p. 403-411, 2006.
41. ALMEIDA, P. W. *et al.* Swim training suppresses tumor growth in mice. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 107, n. 1, p. 261-265, 2009.
42. ANDRIANOPOULOS, G. *et al.* The influence of physical activity in 1,2 dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis in the rat. **Anticancer Research**, Athens, v. 7, n. 4B, p. 849-852, 1987.
43. FUKU, N. *et al.* Effect of running training on DMH-induced aberrant crypt foci in rat colon. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 39, n. 1, p. 70-74, 2007.

44. REDDY, B. S.; SUGIE, S.; LOWENFELS, A. Effect of voluntary exercise on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. **Cancer Research**, Baltimore, v. 48, n. 24, pt. 1, p. 7079-7081, 1988.
45. THORLING, E. B.; JACOBSEN, N. O.; OVERVAD, K. Effect of exercise on intestinal tumour development in the male Fischer rat after exposure to azoxymethane. **European Journal of Cancer Prevention**, London, v. 2, n. 1, p. 77-82, 1993.
46. THORLING, E. B.; JACOBSEN, N. O.; OVERVAD, K. The effect of treadmill exercise on azoxymethane-induced intestinal neoplasia in the male Fischer rat on two different high-fat diets. **Nutrition and Cancer**, Philadelphia, v. 22, n. 1, p. 31-41, 1994.
47. DEMARZO, M. M. P. *et al.* Exercise reduces inflammation and cell proliferation in rat colon carcinogenesis. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 40, n. 4, p. 618-621, 2008.
48. MEHL, K. A. *et al.* Decreased intestinal polyp multiplicity is related to exercise mode and gender in *Apc^{Min/+}* mice. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 98, n. 6, p. 2219-2225, 2005.
49. JU, J. *et al.* Voluntary exercise inhibits intestinal tumorigenesis in *Apc^{Min/+}* mice and azoxymethane/dextran sulfate sodium-treated mice. **BMC Cancer**, London, v. 8, p. 316, 2008.
50. BALTGALVIS, K. A. *et al.* The interaction of a high-fat diet and regular moderate intensity exercise on intestinal polyp development in *Apc^{Min/+}* mice. **Cancer Prevention Research**, Philadelphia, v. 2, n. 7, p. 641-649, 2009.
51. ROEBUCK, B. D.; MCCAFFREY, J.; BAUMGARTNER, K. J. Protective effects of voluntary exercise during the postinitiation phase of pancreatic carcinogenesis in the rat. **Cancer Research**, Baltimore, v. 50, n. 21, p. 6811-6816, 1990.
52. CRAVEN-GILES, T. *et al.* Dietary modulation of pancreatic carcinogenesis: calories and energy expenditure. **Cancer Research**, Baltimore, v. 54, n. 7, p. 1964s-1968s, 1994. Supplement.
53. COLBERT, L. H. *et al.* Exercise and intestinal polyp development in *APC^{Min}* mice. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 35, n. 10, p. 662-669, 2003.

Capítulo 7

Impacto do treinamento de força para o gasto energético

Weverton Rufo Tavares da Silva

André Soares Leopoldo

Lucas Guimarães Ferreira

Wellington Lunz

Introdução

A compreensão dos fatores que afetam o balanço energético é essencial para delinear ações que permitam a manutenção da composição corporal ideal. O balanço energético é, por um lado, determinado pelo consumo de energia e, por outro, pelo dispêndio energético. Quando esses lados da “balança” não estão em equilíbrio, o resultado será a alteração da composição corporal. Atualmente o desequilíbrio mais habitual ocorre pelo excesso do consumo energético, resultando em acúmulo de gordura corporal e obesidade.

Um dos componentes mais importantes do gasto energético é a atividade física. E uma estratégia para avaliação do gasto energético induzido pela atividade física é a mensuração do consumo de oxigênio, pois o oxigênio é essencial no processo de produção de energia, agindo como acceptor de hidrogênio no final da cadeia transportadora de elétrons. Sabe-se que um litro de oxigênio utilizado pelo organismo equivale a 4,82 kcal despendidas. Entende-se por quilocaloria (kcal) a

quantidade de calor necessária para elevar em um grau centígrado a temperatura de um quilo (ou um litro) de água.¹

Um processo metabólico induzido pelo exercício é o aumento do consumo de oxigênio, que persiste mesmo após cessada a atividade. O “excesso” do consumo de oxigênio após o exercício físico é chamado de Epoc, que deriva da expressão “*excess post oxygen consumption*”.¹ O oxigênio pós-exercício é necessário para restabelecer as concentrações de fosfocreatina e de adenosina trifosfato (ATP), metabolizar lactato, reabastecer oxigênio na mioglobina, reajustar a temperatura corporal, entre outras funções.² Portanto, parece que, mesmo após o exercício físico, ainda ocorre gasto energético. No caso do exercício aeróbico, a duração do Epoc pode ser de minutos a dias, dependendo principalmente da intensidade e do volume da sessão. Conhecer o consumo de oxigênio durante e após o exercício é, assim, essencial para mensurar o gasto energético de uma sessão ou programa de treinamento.

O treinamento contrarresistência (treinamento de força) envolve um conjunto de variáveis e combinações. Entre as variáveis, destacam-se a cadência, o intervalo entre séries, a frequência de treinamento, os tipos e a ordem dos exercícios, o trabalho total, a intensidade e o volume. Algumas delas claramente impactam no dispêndio energético, enquanto outras ainda não estão bem definidas. Esse conjunto de variáveis assume inúmeras combinações, dificultando a compreensão de sua ação. Somado a isso, as características individuais, como sexo, idade, composição corporal e nível de condicionamento físico, são intervenientes nessas variáveis.^{3,4}

Ainda permeia, principalmente no senso comum, a interpretação de que apenas o treinamento aeróbico é capaz de induzir a redução de gordura corporal, entretanto essa visão já foi superada no âmbito científico a partir de evidências consistentes, que mostram que o treinamento contrarresistência reduz a quantidade de tecido adiposo.⁵⁻⁷ As explicações estão relacionadas ao fato de que o treinamento contrarresistência induz importante gasto energético durante e após as sessões de treinamento e cronicamente promove ganho de massa muscular, o que contribui para o aumento do gasto energético basal.⁸

Há boa compreensão do impacto do treinamento aeróbico no gasto energético, mas o mesmo não é possível dizer para o treinamento contrarresistência. Apesar de essa última forma de treinamento proporcionar importantes benefícios fisiológicos e funcionais, seu impacto no gasto energético, em particular o induzido pelas variáveis velocidade de execução (cadência), tempo de intervalo entre séries e dias,

intensidade, volume e trabalho total, não está totalmente compreendido. Também ainda há pouca compreensão quanto a magnitude e significância do dispêndio energético induzido pelo treinamento contrarresistência.

Diante disso, o principal objetivo deste trabalho foi analisar e descrever o gasto energético induzido com a manipulação de diferentes variáveis e protocolos de treinamento resistido. Particular atenção foi dada ao E_{po}c, pois ainda menos se compreendem as variáveis que mais o impactam. Para atender o objetivo, delimitou-se uma revisão sistemática a partir da base de dados Pubmed.

A revisão sistemática é uma técnica científica objetiva, eficiente e reproduzível, que permite extrapolar achados de estudos independentes, avaliar a consistência deles e explicar possíveis inconsistências e conflitos. Uma revisão sistemática ocupa-se da leitura de alguns estudos, dezenas ou centenas, reunindo, organizando e avaliando criticamente os resultados para produzir conhecimento que permita ao leitor tomar decisões de forma rápida, precisa e segura.⁹ As revisões sistemáticas têm grande prestígio na comunidade científica,¹⁰ sendo o elo entre pesquisa e prática nas áreas de saúde e gestão.

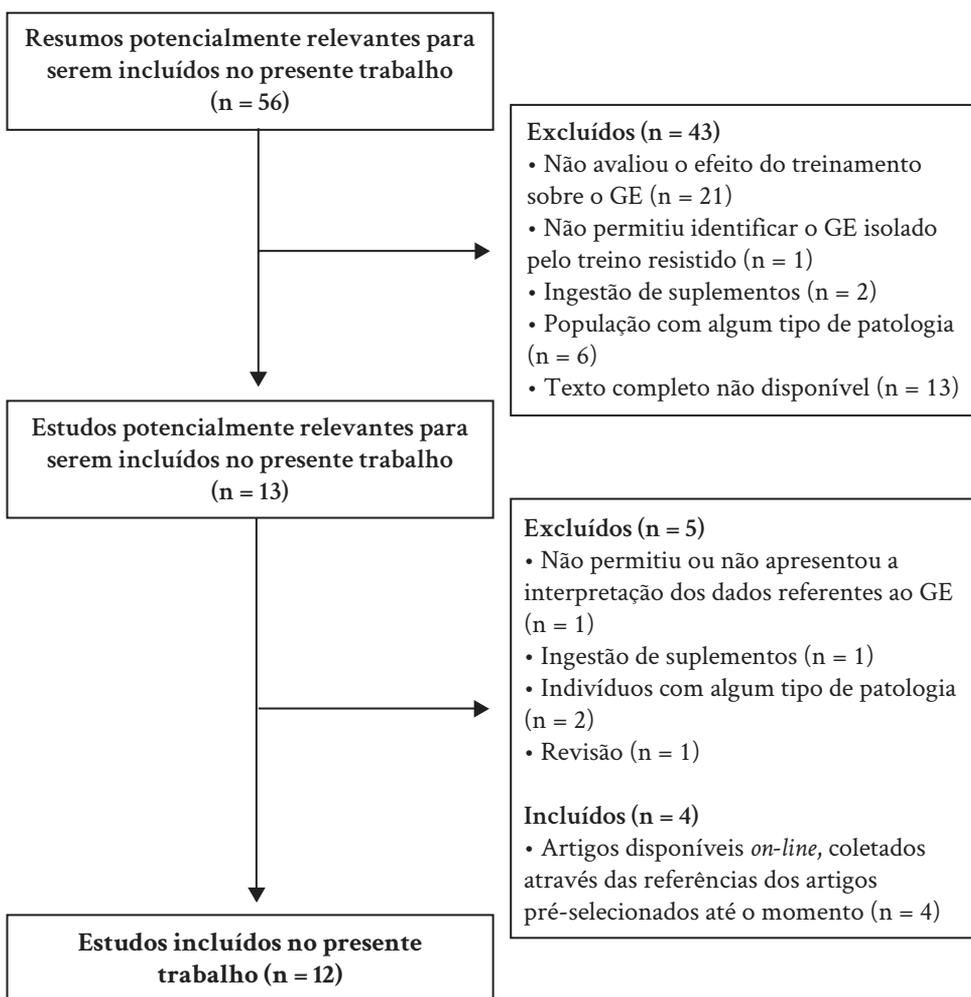
Metodologia

Inicialmente se realizou uma busca sistematizada na base de dados Pubmed. A combinação dos seguintes descritores para o título/resumo foi usada: “*strength*” OR “*resistance*” OR “*weight*” AND “*training*” AND “*E_{po}c*” NOT “*aerobic training*”. No primeiro momento foram obtidos dez estudos. Na sequência, realizou-se uma nova sistematização de busca, com a combinação dos seguintes descritores para o título/resumo: “*strength*” OR “*resistance*” OR “*weight*” AND “*training*” AND “*energy*” AND “*oxygen consumption*” NOT “*aerobic training*”. Obtiveram-se então mais 46 estudos, totalizando 56 artigos. Desse total, foram excluídos os que utilizavam modelos animais, os ensaios clínicos (intervenção com droga ou terapêutica), os artigos de revisão e os estudos cujo texto completo não estava disponível quando acessado utilizando-se o IP da Universidade Federal do Espírito Santo. Após as exclusões, totalizaram-se treze estudos.

Na sequência, procedeu-se à leitura desses treze artigos. Após essa etapa, outros cinco foram excluídos porque se tratava de análises com sujeitos portadores de algum tipo de doença ou que faziam ingestão de suplementação.

Posteriormente foi realizada consulta nas referências bibliográficas citadas nos artigos lidos e encontraram-se outros quatro artigos disponíveis *on-line*. Ao final, portanto, doze artigos foram utilizados no presente estudo. A Figura 1 ilustra a sistematização sequencial desse processo de seleção.

Figura 1 – Sistematização sequencial da busca por estudos para inclusão na revisão sistemática



GE: gasto energético

Fonte: Elaboração dos autores.

Resultados

Considerando que o número de estudos foi relativamente pequeno, optou-se por apresentar um resumo das principais características de cada um deles, com destaque aos aspectos metodológicos e aos resultados.

Em 2002, Schuenke, Mikat e McBride quantificaram a duração do Epoc após uma sessão de treino contrarresistência de alta intensidade.¹¹ O estudo foi composto por sete voluntários, com idade de 22 ± 3 (média + DP) anos e experiência mínima de seis meses em treinamento de força. Inicialmente os voluntários realizaram testes de uma repetição máxima (RM) no supino, *power clean* (movimento olímpico) e agachamento. Para evitar efeitos residuais metabólicos, nenhuma intervenção foi feita nas duas semanas posteriores. A sessão de intervenção teve formato de circuito, com quatro séries para cada um dos três exercícios, com 8-12 RMs e intervalo de dois minutos entre as séries. A coleta referente à captação de oxigênio foi realizada com calorimetria indireta, utilizando-se Quinton metabolic cart, 34, 29, 24, 10 e 5 horas pré-sessão e 14, 19, 24, 38, 43 e 48 horas pós-sessão.

O achado mais importante foi que o consumo de oxigênio induzido pela sessão de treinamento de alta intensidade se manteve significativamente elevado após 39 horas. Após 24 e 48 horas da sessão, o consumo de oxigênio foi respectivamente 348 % e 327 % maior quando comparado ao estado pré-exercício. Isso representou em torno de 404 e 369 kcal acima do consumo basal, respectivamente. Esses resultados levaram os autores a concluir que o treinamento contrarresistência de alta intensidade pode gerar Epoc significativo por até 48 horas.

Binzen, Swan e Manore objetivaram determinar o efeito de 45 minutos de exercício contrarresistência sobre o Epoc e a oxidação de substratos energéticos.¹² Foram recrutadas dez voluntárias, de 29 ± 3 anos, que praticavam levantamento de peso há um ano. A amostra foi submetida inicialmente à avaliação da força máxima. A captação de oxigênio foi conduzida em dois ensaios, com delineamento do tipo antes (controle) *vs* depois (exercício), utilizando calorimetria indireta, com MAX-1 metabolic cart.

Cada ensaio consistiu na captação de dados por três períodos consecutivos, sendo 20 minutos de metabolismo basal, 45 minutos de exercício ou controle e 120 minutos de Epoc (totalizando 185 minutos). O protocolo de exercício foi composto

por três séries de cada exercício, com dez repetições a 70 % de 1 RM, com intervalo de um minuto entre as séries, estruturado pelos seguintes exercícios: supino vertical, desenvolvimento, *leg press*, agachamento, extensão de joelhos, remada sentada, puxada alta, flexão e extensão de cotovelo.

Como esperado, o volume de oxigênio consumido durante os 45 minutos de exercício foi maior que o controle (31 ± 3 vs 10 ± 1 ; em litros), mas o principal achado foi que o consumo de oxigênio pós-exercício se manteve significativamente elevado (18,6 %) nos 120 minutos de Epoc (exercício = 33 ± 5 vs controle = $27 \pm 0,3$), e houve maior oxidação de gordura em favor do grupo exercício (29 vs controle = 16 kcal). Os resultados permitiram aos autores concluir que 45 minutos de treinamento contrarresistência de alta intensidade eleva significativamente o gasto energético pós-exercício.

No ano seguinte, Braun, Hawthorne e Markofski publicaram resultados obtidos de uma investigação que objetivou compreender a magnitude do Epoc em resposta a um evento agudo de exercício contrarresistência.⁵ Oito mulheres, com idade de 31 ± 9 anos, participaram do estudo. Para se familiarizar com os exercícios, cada participante completou três sessões de levantamento de peso antes dos testes de 1 RM. Os testes máximos ocorreram em torno de uma semana depois da familiarização e uma semana antes da intervenção com exercício.

Os testes de 1 RM foram feitos para *leg press*, extensão e flexão dos joelhos e cotovelos, supino e extensão dorsal. A intervenção com exercício e as análises de gases foram realizadas quase um mês depois. Para a análise de gases, utilizou-se calorimetria indireta (MedGraphics CardiO₂). O protocolo de exercício foi do tipo circuito, que consistiu em três séries, com quinze repetições a 65 % de 1 RM, trinta segundos de transição entre os exercícios e dois minutos de intervalo ao final de cada passagem. No fim da sessão, as voluntárias permaneceram em repouso durante uma hora para captação de oxigênio. Ressalta-se que os autores se preocuparam em controlar a variável ciclo menstrual.

Comparado às medidas pré-exercício ($0,19 \pm 0,01$ L.min⁻¹), o consumo de oxigênio manteve-se significativamente maior durante os sessenta minutos pós-exercício ($0,23 \pm 0,01$ L.min⁻¹), gerando Epoc de $3,73 \pm 0,39$ L.

Em 2006, Wu e Lin investigaram o efeito da intensidade de uma sessão de exercício contrarresistência no Epoc (até 120 minutos) e na utilização dos substratos

energéticos.¹³ A amostra foi de dezesseis homens, com média de 20 anos de idade e experiência em levantamento de peso há no mínimo 6 meses. Cada sujeito compareceu ao laboratório quatro vezes. Dados referentes à composição corporal foram coletados na primeira visita, o teste de 1 RM foi realizado na segunda e dados metabólicos basais, na terceira visita. No quarto momento realizaram-se dois protocolos de exercício – baixa intensidade (BI) e alta intensidade (AI) –, com diferença de três dias entre eles. O trabalho foi igualado para que apenas o efeito da intensidade pudesse ser identificado. Utilizou-se calorimetria indireta (K4b2 Cosmed). Os exercícios foram realizados na seguinte ordem: rosca direta com barra, remada em pé, supino, tríceps, *leg press* inclinado, agachamento, remada inclinada, extensão de joelhos. O protocolo de AI foi composto por três séries de dez repetições a 75 % de 1 RM, e o de BI, por três séries de quinze repetições a 50 % de 1 RM, ambos com dois minutos de intervalo entre as séries.

Os dois protocolos induziram consumo de oxigênio acima dos níveis basais, mas o Epoc foi maior no protocolo de AI (~ 125 kcal) do que no de BI (~ 90 kcal). O uso de gordura também foi significativamente maior para AI nos primeiros quarenta minutos do Epoc. Diante disso, e considerando o mesmo trabalho total, a intensidade se mostrou impactante para o Epoc.

Ainda em 2006, Haddock e Wilkin investigaram se o volume do treinamento contrarresistência teria impacto significativo no Epoc.¹⁴ Quinze mulheres saudáveis, de 24 ± 1 anos (média + erro padrão da média [EPM]), que já participavam em programas de treinamento de força, voluntariaram-se para o estudo. As voluntárias visitaram o laboratório para se familiarizar com o teste metabólico na semana anterior às intervenções. Os pesquisadores também aplicaram teste de 8 RM em nove diferentes exercícios: supino, *leg press*, puxada alta, flexão e extensão de joelhos e cotovelos, desenvolvimento e abdominal *crunch*. Os exercícios foram divididos em dois protocolos. O primeiro protocolo (P1) foi composto por uma única série de cada um dos nove exercícios. O segundo protocolo (P3) foi composto por três séries de cada um dos nove exercícios. Ambos foram executados na forma de circuito, com intervalo de noventa segundos entre os exercícios e com intensidade de 8 RM. Os dados metabólicos foram obtidos com analisador de gases (K4b2 Cosmed), de forma contínua durante o exercício, incluindo os noventa segundos de intervalo, e mais o Epoc (120 minutos após a sessão).

As sessões tiveram duração, em minutos, de $21 \pm 0,5$ e 63 ± 1 para P1 e P3, respectivamente. O principal achado do estudo foi que o Epoc (120 minutos) não foi diferente entre os protocolos ($P1 = 93 \pm 20$ vs $P3 = 94 \pm 7$; em kJ). No entanto o gasto energético total durante o exercício foi significativamente superior no P3 ($P3 = 964 \pm 5$ vs $P1 = 333 \pm 16$; em kJ, média + EPM). Os autores concluíram que o volume da sessão tem grande impacto no gasto energético total durante o exercício, mas não para o Epoc.

Scott se preocupou em estudar a magnitude de participação do sistema anaeróbio no gasto energético pós-exercício.¹⁵ Essa preocupação é pertinente, já que o sistema de calorimetria mensura oxigênio e faz extrapolações para o gasto energético total, que inclui a energia produzida pelo sistema anaeróbio. No seu estudo, Scott coletou lactato sanguíneo para posteriormente estimar a energia produzida anaerobicamente a partir dessa informação. O autor utilizou-se de dois protocolos de exercício contrarresistência: um protocolo de força (mais carga e menos repetições; 80 % de 1 RM) e um protocolo de resistência de força (mais repetições e menos carga; 60 % de 1 RM). O teste de 1 RM foi realizado previamente às intervenções. A ideia do protocolo a 80 % de 1 RM era promover maior utilização de ATP-CP armazenados e menor produção de lactato.

A amostra foi composta por onze voluntários, cinco homens com idade de 26 ± 8 (média + DP) anos e seis mulheres com 25 ± 7 anos. Os sujeitos foram aleatoriamente designados a realizar duas séries de três exercícios de levantamento de peso (flexão de cotovelo, supino e *leg press*) para cada protocolo, com dois minutos de intervalo entre as séries. Cada exercício foi realizado em dia distinto, ou seja, cada sessão foi composta de um único exercício.

Além de lactato sanguíneo, o estudo mensurou a captação de oxigênio com um analisador de gases (Parvo Medics, Sandy) durante e após (Epoc) a sessão. Na primeira rotina (60 % de 1 RM), as repetições foram realizadas até a exaustão. Na segunda rotina (80 % de 1 RM), os sujeitos realizaram duas séries de seis repetições para flexão de cotovelo, de oito repetições para supino e de dez repetições para *leg press*. Dos onze voluntários, um não completou o supino e quatro não completaram o *leg press*.

Devido ao maior volume, o protocolo de 60 % de 1 RM gerou maior dispêndio energético total (~ 323 kJ) que o protocolo de 80 % (~ 204 kJ). Entretanto, nesse estudo, o autor não apresentou o resultado de Epoc separadamente do total,

inviabilizando interpretações sobre o impacto da intensidade e do volume no Epoc. O resultado mais importante foi o fato de a energia produzida anaerobicamente ter sido expressiva, de aproximadamente 56 % e 25 % do total de energia produzida aerobicamente na primeira e na segunda série, respectivamente.

Silva, Bretano e Kruehl utilizaram dois sistemas de treinamento de força objetivando identificar se a ordem dos exercícios afeta o Epoc.¹⁶ Um sistema foi o pré-exaustão (PE), que utilizou sete exercícios para o mesmo grupo muscular, com pouco ou nenhum intervalo entre eles. O outro foi o circuito (CT), também caracterizado por sete exercícios de força realizados sequencialmente, alternando os grupos musculares.

A amostra foi composta por oito mulheres fisicamente ativas com idade média de 23 ± 2 anos (média \pm DP), mas que estavam há pelo menos um ano sem praticar treinamentos envolvendo levantamento de peso. Nos dois sistemas de treinamento foram realizadas três séries de doze repetições para cada um dos sete exercícios (supino, voador peitoral e dorsal, *leg press*, extensora e flexora de joelhos, remada alta).

Os dados foram coletados em cinco dias não consecutivos. No primeiro dia foram coletados os dados referentes à composição corporal. No segundo dia houve a familiarização com os exercícios. No terceiro, realizou-se o teste de 1 RM. No quarto e quinto dias, aplicou-se coleta dos gases antes e trinta minutos após as sessões de exercício utilizando-se um ergoespirômetro portátil (Aerosport, KB1-C). Entre esses últimos dias, houve intervalo mínimo de uma semana. As cargas de treinamento foram 50 % e 55 % de 1 RM para os exercícios mono e multiarticulares, respectivamente.

O Epoc não foi significativamente diferente entre os dois sistemas (CT = 22 ± 4 e PE = 22 ± 6 ; em L). Dados em quilocalorias, os valores do Epoc representaram 35 ± 30 e 35 ± 28 kcal para CT e PE, respectivamente. Os resultados permitiram aos autores concluir que a magnitude do Epoc não é afetada pela ordem em que os exercícios são realizados.

Scott, Leary e Tenbraak investigaram os custos energéticos anaeróbio e aeróbio induzidos pelo trabalho (distância *vs* peso), em duas séries de supino até a fadiga, com protocolos de 70 %, 80 % e 90 % de 1 RM e cinco minutos de intervalo entre as séries.¹⁷ Foram dez voluntários do sexo masculino, com idade de 24 ± 3 anos (média + DP) e experiência mínima de três meses em levantamento de peso.

Foram quatro visitas não consecutivas ao laboratório para a realização de teste de 1 RM e dos três diferentes protocolos. Além da captação de oxigênio por

calorimetria indireta (MMS-2400, Parvo Medics), a concentração sanguínea de lactato foi mensurada durante os intervalos e pós-exercício.

Depois dos dois conjuntos de levantamento de peso até a fadiga, o gasto energético total (durante + após) não foi diferente entre os protocolos 70 % (97 ± 18 kJ) e 80 % (91 ± 22 kJ), mas esses dois valores foram significativamente maiores do que no protocolo de 90 % (72 ± 11 kJ). Por outro lado, para o Epoc (em kJ) isoladamente, não houve diferença significativa entre os protocolos 70 % (50 ± 12), 80 % (49 ± 18) e 90 % (45 ± 8). Os autores também identificaram importante participação do componente anaeróbio na energia despendida.

Apesar da semelhança do Epoc, o trabalho total foi diferente entre os protocolos de 70 % (637 ± 122 J), 80 % (512 ± 93 J) e 90 % (325 ± 93 J). Esse resultado sugere que o volume não seria impactante para o Epoc, entretanto os autores encontraram correlação positiva moderada entre trabalho e Epoc ($r = 0,68$), mostrando que, se volume for interpretado como sinônimo de trabalho, também contribui para o Epoc. Além disso, permite interpretar que a intensidade é um fator bastante impactante para o Epoc. De fato, considerando que energia é a capacidade de produzir trabalho, a razão entre trabalho e energia fornece um índice aproximado da eficiência energética de cada protocolo. Quando se faz a razão dos valores médios de trabalho pelo Epoc (energia) para as intensidades de 70 %, 80 % e 90 %, obtêm-se os seguintes índices, respectivamente: 12,7; 10,4; e 7,2. Ou seja, quanto menor a intensidade, maior é a eficiência energética. Gasta-se, portanto, menos energia para produzir trabalho nas menores intensidades. O fato de intensidades maiores terem menor eficiência energética explicaria o Epoc similar apesar dos trabalhos diferentes.

Farinatti e Castinheiras Neto avaliaram o impacto de dois diferentes tempos de intervalo (1 vs 3 minutos) na captação de oxigênio durante e depois de protocolos de exercícios resistidos com múltiplas séries, envolvendo grandes e pequenos grupos musculares.¹⁸

Foram selecionados dez homens saudáveis, com 26 ± 3 anos de idade (média + DP) e pelo menos um ano de experiência em treinamento de força. As medidas foram obtidas em seis dias não consecutivos, envolvendo avaliação da composição corporal e teste de 15 RM. Os protocolos foram compostos por cinco séries, com dez repetições utilizando a carga obtida no teste de 15 RM. Utilizou-se o equipamento voador nos intervalos de um (V1) e três (V3) minutos e o *leg press* nos intervalos de um

(LP1) e três (LP3) minutos. A captação de oxigênio foi obtida por calorímetro indireto (VO2000, Medical Graphics).

O consumo de oxigênio (em L) foi maior no *leg press*, tanto no protocolo de um (LP1 = 34 ± 3 vs V1 = 26 ± 3) quanto de três minutos (LP3 = 36 ± 3 vs V3 = 28 ± 2). O Epoc foi medido por noventa minutos, e apenas houve diferença significativa entre V1 (23 ± 3 L) e LP1 (27 ± 4 L). Os autores concluíram que a captação de oxigênio durante e após as sessões de treinamento resistido, com trabalho semelhante, não sofre influência do tempo de intervalo, ao menos para os tempos de um a três minutos.

Mukaimoto e Ohno se preocuparam em investigar se a velocidade do movimento teria impacto no gasto energético.¹⁹ A amostra foi de onze homens fisicamente ativos, com 22 ± 3 anos de idade (média + EPM). Eles fizeram cinco visitas ao laboratório, em dias alternados. Nos dois primeiros dias foram realizadas medidas referentes a composição corporal, captação de oxigênio em repouso por 180 minutos e teste de 1 RM. Do terceiro ao quinto dia foram realizados os seguintes protocolos: exercício de baixa intensidade com movimento lento (protocolo BIL); exercício de alta intensidade com movimento habitual (protocolo AIH); e exercício de baixa intensidade com movimento habitual (protocolo BIH). Os movimentos habitual e lento eram de um e quatro segundos, respectivamente, para ambas as fases de contração. As intensidades baixa e alta eram 50 % e 80 % de 1 RM, respectivamente.

A sessão foi do tipo circuito, com quatro exercícios (supino, *leg press*, remada, extensão de joelho), com três séries até a exaustão e dois minutos de intervalo entre as séries. Para a coleta e análise de oxigênio, utilizou-se espirometria portátil (MetaMax 3B, Cortex). Os protocolos foram realizados com pelos menos quatro dias de intervalo entre eles.

O Epoc total (em L) para os protocolos BIL, AIH e BIH foi: 17 ± 3 ; 22 ± 3 ; e 21 ± 2 . E o gasto energético total (em kcal) para os respectivos protocolos foi: 348 ± 17 ; 373 ± 13 ; e 366 ± 11 . O trabalho total (carga vs repetições) foi aproximadamente duas vezes maior no grupo BIH comparado ao BIL, mostrando que o maior tempo de tensão permite gerar gasto energético equivalente ao induzido pelo maior volume.

Em mais um estudo de Scott, este publicado em 2012, objetivou-se investigar o gasto energético em três diferentes cadências de levantamento de peso em séries submáximas. Foram dez voluntários, com 23 ± 3 (média + DP) anos de idade e pelo menos três meses de experiência em levantamento de peso.²⁰

Foram quatro visitas ao laboratório. Na primeira, realizou-se o teste de 1 RM para o exercício supino. Nas três seguintes visitas, realizaram-se três séries de cinco repetições, a 70 % de 1 RM, com quatro minutos de intervalo entre as séries, em três diferentes cadências de levantamento de peso: C1, 1,5 segundo, fase excêntrica-concêntrica (total de 45 segundos); C2, 4 segundos na fase excêntrica e 1 segundo na concêntrica (total de 75 segundos); C3, 1 segundo na fase excêntrica e 4 segundos na fase concêntrica (total de 75 segundos).

Um pequeno dispositivo (*fly wheel*) acoplado a um microcompressor foi conectado a um cabo móvel na máquina Smith para medir a distância que a barra percorria, permitindo o cálculo do trabalho como o produto entre o peso levantado e a distância percorrida pela barra. A captação de oxigênio por calorimetria indireta (MMS-2400, Parvo Medics) foi realizada em repouso, durante e após a sessão de levantamento de peso. Como habitual nos estudos desse autor, a concentração sanguínea de lactato também foi avaliada.

O Epoc (em kJ) foi significativamente maior nos protocolos C2 (50 ± 23) e C3 (50 ± 23), e menor para C1 (39 ± 18). O mesmo comportamento ocorreu para o gasto energético total (C1 = 60 ± 24 ; C2 = 80 ± 28 ; C3 = 84 ± 28 ; em kJ). O trabalho total foi similar entre os protocolos (em torno de 450 a 465 J).

Por último, Cesar e outros investigaram o impacto de dois protocolos de treinamento com pesos e intensidades distintas sobre o gasto energético.²¹ A amostra foi composta por doze mulheres que praticavam treinamento de força há no mínimo seis meses e idade de 23 ± 3 anos (média \pm DP). As voluntárias passaram por avaliação clínica (anamnese, exame físico e teste ergométrico), testes de 1 RM e medida do consumo de oxigênio durante o treinamento com pesos, em dias alternados com intervalos de 48 e 72 horas. Utilizou-se calorimetria indireta com telemetria para medida do consumo de oxigênio (VO2000 Medical Graphics). Os testes foram feitos nos exercícios supino, puxador costas, desenvolvimento, tríceps e rosca com barra, *leg press* 45°, cadeira extensora e mesa flexora.

Dos dois protocolos, um foi típico de treinamento de força máxima (Fmax) e outro, característico de resistência muscular localizada (RML). A sessão de Fmax foi composta por três séries, três a cinco repetições, a 90 % de 1 RM, com intervalos de três minutos entre as séries. A sessão RML foi composta por três séries, quinze a vinte repetições, a 50 % de 1 RM, com intervalos de um minuto entre as séries. A

ordem de execução dos protocolos foi aleatória. A medida de oxigênio ocorreu no repouso e durante trinta minutos após a sessão.

O gasto energético total foi maior no protocolo Fmax (Fmax = 145 ± 21 vs RML = 138 ± 55; em kcal), mas alguns problemas metodológicos dificultam a interpretação desses resultados. Um deles refere-se ao fato de os autores não descreverem o trabalho total dos dois protocolos. Isso impediu a inferência da quantidade de energia necessária para realizar cada unidade de trabalho (trabalho/energia). Outro problema é que os autores não informaram se todas as voluntárias executaram repetições máximas. Não sabemos se isso causaria algum impacto. E, por último, o tempo entre uma série e outra foi bastante diferente entre os dois protocolos. Como também ocorre Epoc entre uma série e outra, essa diferença de intervalos certamente influenciou os valores reais de Epoc.

Na Tabela 1 estão apresentados os principais aspectos metodológicos e resultados dos doze estudos utilizados em nossa revisão sistemática.

Tabela 1 – Principais características metodológicas e resultados dos estudos analisados na revisão sistemática

Estudo	Grupos	Idade (anos)	n	Sexo	Série (nº ex.)	Rep.	Intens.	GE total (kcal)	Epoc Y (kcal) (duração)
(a)	Fmax	23 ± 3 ^a	12	F	3 (8)	3-5	90 %	145 ± 22	ND
	RML					15-20	50 %	138 ± 55	ND
(b)	BIL	22 + 3 ^b	11	M	3 (4)	RM _s	50 %	348 ± 17	86 ± 13 (3 h)
	AIN						80 %	373 ± 13	112 ± 17 (3 h)
	BIN						50 %	366 ± 11	106 ± 11 (3 h)
(c)	C 1	23 ± 3 ^a	10	M	3 (1)	5	70 %	14 ± 6	9 ± 4 (#)
	C 2							19 ± 7	12 ± 6 (#)
	C 3							20 ± 7	12 ± 5 (#)
(d)	V1	26 ± 3 ^a	10	M	5 (1)	10	15 RM _s	ND	115 ± 17 (1,5 h)
	V3								108 ± 16 (1,5 h)
	LP1								139 ± 21 (1,5 h)
	LP3								122 ± 19 (1,5 h)
(e)	PE	23 ± 2 ^a	8	F	3 (7)	12	50-55 %	ND	111 ± 31 (0,5 h)
	TC								109 ± 20 (0,5 h)

Estudo	Grupos	Idade (anos)	n	Sexo	Série (nº ex.)	Rep.	Intens.	GE total (kcal)	Epoc Y (kcal) (duração)
(f)	P70	24 ± 3 ⁽²⁾	10	M	2 (1)	RMs	70 %	23 ± 4	12 ± 3 (#)
	P80						80 %	22 ± 5	12 ± 4 (#)
	P90						90 %	17 ± 3	11 ± 2 (#)
(g)	RML	26 ± 8 ^a 25 ± 7 ^a	5 6	M F	2 (3)	RMs	60 %	26 ± 13	~ 9 ± 4 (#)
	Força	26 ± 8 ^a 25 ± 7 ^a	5 6	M F	2 (3)	6-10	80 %	17 ± 9	~ 6 ± 3 (#)
(h)	P1	24 ± 1 ^b	15	F	1 (9)	8	RMs	233 ± 9	154 ± 6 (2 h)
	P3				3 (9)			388 ± 17	158 ± 7 (2 h)
(i)	AI	20 ± 2 ^a	16	M	3 (8)	10	75 %	ND	~ 125 (2 h)
	BI					15	50 %		~ 90 (2 h)
(j)	TC	31 ± 9 ^a	8	F	3 (7)	~ 15	65 %	ND	~ 19 (1 h)
(k)	TR	29 ± 3 ^a	10	F	3 (9)	3-5	70 %	ND	167 ± 25 (2 h)
(l)	24 h	22 ± 3 ^a	7	M	4 (3)	15-20	RMs	ND	~ 404 (24 h)
	48 h					RMs			~ 369 (48 h)

n: número de participantes do estudo; *Série* (nº ex.): número de séries seguido pelo número de exercícios dentro dos parênteses; *Rep.*: número de repetições; *RMs*: repetições realizadas até a falha concêntrica; *Intens.*: intensidade, apresentada como % de 1 RM ou número de repetições máximas; *GE total*: gasto energético total, incluindo *Epoc*; *Epoc Y* (duração): *Epoc* seguido pela duração da medição entre parênteses; *NA*: não se aplica; *ND*: não descrito; *x^a*: variação dada em desvio padrão; *x^b*: variação dada em erro padrão da média; *x⁽²⁾*: não foi possível identificar a unidade de medida da variação; (#): nos estudos de Scott, a mensuração do *Epoc* foi realizada até os valores de consumo de O₂ ficarem abaixo de 5 ml/kg/min (exceção para o estudo de Scott (g), em que a mensuração foi feita até o consumo de O₂ igualar-se com o repouso; ~: refere-se a valores próximos à média, usados quando não foi possível determinar os valores exatos.

Nota: Em relação às siglas dos grupos, consultar apresentação dos resultados de cada estudo.

Fonte: (a) Cesar e outros; (b) Mukaimoto e Ohno; (c) Scott; (d) Farinatti e Castinheiras Neto; (e) Silva, Bretano e Kruehl; (f) Scott, Leary e Tenbraak; (g) Scott; (h) Haddock e Wilkin; (i) Wu e Lin; (j) Braun, Hawthorne e Markofski; (k) Binzen, Swan e Manore; (l) Schuenke, Mikat e McBride.^{5,11-21}

Discussão

Os resultados dos estudos apresentados na Tabela 1 permitem fazer interpretações quanto ao impacto da intensidade, volume, cadência de execução, tempo de intervalo entre séries e trabalho total no gasto energético e *Epoc*.

Alguns estudos se preocuparam exclusivamente em avaliar o impacto de uma sessão de treinamento contrarresistência sobre o gasto energético e o *Epoc*.^{5,11,12} Destaque

para o estudo de Binzen, Swan e Manore que, além do EPOC elevado, em torno de 19 % (em 120 minutos), encontrou maior oxidação de gordura em favor do grupo exercício comparado ao controle.¹² Esse resultado é interessante, pois mostra que, após um treinamento com característica mais anaeróbia, ocorre uso aumentado de gordura, o que ajuda na compreensão do porquê de pessoas que praticam treinamento de força conseguirem manter baixo percentual de gordura. Aliás, o estudo de Wu e Lin ratificou essa interpretação e mostrou ainda que treinamento de maior intensidade gera maior oxidação de gordura durante o EPOC quando comparado a treinamento de menor intensidade.¹³

Outro destaque é para o estudo de Schuenke, Mikat e McBride.¹¹ Esses autores verificaram que o EPOC se mantém significativamente elevado por 39 horas após uma sessão de treinamento contrarresistência de alta intensidade. O gasto energético após 24 e 48 horas foi aproximadamente 404 e 369 kcal acima do nível basal, respectivamente. Esses valores são bastante expressivos. Ao mesmo tempo contrariam a maioria dos estudos que tem mostrado que o EPOC se finaliza entre 30 e 120 minutos após a sessão de treinamento.

Nenhum dos estudos incluídos na presente revisão repetiu o estudo de Schuenke, Mikat e McBride objetivando testar sua reprodutibilidade.¹¹ Uma possível explicação para os valores aumentados do EPOC nesse estudo está relacionada ao fato de que ocorrem oscilações no consumo de oxigênio ao longo de 48 horas e, apesar de a quantidade de oxigênio consumida ser apenas levemente superior após a sessão de exercício, o somatório passa a ser expressivo em 48 horas.

A magnitude de consumo de oxigênio pós-exercício pode estar relacionada aos componentes rápido, lento e ultralento do EPOC. A análise da influência de uma variável sobre a duração do EPOC deve considerar que a curva de recuperação do VO_2 está associada a vários fatores. Por exemplo, o reabastecimento dos estoques de oxihemoglobina e oximioglobina e a restauração dos fosfagênios e da energia para reconversão do lactato em glicogênio estão relacionados ao componente rápido do EPOC. Já os ajustes da temperatura corporal, circulação e ventilação justificariam o EPOC elevado na primeira hora. O aumento no metabolismo dos ácidos graxos, a presença do cortisol e o dano muscular, entre outras variáveis, estariam associados ao componente lento ou ultralento do EPOC.⁴

A importância da variável intensidade, representada pelo percentual da força voluntária máxima (% 1 RM) ou número de repetições máximas (RMs),²² para o gasto

energético e Epoc, pôde ser avaliada principalmente pelos resultados de três estudos.^{13,17,19} No estudo de Wu e Lin, os autores igualaram o trabalho (carga *vs* distância).¹² Trabalho é uma das formas possíveis de expressar o volume de treinamento de força.²² E na nossa interpretação é a melhor estratégia. Nesse sentido, se uma sessão de treinamento iguala o volume, torna-se possível interpretar o impacto da variável intensidade. Os autores mostraram que a intensidade de 75 % de 1 RM gerou Epoc 38 % acima da intensidade de 50 % de 1 RM. Scott, Leary e Tenbraak não igualaram o volume de treinamento, mas verificaram que o treinamento de maior intensidade (90 % de 1 RM), apesar de ter apresentado aproximadamente metade do volume do grupo que exercitou a 70 % de 1 RM, gerou Epoc similar.¹⁷ Nesse estudo é possível perceber que em intensidades menores se gasta menos energia para produzir a mesma quantidade de trabalho. Ou seja, quanto maior a intensidade, menor a eficiência energética. A interpretação dos resultados de Mukaimoto e Ohno será descrita mais adiante.¹⁹

Por ora, considerando o exposto, poder-se-ia privilegiar o treinamento com maiores intensidades para redução do percentual de gordura. De fato, fisiologicamente isso se mostra verdadeiro, mas é preciso compreender que treinos de alta intensidade limitam a capacidade de produzir grandes volumes, em virtude da fadiga precoce. Além disso, estão mais associados a lesões. Por sua vez, treinos de baixa intensidade permitem grandes volumes, o que permite maior gasto energético total, como mostrou o estudo de Scott, Leary e Tenbraak.¹⁷ Nesse caso, o problema passa a ser o fator tempo, uma vez que grandes volumes demandam mais tempo. Ou seja, o profissional que pretende prescrever treinos que induzam maior gasto calórico precisará considerar as interpretações deste parágrafo. Nível de treinamento, motivação, idade e riscos associados, entre outras variáveis, também devem ser consideradas na tomada de decisão.

A associação positiva entre volume de treinamento e gasto energético é consenso,^{3,15,23} entretanto a associação entre volume e Epoc não parece tão clara assim. Em relação a isso, dois dos estudos inclusos nesta revisão permitem alguma interpretação.^{14,17} Haddock e Wilkin investigaram o impacto de duas sessões de exercício de força (1 *vs* 3 séries; protocolo P1 e P3, respectivamente) no Epoc, mantendo a mesma intensidade (8 RMs). Apesar de o gasto energético durante a sessão de treinamento ter sido quase três vezes superior no P3, os autores não encontraram diferença significativa entre os protocolos P1 e P3 para o Epoc de 120 minutos.¹⁴

Há uma consideração importante em relação a esse estudo. Os autores interpretaram o Epoc como o gasto energético pós-sessão, entretanto o conceito de Epoc se refere ao consumo de oxigênio acima do nível basal no pós-exercício, ou seja, no intervalo entre um exercício (série) e outro, também há Epoc. Se os autores tivessem somado o Epoc gerado após cada exercício com aquele obtido nos 120 minutos pós-sessão, muito provavelmente teriam encontrado diferenças significativas. No P1, realizou-se uma média de 101 repetições e, no P3, de 269 repetições. Se imaginarmos que cada repetição induz Epoc, é difícil acreditar que o P3 não tenha produzido maior Epoc.

Certamente a dificuldade dos autores foi o fato de o intervalo entre os exercícios (90 segundos) ser curto, de modo que o consumo de oxigênio possivelmente não tenha retornado aos valores de repouso, o que dificulta as medidas de Epoc após cada exercício. De fato, uma informação que fortalece essa interpretação é que o gasto energético total (sessão + Epoc) dividido por minuto não foi diferente entre os grupos. Se o Epoc fosse, de fato, igual entre P1 e P3, isso não ocorreria, pois a única variável manipulada foi o volume.

Scott, Leary e Tenbraak encontraram correlação positiva moderada entre trabalho (volume) e Epoc ($r = 0,68$). Essa correlação é considerada moderada a forte, o que não explica todo o gasto energético, mas explica grande parte (em torno de 46 %).

Outra variável bastante importante é a intensidade.¹⁷ A variação da velocidade, ou cadência de execução, do exercício é uma estratégia sugerida para modular a intensidade do treinamento da força.²² Dois trabalhos incluídos nesta revisão estudaram a influência dessa variável no Epoc.¹⁹ Os resultados do estudo de Scott permitiram interpretar que o tempo de tensão muscular apenas tem importante impacto no dispêndio energético quando o trabalho é equivalente, mas o fato de o tempo de tensão ser maior na fase excêntrica ou concêntrica não parece ter impacto significativo.²⁰

O estudo de Mukaimoto e Ohno permitiu outras interpretações. Eles realizaram três protocolos de exercícios: BIL, AIH e BIH.¹⁹ Os protocolos BIL e BIH eram de baixa intensidade (50 % de 1 RM), mas com movimento lento (4 segundos) e habitual (1 segundo), respectivamente. O AIH era de alta intensidade (80 % de 1 RM) e movimento habitual. Tanto o Epoc quanto o gasto energético total foram similares entre os protocolos.

Apesar de o volume (carga *vs* repetições) ter sido aproximadamente duas vezes maior no grupo BIH comparado ao BIL, o maior tempo de tensão foi suficiente para gerar gasto energético similar. Embora não pretendamos discutir questões conceituais, esse resultado indica que o tempo de tensão é uma variável que poderia ser incorporada ao cálculo de volume, uma vez que volume se refere ao aspecto quantitativo do treinamento. A duração total da sessão de treino, por outro lado, foi quase duas vezes maior para o grupo BIL. Ou seja, nesse caso, gastou-se mais tempo para gerar os mesmos gasto energético total e Epoc.

Diante disso, pode-se interpretar que, se o tempo for um fator limitante na prescrição de treinamento de força, seria mais interessante treinar com velocidades de execução maiores. Por outro lado, se o fator limitante for a capacidade de fazer muitas repetições, pode-se usar a estratégia de repetições lentas (ou talvez isométrica).

Esse estudo também fortalece nossa interpretação da importância da intensidade para o gasto energético e o Epoc. Isso porque o trabalho total do grupo BIH foi aproximadamente 1,3 vez maior que o do grupo AIH. A única variável diferente entre esses dois grupos foi a intensidade, maior para o AIH, mas, apesar do maior trabalho a favor do grupo BIH, o gasto energético total não foi diferente. Aliás, a duração da sessão de treino do protocolo AIH foi aproximadamente 22 % menor que do grupo BIH e 55 % menor que do grupo BIL. Novamente, se o fator tempo for limitante, é preciso considerar a variável intensidade, como já discutimos anteriormente.

O tempo de intervalo entre séries é uma variável associada à intensidade da sessão de treinamento. Quanto menor o primeiro, maior será a segunda.²² Somente um estudo analisou essa variável, e os resultados permitiram interpretar que, quando o trabalho é semelhante, o dispêndio energético não é afetado substancialmente pelo tempo de intervalo entre séries.¹⁷ Parece que o gasto energético depende mais do trabalho que das vias metabólicas de transferência de energia, mas, considerando que somente um artigo investigou o impacto da manipulação do intervalo de recuperação entre séries sobre o dispêndio energético, a extrapolação desse achado precisa ser cautelosa. É prudente esperar por mais estudos com diferentes tempos de intervalo para interpretar com mais segurança esse fenômeno.

Uma limitação da maioria dos estudos apresentados nesta revisão foi o não controle (ou não descrição) do trabalho total da sessão de treinamento. O trabalho pode ser obtido pelo produto da distância pela carga.²² Para que se possa testar o impacto de diferentes variáveis, é importante controlar o trabalho da sessão.^{17,20}

Outro aspecto que merece discussão é o fato de que o gasto energético anaeróbio de uma sessão de treinamento representa a parte mais significativa no dispêndio energético total durante o exercício. A oclusão do fluxo sanguíneo durante a contração muscular, que gera hipóxia, mas não impede a realização da execução, a brevidade dos exercícios e a ausência de um estado fisiológico estável geram dúvida sobre a real capacidade da medida do consumo de oxigênio como estratégia para quantificar o gasto energético de uma sessão de treinamento contrarresistência,^{17,20} portanto alguma prudência é necessária na interpretação do gasto energético medido apenas pelo consumo de oxigênio.

Considerações finais

Em que pesem as limitações decorrentes da carência de estudos específicos e as limitações do presente trabalho, conclui-se que as variáveis que mais impactam o gasto energético e o Epoc são volume e intensidade.

Uma questão que merece consideração é se o Epoc teria magnitude suficiente para ter impactos significativos no controle ponderal. Alguns autores destacaram em seus estudos que a magnitude do Epoc era questionável, mas, pelo conjunto de estudos, o que percebemos foi que o Epoc correspondeu a de 25 % a 65 % do gasto energético total. Esses percentuais nos parecem muito representativos. Assim, se a avaliação do gasto energético apenas considerar a sessão de treinamento de maneira isolada, possivelmente subestimar-se-á de 25 % a 65 % do gasto energético total.

Além disso, o efeito cumulativo do Epoc nas muitas sessões de treino, ao longo de uma periodização, nos parece relevante para o gasto energético total. Há ainda que se considerarem as limitações da técnica de medida. Será que pequenas elevações do gasto energético de repouso seriam captadas pela atual técnica de medida?

O treinamento de força claramente contribui para a manutenção da massa corporal ideal e a redução do peso gordo. Os mecanismos avaliados certamente estão relacionados ao balanço energético, mas precisam ser mais bem compreendidos.

Referências

1. MCARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. **Fisiologia do exercício: nutrição, energia e desempenho humano**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
2. SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 2. ed. Barueri: Manole, 2003.
3. MEIRELLES, C. M.; GOMES, P. S. C. Acute effects of resistance exercise on energy expenditure: revisiting the impact of the training variables. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, Niterói, v. 10, n. 2, p. 131-138, 2004.
4. CASTINHEIRAS NETO, A. G.; SILVA, N. L.; FARINATTI, P. T. V. Influência das variáveis do treinamento contra-resistência sobre o consumo de oxigênio em excesso após o exercício: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, Niterói, v. 15, n. 1, p. 70-78, 2009.
5. BRAUN, W. A.; HAWTHORNE, W. E.; MARKOFSKI, M. M. Acute EPOC response in women to circuit training and treadmill exercise of matched oxygen consumption. **European Journal of Applied Physiology**, Berlin, v. 94, n. 5-6, p. 500-504, 2005.
6. GELIBTER, A. *et al.* Effects of strength or aerobic training on body composition, resting metabolic rate, and peak oxygen consumption in obese dieting subjects. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, MD, v. 66, n. 3, p. 557-563, 1997.
7. STRASSER, B.; SCHOBERSBERGER, W. Evidence for resistance training as a treatment therapy in obesity. **Journal of Obesity**, New York, v. 2011, Article ID 482564, 2011.
8. SWORD, D. O. Exercise as a management strategy for the overweight and obese: where does resistance exercise fit in? **Strength and Conditioning Journal**, Lawrence, KS, v. 34, n. 5, p. 47-55, 2012.
9. CASTRO, A. A. *et al.* **Curso de revisão sistemática e metanálise**. São Paulo: LED-DIS/UNIFESP, 2002.
10. GHORAYEB, N. *et al.* Diretriz em cardiologia do esporte e do exercício da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 100, n. 1, supl. 2, p. 1-41, 2013.

11. SCHUENKE, M. D.; MIKAT, R. P.; MCBRIDE, J. M. Effect of an acute period of resistance exercise on excess post-exercise oxygen consumption: implication for body mass management. **European Journal of Applied Physiology**, Berlin, v. 86, n. 5, p. 411-417, 2002.
12. BINZEN, C. A.; SWAN, P. D.; MANORE, M. M. Postexercise oxygen consumption and substrate use after resistance exercise in women. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 33, n. 6, p. 932-938, 2001.
13. WU, B.; LIN, J. Effects of exercise intensity on excess post-exercise oxygen consumption and substrate use after resistance exercise. **Journal of Exercise Science and Fitness**, Singapore, v. 4, n. 2, p. 103-109, 2006.
14. HADDOCK B. L.; WILKIN L. D. Resistance training volume and post exercise energy expenditure. **International Journal of Sports Medicine**, Stuttgart, v. 27, n. 2, p. 143-148, 2006.
15. SCOTT, C. B. Contribution of blood lactate to the energy expenditure of weight training. **Journal of Strength and Conditioning Research**, Champaign, v. 20, n. 2, p. 404-411, 2006.
16. SILVA, R. L.; BRETANO, M. A.; KRUEL, L. F. M. Effects of different strength training methods on post exercise energetic expenditure. **Journal of Strength and Conditioning Research**, Champaign, v. 24, n. 8, p. 2255-2260, 2010.
17. SCOTT, C. B.; LEARY, M. P.; TENBRAAK, A. J. Energy expenditure characteristics of weight lifting: 2 sets to fatigue. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, Champaign, v. 36, n. 1, p. 115-120, 2011.
18. FARINATTI, P. T. V.; CASTINHEIRAS NETO, A. G. The effect of between-set rest intervals on the oxygen uptake during and after resistance exercise sessions performed with large-and small-muscle mass. **Journal of Strength and Conditioning Research**, Champaign, v. 25, n. 11, p. 3181-3190, 2011.
19. MUKAIMOTO, T.; OHNO, T. Effects of circuit low-intensity resistance exercise with slow movement on oxygen consumption during and after exercise. **Journal of Sports Sciences**, London, v. 30, n. 1, p. 79-90, 2012.
20. SCOTT, C. B. The effect of time-under-tension and weight lifting cadence on aerobic, anaerobic, and recovery energy expenditure: 3 submaximal sets. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, Champaign, v. 37, n. 2, p. 252-256, 2012.

21. CESAR, M. C. *et al.* Comparação do gasto energético de mulheres jovens durante o treinamento de força máxima e resistência muscular localizada. **Motricidade**, Vila Real, v. 9, n. 1, p. 48-54, 2013.
22. FLECK, S. J.; KRAEMER, W. J. **Fundamentos do treinamento de força muscular**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.
23. PINTO, R. S.; LUPI, R.; BRENTANO, M. A. Respostas metabólicas ao treinamento de força: uma ênfase no dispêndio energético. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**, Florianópolis, v. 13, n. 2, p. 150-157, 2011.

Capítulo 8

Flexibilidade mioarticular: ampliando a discussão temática

Juliana Venturini Fortunato

Victor Valladares Machado

André Soares Leopoldo

Lucas Guimarães Ferreira

Wellington Lunz

Introdução

Flexibilidade é uma importante capacidade (ou qualidade) física relacionada à mobilidade mioarticular e associada à prevenção de lesões. Apesar disso, a abordagem do assunto tem menor inserção acadêmico-científica. Este capítulo tem por objetivo ampliar a divulgação do tema, sem omitir as dificuldades conceituais, discutindo as estratégias de avaliação da flexibilidade, os fatores limitantes, os mecanismos relacionados ao alongamento mioarticular e técnicas de treinamento.

Flexibilidade e alongamento: diferenças conceituais

Até o presente momento não existe consenso para os conceitos de *flexibilidade* e *alongamento*. Essa dificuldade é atribuída, em parte, às diferentes classificações relacionadas a flexibilidade e alongamento, como amplitude de movimento (AM), AM total, extensibilidade, mobilidade, liberdade de movimento, entre outras.

Alter apresenta diversas definições habitualmente encontradas na literatura relacionadas ao termo flexibilidade:¹

1. derivada do latim *flectere* (dobrar-se) ou *flexibilis* (dobradiço), flexibilidade pode ser definida como a “qualidade do que é flexível, maleável, facilidade e ligeireza de movimento”; ou
2. AM disponível em uma articulação ou em um grupo de articulações; ou
3. liberdade de movimento; ou
4. habilidade de envolver uma parte ou partes do corpo em uma ampla variedade de movimentos propositais, na velocidade exigida; ou
5. avanço total alcançável de uma parte corporal por meio do seu próprio potencial de AM; ou
6. razão entre a mudança no comprimento do músculo ou ângulo articular e a variação da força ou do torque.

Apesar de trazer esse conjunto de definições, Alter entende que flexibilidade é a AM normal das articulações, desconsiderando qualquer patologia,¹ mas o conceito mais adotado por vários autores é o que compreende flexibilidade como a amplitude máxima que uma ou mais articulações podem alcançar^{2,3} sem lesão.⁴ No presente capítulo optamos por conceituar flexibilidade conforme esses últimos autores, mas com a clarividência de que ainda não há consenso.

Como antecipado, outro conceito não consensual é o de alongamento. Para a maioria dos autores alongamento e flexibilidade não são sinônimos.^{1,4,5} Flexibilidade refere-se a uma capacidade ou qualidade física, enquanto alongamento refere-se ao treinamento da flexibilidade. Alongamento seria a forma de exercício que submete estruturas do tecido mole para além do seu comprimento disponível visando aumentar a AM e, por consequência, melhorar a qualidade física da flexibilidade.^{5,6}

Por outro lado, há quem compreenda que alongamentos sejam exercícios para manter os níveis de flexibilidade alcançados, portanto não se trabalharia em

amplitudes máximas.⁶ Essa compreensão de não se trabalhar em amplitudes máximas, mantendo-se dentro dos limites dos tecidos, com o objetivo apenas de manter os níveis de flexibilidade alcançados, é o que Alter denomina exercícios de AM.¹

Em vez de alongamento, Dantas sugeriu o termo flexionamento para se referir à intervenção que busca aumentar a amplitude mioarticular, mas esse conceito é internacionalmente desconhecido.⁷ Diante disso, no presente documento preferimos definir alongamento como a forma de exercício que conduz as estruturas do tecido mole para além do seu comprimento disponível visando aumento da AM. Esse conceito é mais próximo do conceito de “*stretching*”, amplamente usado na literatura internacional.^{1,4,5}

É possível que a confusão conceitual referente ao uso de alongamento esteja relacionada ao fato de que *stretching* engloba exercícios que têm como objetivo manter e/ou desenvolver a flexibilidade do corpo.⁵ Ou seja, *stretching* não se refere apenas ao desenvolvimento da flexibilidade, mas também a sua manutenção. A diferenciação depende do contexto da escrita, e isso também se aplicaria ao termo alongamento. Por exemplo, quando se diz que uma pessoa fez alguns exercícios de alongamento para “aquecer”, fica implícito que ela não impôs às estruturas teciduais mioarticulares estresse tensional característico de um treinamento visando ganhos adicionais de flexibilidade, pois não era o objetivo. No presente documento o termo “tecido mioarticular” será usado para caracterizar as estruturas teciduais envolvidas na limitação da articulação, principalmente músculos, tendões, ligamentos, cápsulas articulares e pele.

Nesse sentido, optaremos por alongamento, em vez de flexionamento, quando nos referirmos ao treinamento de flexibilidade. Também usaremos o termo alongamento em contextos nos quais o tecido mioarticular não é exposto aos seus limites e, nesses casos, o contexto da escrita permitirá que o leitor perceba nossa intenção.

Avaliação da flexibilidade

A partir da compreensão de que flexibilidade se associa à amplitude mioarticular, torna-se possível classificar essa qualidade física por meio da medida dos ângulos formados entre os segmentos ósseos. Para isso, pode-se utilizar a goniometria, que, por oferecer unidades angulares, é a forma ideal de medida. A amplitude mioarticular também é estimada por unidades lineares – centímetros, por exemplo – ou dimensionais – mapas, imagens etc.

Por causa da condição de medida, a flexibilidade tem sido classificada em *estática* e *dinâmica*,⁴ embora haja quem identifique também outras duas classificações: *balística* ou *funcional*.¹

A medida *estática* relaciona-se com a AM da articulação obtida ao final de um único movimento, sem qualquer ênfase na velocidade do gesto. A ênfase é no ângulo formado ao final do movimento, com a articulação estática. Ressalta-se que a medida obtida pode não ser exata, pois o limite articular é definido pela pessoa avaliada ou pelo avaliador, o que não necessariamente representará o limite articular verdadeiro. Isso também vale para as demais classificações.^{1,4}

A *dinâmica* refere-se à AM obtida durante uma atividade física de interesse, podendo ainda se admitir velocidade rápida ou lenta de movimento,¹ e a *balística*, que para alguns já seria contemplada pela *dinâmica*,⁴ refere-se a movimentos rítmicos e contínuos, por exemplo, quando se estende e flexiona ativamente a articulação do quadril por um determinado tempo e número de vezes.¹

A flexibilidade *funcional* apresenta uma definição diferente, não relacionada apenas à condição movimento, mas também à AM ideal em ações motoras objetivadas, como a realização de um movimento específico da ginástica artística, o chute de uma bola, movimentos do balé. Ou seja, nesse caso o objetivo não é determinar a maior AM, e sim identificar e interpretar a amplitude ideal para aquela ação motora.¹

A medida da amplitude articular durante um movimento é complexa e exige instrumentos sofisticados, como o goniômetro elétrico ou filmagens com posterior tratamento das imagens em *software* específico. Já a medida estática pode ser feita por goniômetro manual ou flexímetro, que são mais acessíveis.² Do ponto de vista do custo-benefício, o flexímetro parece a melhor estratégia para o profissional que atua no mercado, pois independe de calibração, é relativamente barato, muito fácil de usar e de transportar, não requer o auxílio de outra pessoa para ser manuseado e dá a medida em ângulo.

Componentes limitantes da flexibilidade

A amplitude mioarticular é influenciada por diferentes parâmetros, e não apenas pelos limites ósseos e tipos de articulação. A articulação do cotovelo, por exemplo, apresenta um limite ósseo que impede que a articulação da maioria das pessoas

alcance mais que 10° de extensão a partir da posição anatômica. Grande percentual de pessoas não consegue qualquer grau de extensão. Por outro lado, na articulação do ombro, em que a cabeça do úmero se insere numa cavidade de pouca profundidade, podem-se obter grandes amplitudes de movimento em diferentes direções, pois há pouca limitação óssea.

Para além disso, são importantes fatores limitantes da flexibilidade os componentes contráteis, tecidos conjuntivos e até mesmo o sistema nervoso. Revisaremos brevemente a influência desses componentes.

Componentes contráteis

O sarcômero, unidade funcional do músculo, é formado por vários componentes. Entre eles, destacamos os miofilamentos actina, miosina e titina, sendo este último o que aparentemente mais influencia a flexibilidade.

A titina é uma proteína grande, que ocupa cerca de metade do comprimento de um sarcômero. É constituída por quatro aminoácidos (prolina, glutamato, valina e lisina). Diferente da actina e da miosina, que dentro do sarcômero já apresentam tamanhos pré-definidos e durante a contração e alongamento apenas deslizam umas sobre as outras, a titina é um filamento extensível. Acredita-se que a existência da prolina seja um fator determinante para essa propriedade da titina.¹

Acredita-se que os diferentes grupos musculares expressem diferentes isoformas de titina, conferindo capacidades distintas de extensibilidade a cada músculo. Sugere-se ainda que, quanto maior o comprimento e o tamanho da titina, mais a célula muscular consegue se estender. Além de importante para a elasticidade sarcomérica, a titina parece contribuir para a estabilidade das fibras musculares, o comprimento uniforme do sarcômero e a restauração do comprimento do sarcômero após o alongamento. É possível também que a titina se modifique por meio do alongamento passivo, o que aumentaria a capacidade de flexibilidade do sarcômero.¹

Além da titina, outros fatores relacionados à estrutura e à fisiologia muscular podem limitar a amplitude de movimento articular, entre os quais se destacam os possíveis desequilíbrios musculares – uma vez que a ação motora depende da coordenação das forças agonista e antagonista – e os tipos de fibras musculares. As fibras musculares são classificadas em tipos I e II (e suas variações), apresentando marcantes

diferenças metabólicas e composição muscular distinta. Sugere-se que as fibras tipo I contenham maior concentração de colágeno intramuscular, o que geraria maior rigidez passiva. Além disso, as fibras tipo I e tipo II teriam diferentes isoformas de titina.¹ Outra discussão importante refere-se à compreensão de que o músculo teria a capacidade de aumentar sua extensibilidade por aumento no número de sarcômeros. Estudos em modelos animais apontam que o número de sarcômeros em série de um músculo é modificado pela imobilização do músculo em posições extremas de encurtamento ou alongamento. Quando em posição encurtada, o número de sarcômeros diminui, assim como o tamanho do músculo. Quando em posição alongada, o número de sarcômeros em série aumenta,⁷ o que impactaria positivamente na amplitude articular.^{4,9}

Tecido conjuntivo

O tecido conjuntivo é um dos principais fatores que afeta a flexibilidade. Dois de seus constituintes básicos são o colágeno e a elastina.

O colágeno é a proteína mais abundante no corpo dos mamíferos. Suas principais propriedades são a grande capacidade de suportar tensão e a baixa extensibilidade. É o principal constituinte dos tendões e ligamentos, estruturas sujeitas a forte tensão. A elastina é encontrada em vários tecidos do corpo, em grande quantidade no sarcolema celular. Suas propriedades contribuem de forma importante para a extensibilidade das células musculares, fornecendo assim defesa contra forças excessivas e auxiliando os tecidos alongados a retornarem à configuração original. Entre as principais estruturas compostas de tecido conjuntivo que limitam a flexibilidade, destacam-se os tendões, ligamentos e fâscias.

Os *tendões* são “cordões” muito fortes e fibrosos que permitem ligar os músculos aos ossos. Têm como função a transmissão de tensão, pois repassam aos ossos a força gerada pelos músculos, produzindo o movimento articular. Eles são considerados inextensíveis, permitindo transmissão integral da força para as articulações.

Apesar da inextensibilidade, sugere-se que o alongamento estático crônico torna a estrutura do tendão menos rígida e mais flexível. A explicação sugerida são modificações na viscosidade tecidual, e não na elasticidade. Os tendões contribuiriam em torno de 10 % para a limitação da amplitude mioarticular.¹

Ligamentos e cápsulas articulares unem dois ou mais ossos. São estruturas similares aos tendões, apesar de possuírem menor percentual de colágeno. Dessa forma, são mais maleáveis, mas suficientemente rígidos para não ceder às forças aplicadas sobre eles. Não encontramos na literatura informações consistentes de qual seria a capacidade de limitação mioarticular gerada pelos ligamentos e do quanto eles poderiam se adaptar ao treinamento de flexibilidade. Uma vez que existem ligamentos de vários formatos, tamanhos e em diferentes localizações, possivelmente essa capacidade depende de tais variáveis. Por outro lado, ao menos em modelo animal, foi possível identificar que as cápsulas articulares podem contribuir em torno de 47 % para a limitação de amplitude articular.¹

Fáscia é um termo utilizado para designar as estruturas de tecido conjuntivo fibroso que não têm uma denominação específica. Dividem-se em: fáscia superficial, que fica diretamente sob a derme; fáscia profunda, mais resistente que a anterior e envolve músculos, ossos, nervos, vasos sanguíneos e órgãos do corpo; e fáscia subserosa, a mais profunda de todas, que recobre as cavidades corporais e vísceras, como a pleura e o pericárdio.

A fáscia profunda que encobre o músculo inteiro é denominada de epimísio, a que recobre os fascículos musculares é denominada perimísio e, por fim, a que recobre cada fibra muscular é chamada de endomísio. Por estar presente em maior quantidade na musculatura, o perimísio (em relação às outras fáscias) tem maior influência na resistência extracelular passiva ao alongamento. Sugere-se que a fáscia profunda contribua em torno de 41 % para a limitação de amplitude articular.¹

Sistema nervoso

Em humanos a resistência ao alongamento não ocorre apenas por limitantes estruturais. O sistema nervoso (SN) também limita a amplitude articular. O SN abrange o sistema nervoso central (SNC), que inclui encéfalo e medula espinal, e o sistema nervoso periférico (SNP), que se refere aos nervos cranianos e periféricos.

Dentro desse sistema existem receptores sensoriais que têm importante relação com a capacidade de alongamento, contração e movimentação de todo o sistema muscular esquelético. Os três principais receptores (também chamados de proprioceptores) envolvidos nesse sistema são os fusos musculares, os órgãos tendinosos de Golgi (OTGs) e os mecanorreceptores articulares.

Após um ou mais alongamentos se observa aumento significativo da AM, e isso é explicado em parte por adaptações do SN ao estresse da tensão. Por exemplo, a taxa de disparo dos fusos musculares diminui após alguns alongamentos, e com isso geram menos resistência muscular.⁴ Mas também há indicativo de que os primeiros ganhos de flexibilidade decorrentes do treinamento estão relacionados ao sistema nervoso. Em um experimento de quatro semanas, em que os participantes realizaram alongamento cinco vezes por semana, por vinte minutos, Folpp e outros verificaram que não ocorreram modificações “reais” nos tecidos estruturais, mas apenas modificações que eles chamaram de “aparentes”,⁹ que estariam relacionadas a modificações do SN. Ou seja, o treinamento teria aumentado a tolerância ao alongamento, o que se explicaria por modificações de características dos caminhos neuronais sensoriais, permitindo assim menor resistência do músculo ao alongamento e, por consequência, ganho de amplitude mioarticular.

Os *fusos musculares* são receptores de alongamento existentes dentro do músculo. São formados por fibras musculares que ficam envolvidas em uma cápsula de tecido conjuntivo. Essas fibras, denominadas de intrafusais, localizam-se paralelamente às outras fibras e fornecem informações em relação à variação do comprimento muscular.¹

As fibras externas à cápsula são chamadas de extrafusais e são unidades contráteis regulares do músculo. As fibras intrafusais são classificadas em dois tipos: sacos nucleares e cadeia nuclear, diferenciadas pelo tamanho e disposição dos núcleos celulares ao longo da fibra. As regiões dos núcleos não são contráteis, mas as extremidades das fibras intrafusais apresentam regiões contráteis e estão conectadas às fibras extrafusais.

As terminações nervosas sensoriais (aférentes) das fibras intrafusais são classificadas em primárias e secundárias. As primárias têm um limiar de alongamento baixo e são facilmente excitáveis. O alongamento pode ser medido por meio delas de duas formas: resposta de fase, que mede a velocidade do alongamento; e resposta tônica, que mede a variação do comprimento muscular. Já as secundárias parecem fornecer informações apenas do comprimento muscularônico.¹

Existe outro sistema de inervação dos fusos musculares, pelos chamados neurônios eferentes gama. Eles se conectam nas extremidades das fibras musculares intrafusais, causando a contração dos seus filamentos. O sistema gama contribui no controle da sensibilidade do fuso durante alongamentos e contrações.

Na prática, os fusos musculares têm a capacidade de perceber alongamentos musculares, enviando essa informação para o SNC, que responde com contração reflexa do músculo que está sendo estirado e inibição da musculatura oposta que está gerando o alongamento. Trata-se de um importante mecanismo de proteção do músculo ao estiramento excessivo, mas também contribui para limitar ganhos de flexibilidade, embora ainda não saibamos completamente a magnitude dessa resposta.¹

Os *órgãos tendinosos de Golgi* (OTGs) são mecanorreceptores sensíveis à tensão no componente miotendíneo. Eles estão localizados principalmente nas aponeuroses ou junções tendão-músculo. Estão alinhados com as fibras musculares (músculo-tendão-osso) e por isso são considerados “em série” com o músculo, diferentemente dos fusos que são paralelos às fibras musculares.

Eles monitoram as tensões geradas pela contração muscular (tensão ativa). À medida que a tensão aumenta no músculo, e por consequência nos tendões, os nervos sensoriais dos OTGs enviam informações crescentes ao SNC, que, ao chegar ao pico de tensão, responde com inibição da contração muscular, protegendo o sistema músculo-tendão.

Os OTGs também são capazes de perceber tensões passivas de alongamento, por exemplo, quando os tendões estão sendo estirados. Entretanto, o limiar de excitabilidade é bastante alto, e, devido a isso, não se acredita que tenham grande impacto para limitar o alongamento muscular,^{1,4} embora haja quem sugira que isso é sim possível e importante.¹⁰

Os *mecanorreceptores articulares* estão presentes nas articulações sinoviais. São receptores sensíveis às forças mecânicas (por exemplo, distensão e pressão) nas articulações. São classificados nos tipos I a IV, e suas diferenças, baseadas na morfologia e nas inervações.

Os receptores do tipo I estão localizados nas regiões superficiais das cápsulas articulares. Respondem a estresses mecânicos pequenos e desempenham funções como sinalização da velocidade e da amplitude dos movimentos articulares, sensação postural e de equilíbrio, entre outras. Os receptores do tipo II localizam-se nas camadas mais profundas da cápsula articular. Sua ativação depende da mudança brusca de velocidade de movimento de uma articulação. Os receptores do tipo III estão localizados tanto no interior da cápsula articular quanto fora dela. Desempenham duas funções básicas: monitorar a direção do movimento e produzir inibição reflexa. Já os do tipo IV

constituem o sistema de percepção da dor dos tecidos articulares (nociceptores). São ativados quando as articulações são submetidas a fortes deformações mecânicas ou irritações químicas (como a isquemia). A magnitude da contribuição dos mecanorreceptores articulares na limitação da amplitude articular ainda não foi completamente elucidada.¹

Uma questão interessante é que, durante os movimentos articulares comuns do dia a dia, os nervos do corpo são submetidos a diversas compressões e alongamentos, sem gerar incômodo ou problemas funcionais ao indivíduo, porém, em certas condições, como num treinamento de flexibilidade mal executado, nervos podem ser lesionados.

Para proteção das variações dos estresses mecânicos, fornecimento de suporte estrutural e movimentações corporais, os nervos apresentam três bainhas de tecido conjuntivo separadas: o epineuro, o perineuro e o endoneuro. O perineuro é o principal componente a transmitir elasticidade ao tronco nervoso.

Os feixes nervosos não estão dispostos de forma retilínea dentro do tronco nervoso, mas sim em um caminho curvilíneo. Dessa forma, acredita-se que o comprimento de uma fibra nervosa que passa por uma articulação seja consideravelmente maior que a distância dos ossos articulados, permitindo “extensibilidade” aos nervos durante o alongamento e diminuindo os riscos de lesão. Entretanto, não há evidências suficientes que permitam afirmar que o treinamento de flexibilidade afete a elasticidade e/ou extensibilidade dos nervos periféricos.¹

Propriedades mecânicas e dinâmicas dos tecidos moles e suas relações com o alongamento

São considerados tecidos moles os tendões, ligamentos, músculos, pele e a maior parte dos outros tecidos, subdivididos em contráteis e não contráteis. Sempre que uma força é exercida sobre eles, pode induzir mudança mecânica, por exemplo, na sua forma e tamanho. Como isso se aplica aos tecidos tensionados durante o alongamento, repercute por consequência na flexibilidade.

Alter classifica e conceitua algumas propriedades e mudanças teciduais possíveis quando os tecidos são submetidos a tensões da seguinte forma:¹

1. *Elasticidade*: propriedade que permite aumento do comprimento do tecido quando ele é tensionado e que, depois de removida a tensão, possibilita retorno do tecido a sua forma ou tamanho original.

2. *Rigidez*: refere-se à resistência à deformação que o tecido apresenta quando submetido a uma força.
3. *Distensão*: índice que revela a porcentagem de mudança do comprimento do tecido em relação ao seu tamanho inicial, causada por uma força aplicada. Trata-se de um conceito diferente do usado na traumatologia, que entende distensão como um tipo de lesão ligamentar.
4. *Limite elástico*: refere-se ao menor valor de tensão exigido para produzir uma distensão permanente no corpo. Abaixo do limite elástico, os materiais conseguem retornar ao comprimento inicial após remoção da força, porém, quando a força excede esse limite, o material estressado não retorna ao comprimento inicial, o que, dependendo do tecido, pode significar lesão.
5. *Plasticidade*: propriedade de deformação permanente do material quando a carga aplicada ultrapassa o limite elástico.
6. *Viscosidade*: propriedade dos materiais em resistir às cargas que produzem fluxo e cisalhamento. Quanto mais viscoso é um fluido, maior sua resistência ao movimento.
7. *Viscoelasticidade*: não existem tecidos perfeitamente plásticos ou elásticos. Eles exibem uma combinação de propriedades denominada viscoelasticidade. Por exemplo, quando se aplicam cargas baixas, esses tecidos apresentam comportamento elástico e, quando as cargas são altas, passam a ter comportamento plástico.

Uma propriedade específica do tecido muscular é a *contratibilidade*, que se refere à capacidade de o músculo desenvolver tensão durante sua contração. O músculo também apresenta a propriedade de *distensibilidade* ou *extensibilidade*, que se refere à capacidade de se alongar.¹

Quando os músculos esqueléticos se contraem ou relaxam, toda a estrutura que os envolve ou permeia é movimentada. Dessa forma, torna-se difícil uma análise separada de todos os componentes envolvidos, pois se trata de um sistema complexo. Como então esse sistema complexo, que envolve principalmente os tecidos contrátil, conjuntivo e nervoso, responde ao treinamento de flexibilidade?

Weppler e Magnusson teorizaram como ocorre o aumento da extensibilidade desse sistema e por consequência da amplitude mioarticular.⁸ Além da alteração do número de sarcômeros, citada anteriormente, existem três sugestões.

A primeira delas é a *deformação viscoelástica*. Após o treinamento há aumento na extensibilidade muscular. Trata-se de um efeito agudo, que seria em parte explicado por deformações viscoelásticas. Quando um músculo é alongado e mantido em uma determinada posição por um dado período, como usualmente praticado na técnica estático-passiva, a resistência muscular é gradualmente reduzida. Os autores chamam isso de “*relaxamento por estresse viscoelástico*”. Entretanto, a deformação viscoelástica do músculo é de natureza transitória e pode ser tão pequena que não influencie a próxima sessão de treino ou até mesmo a próxima repetição no mesmo treino.

A segunda sugestão é a *deformação plástica do tecido conjuntivo*. Sugere-se que um alongamento muscular intenso seria o suficiente para estender o tecido conjuntivo intramuscular a ponto de ultrapassar o limite elástico, de modo que, após a remoção da força aplicada, o músculo não retornaria a seu tamanho original, permanecendo no “estado alongado”.

A terceira sugestão é a “*teoria sensorial*”. Segundo os autores, se o aumento na extensibilidade logo após o alongamento fosse causado pelo aumento do tamanho muscular, o músculo deveria apresentar comprimento aumentado antes do próximo alongamento, entretanto a única alteração que se tem observado é um aumento na angulação final da articulação, e não no músculo. Como se sabe que a angulação máxima é limitada pela capacidade de uma pessoa suportar a dor, a única explicação plausível para o aumento articular seria a diminuição na percepção de dor.

Considerando a teoria sensorial, Wepppler e Magnusson defendem que o aumento da amplitude articular percebida logo após o alongamento e em treinamentos de flexibilidade de curto prazo (entre três e oito semanas) seria explicado pela menor percepção da dor, e não por um real aumento no tamanho do músculo.⁸

Além disso, é possível que a modificação da sensação de dor não seja restrita apenas a modificações fisiológicas, mas esteja associada a fatores psicológicos. Ou seja, como o praticante sabe que está treinando para ganhar flexibilidade articular, ele já pode antecipar que o treinamento deverá apresentar resultados positivos na flexibilidade. Dessa forma, a diminuição da sensação da dor poderia ocorrer por processos mentais decorrentes dessa antecipação. Esse argumento está alinhado com alguns processos mentais capazes de gerar analgesia (por exemplo, hipnose).

Relação entre alongamento, componente neuromuscular e prevenção de lesões

Há uma discussão acumulada referente à influência do treinamento de flexibilidade no componente neuromuscular, o que impactaria na força máxima e potência muscular. De modo geral, a maioria dos estudos que têm investigado respostas agudas (mas não resposta crônica) mostra que o alongamento provoca, de fato, diminuição na força muscular, embora a magnitude dessa resposta nem sempre seja mencionada com razoável precisão.^{6,11}

Uma possível explicação para esse fenômeno é que o alongamento poderia reduzir a atividade elétrica neuromuscular, diminuindo a ativação de unidades motoras musculares.^{6,11} O alongamento também poderia mudar as propriedades viscoelásticas musculotendíneas, enquanto deformações no tecido conjuntivo poderiam alterar a capacidade de geração de tensão muscular, diminuindo a força.⁶

Se, realmente, o alongamento prévio produz efeito negativo, prejudicando a capacidade de produzir força máxima e potência, qual é a magnitude disso? A resposta a essa pergunta é muito importante para identificarmos a significância dessa relação.

Nesse sentido, uma metanálise muito bem conduzida por Simic, Sarabon e Markovic confirmou o efeito negativo do alongamento sobre força e potência, mas a magnitude desse efeito é relativamente baixa.¹² Além disso, a resposta depende da duração do alongamento e do tipo de desempenho, sendo mais prejudicial em testes isométricos que dinâmicos.

Nesse estudo, o alongamento foi capaz de explicar aproximadamente 5 % da perda de desempenho em força máxima. Isso caía para 3,2 % se o teste de força fosse realizado após alongamento com duração menor ou igual a 45 segundos. O alongamento foi capaz de explicar apenas 1,9 % da perda de potência e caía para 0,4 % se o teste de potência fosse realizado após alongamento com duração menor ou igual a 45 segundos.

Em alguns testes de desempenho, como salto, *sprint* e lançamentos, o alongamento prévio não causou alterações impactantes, mas os autores mostraram uma relação linear entre duração do alongamento e queda do desempenho. Ou seja, quanto maior a duração do alongamento, maior é a perda de desempenho. Isso ficou mais evidente para alongamentos de duração bem acima de 45 segundos, o que não é habitual quando se usa o alongamento como estratégia para aquecimento ou mesmo como forma de treinamento.

Esses resultados sugerem que o alongamento só prejudica força máxima e potência quando feito por longa duração.¹²

Diante disso, pessoas que usam o alongamento apenas como estratégia de “aquecimento” ou para induzir algum ganho de amplitude e funcionalidade não têm motivo para preocupação. Por outro lado, não seria prudente que atletas de alto rendimento, como levantadores de peso competitivos, o fizessem antes do desempenho, uma vez que pequenas alterações da força poderiam significar insucesso numa competição.

Outra discussão refere-se a uma possível relação entre flexibilidade e prevenção de lesões. Estudos têm associado baixa flexibilidade a lesões no tendão calcâneo, fâscia plantar, tendões dos isquiotibiais, síndrome da compressão patelar lateral (disfunção patelofemoral). Sugere-se ainda que o treinamento de flexibilidade reduza a frequência e gravidade dessas lesões.¹³ Articulações com grandes amplitudes de movimento permitem mais funcionalidade ao indivíduo, protegendo articulações e músculos contra danos.¹⁴

Alter apresenta duas linhas de raciocínio para explicar a prevenção de lesões via alongamento.¹ A primeira é o modelo mecânico, em que a diminuição na rigidez muscular reduziria o risco de lesão, pois um músculo menos rígido seria capaz de se estender em maior grau, absorvendo as forças aplicadas sobre ele em uma amplitude maior e por mais tempo. A segunda refere-se ao modelo neurofisiológico, que sugere diminuição indireta da rigidez muscular por redução do reflexo miotático. Essa discussão anterior refere-se aos efeitos crônicos do ganho de flexibilidade na prevenção de lesões. Outro ponto de discussão refere-se ao efeito agudo. Ou seja, se o alongamento realizado antes de algum desempenho motor poderia prevenir lesões. Para esse caso, de modo geral, os estudos não têm conseguido mostrar que o alongamento previne lesões.^{14,15} Há pelos menos duas considerações sobre isso. A primeira é que alguns estudos mostram que o efeito agudo de alongamentos é restaurado de forma relativamente rápida (10 a 30 minutos), e a maioria das lesões esportivas que não envolvem contato ocorre no final de uma atividade esportiva. Outra ponderação é se um tecido mioarticular complacente não seria pior que um rígido na prevenção de lesão. Talvez o material rígido possa suportar mais o estresse tensional.⁴ São questões que ainda precisarão ser respondidas.

Relação entre treinamento de força e flexibilidade

Uma clássica discussão é se o treinamento de força provocaria perda de flexibilidade. A maioria dos pesquisadores defende que o treinamento com pesos não diminui a flexibilidade mioarticular, podendo até aumentá-la se o exercício for realizado em máxima amplitude articular.^{3,4} O treinamento de força realizado na máxima amplitude pode induzir aumento no número de sarcômeros em série (isto é, nas extremidades dos músculos). Estudos têm mostrado que a fase excêntrica do exercício de força, por si só, já contribui para alongar e hipertrofiar regiões musculares mais próximas do tendão.^{16,17}

Outro debate é se o treinamento de flexibilidade geraria prejuízo no ganho de força. Em tópico anterior discutimos isso em relação a respostas agudas. Entretanto, o efeito crônico (longo prazo) do treinamento de flexibilidade está positivamente associado ao desempenho de força e, principalmente, potência.⁴ Há pelo menos três mecanismos que explicariam por que o maior comprimento celular contribuiria para aumentar força e potência. O primeiro é pelo aumento de unidades contráteis (hipertrofia em série).³ O segundo é pela prevenção, ou até mesmo redução, do aumento do ângulo de penação, pois fibras musculares mais “alinhas” conseguem transmitir mais força. Por último, um músculo mais comprido gerará força por uma maior amplitude de movimento.⁴

Tipos de alongamento

O treinamento da flexibilidade pelo uso de alongamentos tem sido classificado em *balístico* e *estático*. O alongamento balístico caracteriza-se por movimentos rítmicos e contínuos. Por vezes é também chamado de alongamento dinâmico, rápido ou cinético. Há quem conceitue balístico e dinâmico como coisas distintas, em que balístico envolveria movimentos rápidos, e dinâmico, movimentos lentos.¹³ Já o alongamento estático prevê a manutenção de uma posição por um determinado período, geralmente de dez a trinta segundos. Sabe-se que alongamentos com durações maiores podem produzir ganhos superiores, mas o custo temporal pode não compensar, uma vez que a relação entre duração do alongamento e ganho de flexibilidade não é linear.⁴

Há ainda uma importante técnica de alongamento que se convencionou chamar de *facilitação neuromuscular proprioceptiva* (FNP). Embora a FNP se refira a um conjunto de técnicas usadas no âmbito da fisioterapia, uma ou duas dessas técnicas têm sido usadas com sucesso para aumentar flexibilidade. O pressuposto teórico que sustenta a FNP é que essa técnica inibiria proprioceptores musculares, o que permitiria ganhos superiores aos das técnicas balística e estática.¹ Sobre isso há, entretanto, divergências, pois a técnica estática também diminui a resposta do reflexo miotático. A FNP envolve alongamento passivo estático e contração voluntária. Na sequência trataremos de cada tipo.

O fato de a maioria de nossas atividades envolver movimento permite especular que o alongamento balístico seja superior aos outros no aspecto funcional, embora careçamos de informações que corroborem essa conjectura. A técnica balística, no entanto, quando adequadamente realizada, permite ganhos de flexibilidade de forma similar ao alongamento estático.¹³

Há também argumentos, ainda que sem evidências científicas contundentes, de que, quando o músculo é alongado de forma rápida, não há tempo suficiente para que o tecido se adapte,¹³ o que geraria mais resistência ao movimento.⁴ Além disso, o alongamento balístico aumenta a participação do reflexo miotático. Essa resposta é proporcional à velocidade e à distância (amplitude) alcançadas no movimento¹⁰ e, como a ativação reflexa causa contração involuntária do músculo estirado, poderia provocar lesão muscular.¹

Diante dessas preocupações, Alter defende que alongamentos de menor força e de maior duração seriam mais seguros, pois minimizariam as respostas reflexas dos músculos.¹ O autor sugere que, após um alongamento estático inicial, a série dos balísticos seja aumentada gradualmente, de movimentos mais lentos e mais curtos para movimentos mais rápidos e amplos, permitindo maior segurança e melhor adaptação do corpo ao exercício.¹ Não há evidências científicas de que essa estratégia seja de fato necessária para evitar lesões, mas trata-se de uma proposição que envolve prudência.

O alongamento estático refere-se à manutenção do alongamento de uma parte corporal por um determinado período (habitualmente dez a trinta segundos). Pode ser realizado de forma *ativa*, por meio da contração e sustentação ativa do músculo antagonista ao alongado, ou de forma *passiva*, quando agentes externos exercem o tensionamento necessário para o alongamento muscular. Esses agentes externos

podem ser a gravidade, outro segmento do corpo, um equipamento qualquer ou a ajuda de outra pessoa.

O treinamento estático passivo permite ganhos importantes da amplitude mioarticular, que parecem superiores ao balístico e similares à FNP.¹³ No caso do treinamento estático, como o movimento é lento, ele não gera uma resposta intensa dos fusos musculares. Ao mesmo tempo há quem pondere que, quando o estiramento é mantido por vários segundos, os OTGs respondem causando relaxamento da musculatura que está sendo estirada (inibição autogênica). Se isso for verdadeiro, seriam alcançados ganhos adicionais de amplitude mioarticular, pois aparentemente os impulsos gerados pelos OTGs são mais fortes que os dos fusos musculares.¹⁰ Mas essa é uma questão ainda em debate.⁴

A FNP refere-se a um conjunto de técnicas, entretanto a técnica conhecida como “contrair-relaxar” tem sido a mais usual, devido aos melhores resultados. Trata-se de um tipo de alongamento passivo-assistido seguido por contração voluntária. Essa técnica é realizada da seguinte forma: o músculo de interesse é alongado até a posição desejada, com ajuda de um auxiliar, permanecendo assim por um determinado período (entre dez e trinta segundos). Em seguida, contrai-se o músculo que antes estava sendo alongado, obviamente em direção ao auxiliar. Ou seja, nesse momento o auxiliar age como resistência à contração. Essa contração muscular não precisa ser máxima, e sim de 20 % a 75 % da contração máxima, por aproximadamente seis segundos.⁴ Após isso, pode-se repetir o ciclo.¹³

Essa manobra de contração seria capaz de inibir os proprioceptores musculares, de forma que, no segundo alongamento, eles não teriam tempo suficiente para frear o movimento, e com isso se conseguiria uma maior amplitude articular. Há sugestão de que essa técnica seja a que permita maiores ganhos de flexibilidade,¹² embora não haja consenso, inclusive porque a estratégia estática também causa diminuição da resposta miotática.⁴

Treinamento de flexibilidade

Amplitudes articulares limitadas estão associadas a lesões musculoesqueléticas, que afetam significativamente a capacidade funcional de uma pessoa. Dessa forma, o treinamento para obtenção ou manutenção dos níveis considerados normais de flexibilidade deve fazer parte de um programa de treinamento que visa aptidão física.⁴

Para ganhos significativos de flexibilidade, é necessário obediência aos princípios do treinamento, com destaque ao princípio da sobrecarga. Esse princípio poderia ser chamado de “princípio do alongamento excessivo”, que consiste no aumento progressivo da angulação durante o treinamento de flexibilidade,¹ ou seja, quanto maior o alongamento mioarticular, maior a sobrecarga.

A flexibilidade é específica para cada articulação. Isso significa que grande flexibilidade em uma articulação não garante o mesmo grau de flexibilidade em outras. Nesse sentido, cabe ao profissional de Educação Física a tomada de decisão de quais grupos mioarticulares treinar, o que dependerá do diagnóstico dos grupos mioarticulares encurtados, das características individuais e, no caso de atletas, da modalidade esportiva. De modo geral, minimamente as articulações dos ombros, cotovelos, joelhos, tornozelos, quadril e o complexo articular da coluna vertebral deveriam ser contemplados.

Como dito anteriormente, a duração do alongamento deve ser entre dez e trinta segundos para a técnica estática e FNP. Embora haja sugestões de que durações superiores promovam ganhos adicionais de flexibilidade, essa relação não é linear, de modo que o custo-benefício não é atrativo, pois demandaria uma sessão muito longa de trabalho, o que a tornaria impraticável para a maioria das pessoas.⁴ Durações maiores, no entanto, poderiam ser aplicadas para grupos que dependem muito dessa qualidade física, como ginastas e bailarinos.

Outra exceção refere-se a idosos, para quem a duração recomendada é um pouco maior, de trinta a sessenta segundos.¹³ Em relação ao treinamento balístico, desconhecemos sugestões de tempo para os movimentos rítmicos. Nesse sentido, o ritmo dos movimentos deve considerar a individualidade e experiência motora da pessoa. Por exemplo, entendemos que o ritmo dos movimentos balísticos para um bailarino experiente deva ser maior que o de uma pessoa sem grandes experiências motoras.

Em relação ao número de repetições do alongamento, a proposição é de duas a quatro por sessão de treino. Em 2011, o ACSM sugeriu ainda que mais importante do que o número de repetições é considerar a duração total (volume) do alongamento,¹³ e que, nesse sentido, para cada componente mioarticular de interesse, a duração total do alongamento deveria ser de pelo menos sessenta segundos. Novamente, em relação aos movimentos balísticos, não encontramos sugestões de número ideal de repetições, e nesse caso mais uma vez será necessário bom senso do treinador.

Em relação à frequência semanal, a orientação é realizar o alongamento pelo menos duas vezes por semana, em dias distintos, com sugestões de que cinco vezes por semana podem oferecer resultados ainda melhores.¹³ Diante disso, o treinamento diário é uma estratégia interessante para grupos de pessoas cuja flexibilidade é determinante (bailarinos, ginastas, idosos). Entretanto, para alongamentos de grande intensidade, a frequência deverá ser menor. Uma questão interessante é que, para a manutenção dos ganhos de flexibilidade alcançados, uma sessão de alongamento por semana se mostrou suficiente.¹⁰

Embora exista algum debate sobre o melhor parâmetro para dosar a intensidade do treinamento de flexibilidade, acreditamos que uma boa estratégia seja o limiar de dor. Podemos interpretar limiar de dor como a menor experiência de dor percebida durante a fase do alongamento mioarticular.¹ Nossa recomendação é que a fase de sustentação do alongamento, de dez a trinta segundos, seja no *limiar de dor* ou ligeiramente abaixo dele. Ultrapassar o limiar de dor não implica necessariamente em lesão, mas, por uma questão de prudência, não recomendamos essa prática. Além disso, o treinamento no limiar de dor ou ligeiramente abaixo já permite ganhos significativos de flexibilidade.

Considerações finais

Apesar de haver algumas divergências conceituais importantes, a compreensão dos mecanismos estruturais e neurais envolvidos na flexibilidade é relativamente bem conhecida. Isso também se aplica para as estratégias de treinamento. Evidentemente que, como qualquer conhecimento nascido de método científico, são compreensões provisórias e que poderão ser superadas ou refinadas no futuro. Por ora, esperamos que esse documento contribua para uma melhor compreensão dos aspectos relacionados ao treinamento dessa importante qualidade física chamada flexibilidade.

Referências

1. ALTER, M. J. **Ciência da flexibilidade**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.
2. MONTEIRO, W. **Personal training: manual para avaliação e prescrição do condicionamento físico**. 4. ed. Rio de Janeiro: Sprint, 2004.

3. FLECK, S. J.; KRAEMER, W. J. **Fundamentos do treinamento de força muscular**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.
4. MACDOUGALL, D.; SALE, D. **The physiology of training for high performance**. Oxford: Oxford University Press, 2014.
5. ACHOUR JUNIOR, A. Alongamento e flexibilidade: definições e contraposições. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, Pelotas, v. 12, n. 1, p. 54-58, 2007.
6. RAMOS, G. V.; SANTOS, R. R.; GONÇALVES, A. Influência do alongamento sobre a força muscular: uma breve revisão sobre as possíveis causas. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**, Florianópolis, v. 9, n. 2, p. 203-206, 2007.
7. DANTAS, E. H. M. **Flexibilidade, alongamento e flexionamento**. 4. ed. Rio de Janeiro: Shape, 1999.
8. WEPPLER, C. H.; MAGNUSSON, S. P. Increasing muscle extensibility: a matter of increasing length or modifying sensation? **Physical Therapy**, Alexandria, VA, v. 90, n. 3, p. 438-449, 2010.
9. FOLPP, H. *et al.* Can apparent increases in muscle extensibility with regular stretch be explained by changes in tolerance to stretch? **Australian Journal of Physiotherapy**, St. Kilda, v. 52, n. 1, p. 45-50, 2006.
10. PLOWMAN, S. A.; SMITH, D. L. **Exercise physiology for health, fitness, and performance**. 3. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
11. VIEIRA, W. H. *et al.* O alongamento e o aquecimento interferem na resposta neuromuscular? Uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 158-165, 2013.
12. SIMIC, L.; SARABON, N.; MARKOVIC, G. Does pre-exercise static stretching inhibit maximal muscular performance? A meta-analytical review. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, Copenhagen, v. 23, n. 2, p. 131-148, 2013.
13. AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE (ACSM). Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 43, n. 7, p. 1334-1359, 2011.

14. ALMEIDA, T. T.; JABUR, N. M. Mitos e verdades sobre flexibilidade: reflexões sobre o treinamento de flexibilidade na saúde dos seres humanos. **Motricidade**, Santa Maria da Feira, v. 3, n. 1, p. 337-344, 2007.
15. HERBERT, R. D.; GABRIEL, M. Effects of stretching before and after exercising on muscle soreness and risk of injury: systematic review. **BMJ: British medical journal**, v. 325, n. 7362, p. 468, 2002.
16. TIMMINS, R. G. *et al.* Architectural changes of the biceps femoris long head after concentric or eccentric training. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 48, n. 3, p. 499-508, 2016.
17. FRANCHI, M. V. *et al.* Architectural, functional and molecular responses to concentric and eccentric loading in human skeletal muscle. **Acta Physiologica**, Oxford, v. 210, n. 3, p. 642-654, 2014.
18. DAVIS, D. S. *et al.* The effectiveness of 3 stretching techniques on hamstring flexibility using consistent stretching parameters. **Journal of Strength and Conditioning Research**, Champaign, v. 19, n. 1, p. 27-32, 2005.

Capítulo 9

Arremesso e mecanismos de lesões de ombro no handebol

Naryana Cristina Mascarin

Rodrigo Luiz Vancini

Karine Jacon Sarro

Claudio Andre Barbosa de Lira

Marília dos Santos Andrade

Introdução

O handebol, esporte olímpico desde 1972, é a quarta modalidade esportiva mais praticada no Brasil, e a segunda mais praticada nas escolas.

As características físicas necessárias para o bom desempenho na prática do handebol vêm mudando bastante nos últimos anos. Atualmente, são exigidos do jogador maiores níveis de força, potência e velocidade.¹

Uma das habilidades mais importantes para o sucesso no handebol é o arremesso, que é bastante praticado nos passes e nas finalizações. Dois fatores básicos influenciam a eficiência dos arremessos: a precisão e a velocidade da bola.² Quanto mais rápido a bola for arremessada, menos tempo para efetuar a defesa terá o goleiro adversário e, portanto, maiores serão as oportunidades de gol. Assim, técnicos e preparadores físicos costumam ter atenção especial para os fatores determinantes

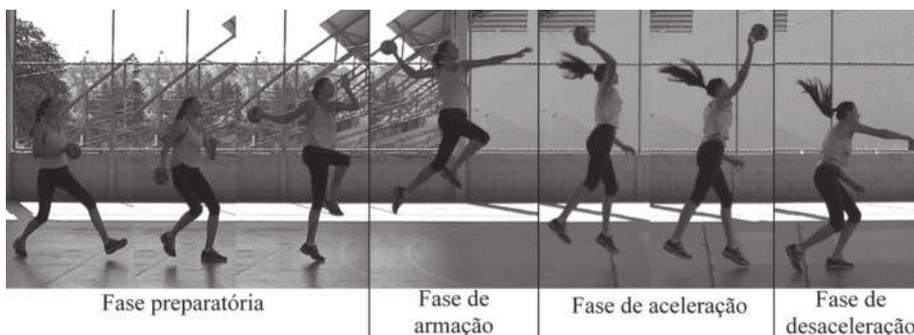
da velocidade do arremesso, tais como a técnica (modo de fazer), o sincronismo de movimentos dos segmentos do corpo e a força e potência musculares.³

Dado o elevado volume de arremessos que os jogadores de handebol realizam, em treinamento e competições, associado à alta intensidade de trabalho durante a temporada esportiva, eles têm uma predisposição maior a lesões por *overuse*.⁴

Técnicas de arremesso no handebol

No handebol são usadas diferentes técnicas de arremesso.⁵ O arremesso em suspensão (Figura 1), que envolve a execução de um salto vertical, corresponde a aproximadamente 74 % de todos os arremessos realizados em competição.

Figura 1 – Arremesso em suspensão no handebol



Crédito: Arquivo dos pesquisadores.

Já o arremesso em apoio (Figura 2), com os pés apoiados no chão, característico do tiro de sete metros, corresponde a 6-9 % do total de arremessos.⁶

Figura 2 – Arremesso em apoio no handebol



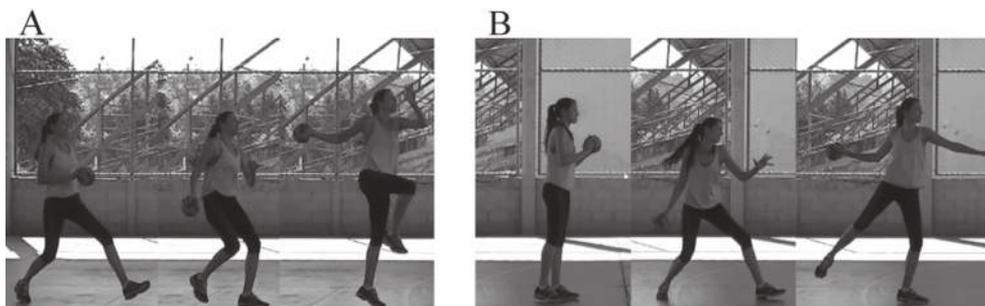
Crédito: Arquivo dos pesquisadores.

Em geral, o movimento padrão do arremesso pode ser dividido em quatro fases:⁵ preparatória, antes do lançamento da bola (*windup*); de armação (*arm cocking*); de aceleração (*arm acceleration*); e de desaceleração (*arm deceleration*). Cada fase tem uma função biomecânica específica.

Fase preparatória antes do lançamento da bola no arremesso

O arremesso começa com o movimento preparatório do membro superior, quando o peso corporal do arremessador é distribuído em ambos os membros inferiores. O tronco é rodado noventa graus em direção ao ombro que vai arremessar, enquanto o ombro começa a mover a bola para a posição de armação fazendo uma abdução.⁷ Os ombros e quadris são alinhados perpendicularmente em direção ao arremesso.⁸ Essa sequência de ações (Figura 3) visa a preparação para a fase seguinte do movimento de arremesso,⁹ colocando o corpo em uma posição vantajosa para a próxima fase.

Figura 3 – Fase preparatória antes do lançamento da bola



A: arremesso em suspensão;

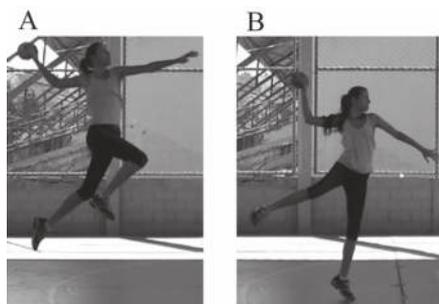
B: arremesso com apoio.

Crédito: Arquivo dos pesquisadores.

Fase de armação do arremesso

A fase de armação do braço (Figura 4) se inicia com os pés em contato com o solo, joelhos e quadris em semiflexão, cotovelo dominante em flexão e ombro em rotação lateral máxima e noventa graus de abdução. O objetivo é posicionar o membro superior para o arremesso. A coluna lombar assume uma posição de hiperextensão e o tronco fica rodado em direção ao membro superior dominante.^{9,10}

Figura 4 – Fase de armação do arremesso



A: arremesso em suspensão;

B: arremesso com apoio.

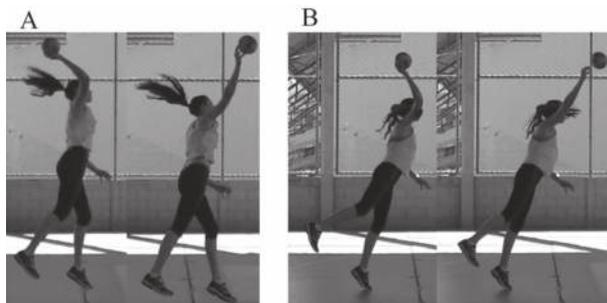
Crédito: Arquivo dos pesquisadores.

Na máxima abdução horizontal do úmero, a escápula fica em adução, em sentido ascendente e em posição de inclinação posterior máxima.¹¹ Adicionalmente, as rotações ascendente e descendente da escápula ocorrem sobre um eixo perpendicular ao seu plano; as inclinações anterior e posterior, sobre um eixo medial-lateral; e por fim as rotações medial e lateral, sobre um eixo vertical.¹² Com a rotação do tronco, a coluna estendida em direção ao alvo e o ombro com rotação lateral máxima, a fase de armação está completa. O ombro apresenta-se em rotação lateral de 150 a 180 graus, o membro superior, armado e posicionado no final desta fase, porém as pernas, os quadris e o tronco do arremessador começam a acelerar.¹³

Fase de aceleração do arremesso

A fase de aceleração (Figura 5) inicia-se na transição do movimento de rotação lateral máxima e abdução horizontal do ombro para a rotação medial da mesma articulação. O tronco sai da posição de hiperextensão lombar para a posição neutra^{10,13} e o peso corporal é transferido para o membro inferior não dominante.

Figura 5: Fase de aceleração do arremesso



A: arremesso em suspensão;

B: arremesso com apoio.

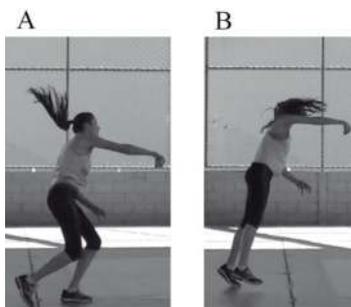
Crédito: Arquivo dos pesquisadores.

Quando a bola é lançada, o tronco é flexionado e rodado em direção ao joelho contralateral, o cotovelo assume extensão quase máxima e o ombro abduz e roda medialmente. A fase de aceleração termina com o lançamento da bola.¹³

Fase de desaceleração do arremesso

Depois do lançamento da bola, o cotovelo continua em extensão e o ombro é rodado medialmente.¹³ O tronco e os quadris se mantêm flexionados.¹⁰ A escápula move-se em direção à posição de inclinação anterior e menor rotação ascendente.¹⁴ A fase de desaceleração (Figura 6) é concluída com a rotação medial máxima do ombro.

Figura 6: Fase de desaceleração dos arremessos



A: arremesso em suspensão;

B: arremesso com apoio.

Crédito: Arquivo dos pesquisadores.

Considerações biomecânicas do arremesso

Como visto anteriormente, o arremesso no handebol envolve um movimento sequencial dos segmentos do corpo, com o objetivo de lançar a bola com a maior velocidade possível. A velocidade da bola é resultado da soma das velocidades de rotação do tronco, braço e antebraço, bem como do tempo de aplicação da força na bola.

A fase preparatória do arremesso se inicia com um balanço para trás, seguido do estabelecimento da base de sustentação. Após o estabelecimento da base, os segmentos proximais começam a fase de aplicação de força (fase de aceleração) pela realização dos movimentos angulares, enquanto os segmentos mais distais ainda estão completando o balanço para trás, colocando-se numa posição favorável para a fase de força, já que energia potencial elástica é armazenada nos componentes elásticos dos músculos antagonistas. Por exemplo, ao se realizar o movimento de abdução

horizontal do ombro na fase de armação, há armazenamento de energia potencial elástica nos músculos que fazem a adução horizontal do ombro, favorecendo a ação dele na fase de aceleração do arremesso.^{15,16}

Além disso, quanto maior o balanço, maior o tempo em que é aplicada força na bola, aumentando, assim, o impulso, já que este é o produto entre a força e o tempo de aplicação desta. Quanto maior o impulso, maior a velocidade transmitida para a bola no instante de liberação dela, por isso, quanto maior o balanço preparatório para trás e a distância que pode ser acrescentada (por meio da rotação do tronco ou da transferência de peso, por exemplo), maior a oportunidade para aceleração.¹⁶

A força no arremesso é maximizada pela transferência sequencial do momento (quantidade de movimento) dos grandes segmentos para aqueles de menor massa.¹⁷ Quando se aplica força em um objeto pelo uso sequencial dos segmentos corporais, podem-se gerar grandes velocidades, bem como grandes forças de frenagem produzidas pela contração excêntrica dos músculos antagonistas, aumentando o risco de lesões. Quanto maior for a velocidade na fase de aceleração, maiores a força excêntrica dos músculos antagonistas na fase de desaceleração e a possibilidade de lesões.¹⁶

Arremesso e lesão de ombro no handebol

O grande número de arremessos que os jogadores de handebol realizam anualmente (cerca de 48 mil), associado à grande intensidade de treinos e jogos, assim como o constante contato físico com adversários, é responsável pelo alto índice de lesões traumáticas a que os jogadores estão expostos.^{4,18,19}

Seil e outros revelaram que, em uma amostra de 183 jogadores de handebol, 53 % das lesões que ocorreram em jogos e 19 % das de treinamento eram decorrentes do contato com o adversário.¹⁹ No mesmo estudo, os autores relataram que 66 % dos jogadores apresentavam sintomas de lesões por esforços repetitivos e dor crônica, e 19 % das queixas eram na região do ombro. Com objetivo de verificar a incidência de lesões em esportistas, Steinbruck, em um estudo retrospectivo de 25 anos (1972-1997), constatou que, de um total de 34.742 lesões relacionadas com o esporte, o ombro foi a terceira articulação mais acometida (7,7 %), e o handebol ocupou o terceiro lugar nos esportes com maior incidência de lesões (7,5 %).²⁰

Em estudos prévios desenvolvidos em atletas europeus, foi constatado que o risco de lesão é de 0,7-0,8 lesões por jogador ao ano^{19,21} ou de 10-14 lesões a cada mil horas jogadas.²²⁻²⁴ A maior incidência de lesões ocorre em jogadores de maior nível competitivo e do lado dominante.¹⁹

A alta ocorrência de lesões de membros superiores provoca redução do desempenho do arremesso, além de danos físicos aos atletas e prejuízos financeiros às equipes.^{18,19,23} Para um melhor entendimento acerca dos mecanismos potenciais de lesão e suas implicações sobre a efetividade do arremesso, será feita uma breve revisão sobre a anatomia do ombro.

Anatomia do ombro

O ombro é uma articulação bastante complexa, que realiza uma combinação de movimentos em quatro articulações: glenoumeral, escapulotorácica, acromioclavicular e esternoclavicular.²⁴ A articulação glenoumeral é a mais móvel do corpo humano e responsável por cerca de 120 dos 180 graus de flexão máxima do ombro. Os sessenta graus restantes são atingidos por meio da articulação escapulotorácica. A articulação glenoumeral é envolvida pela cápsula articular, que, juntamente com os ligamentos e tendões, promove a estabilidade articular passiva.²⁵ A cápsula articular é reforçada pelos ligamentos coracoumeral; ligamento glenoumeral superior, médio e inferior; ligamento transverso do úmero; e lábio (*labrum*) glenoidal.²⁶⁻²⁸ O ligamento glenoumeral superior ajuda a controlar a translação inferior do úmero quando o ombro está aduzido e o deslocamento posterior quando o ombro está aduzido, flexionado e rodado medialmente. O ligamento glenoumeral médio age como um restritor secundário da translação inferior quando o ombro está aduzido e rodado lateralmente. O complexo glenoumeral inferior age como restritor da translação anteroposterior e inferior quando o ombro está abduzido.²⁸

O *labrum* ou lábio da glenoide é um tecido fibrocartilaginoso que recobre a cavidade da glenoide, aumentando a estabilidade da articulação. A cabeça do úmero (esférica) articula-se com a glenoide (plana). A presença do *labrum* torna maior a concavidade da glenoide, que se amolda melhor à convexidade da cabeça umeral, dificultando a luxação da articulação.²⁸

A escápula apoia-se na parede do tórax formando a articulação escapulotorácica. Essa articulação é mantida pela ação dos músculos elevador da escápula,

trapézio, serrátil anterior, peitoral menor, bíceps braquial, do ligamento coracoclavicular e do tendão do músculo coracobraquial.²⁸

A clavícula articula-se medialmente com o manúbrio do esterno, formando a articulação esternoclavicular, e lateralmente com o acrômio da escápula, formando a articulação acromioclavicular. A articulação acromioclavicular é uma articulação sinovial plana com as superfícies separadas por um disco intra-articular. O ligamento acromioclavicular apoia a articulação acromioclavicular superiormente. O apoio inferior dessa articulação é fornecido pelo ligamento coracoclavicular.²⁸

Os músculos que atuam na articulação do ombro podem ser divididos em duas camadas: superficial e profunda. Na camada superficial temos, por exemplo, os músculos deltoide, peitoral maior e grande dorsal, que são responsáveis pelos movimentos mais vigorosos da articulação do ombro. Na camada profunda, encontra-se o manguito rotador, constituído pelos seguintes músculos: supraespinhal, infraespinhal, redondo menor e subescapular.²⁸ A principal função do manguito rotador é manter a cabeça do úmero estabilizada na cavidade glenoide. As ações desses músculos estão descritas no Quadro 1.²⁹

Quadro 1 – Descrição das ações dos músculos do manguito rotador

Músculo	Ação
supraespinhal	inicia a abdução do úmero em 90 graus
infraespinhal	resiste à translação posterior e superior gera 60 % da força da rotação lateral
redondo menor	resiste à translação posterior e superior gera 45 % da força de rotação lateral
subescapular	contribui com a bainha bicipital resiste à translação anterior e inferior forte rotador medial

Fonte: Lugo, Kung e Benjamin.²⁹

Estabilização do ombro

O manguito rotador age como estabilizador dinâmico da articulação glenoumeral limitando a translação anteroposterior e superoinferior da cabeça do úmero. Na fase de armação do braço (*arm cocking*), os músculos do manguito rotador são

ativados para resistir à força de translação da articulação glenoumeral. O músculo subescapular é o primeiro a ser ativado com a armação do braço, ocorrendo cinquenta milissegundos antes do início do movimento de rotação lateral da articulação glenoumeral. Isso proporciona proteção à articulação, prevenindo excessiva rotação e garantindo maior estabilidade dinâmica.^{9,30}

Os músculos infraespinhal e redondo menor trabalham para resistir à translação anterior da cabeça do úmero com o ombro rodado lateralmente.³¹⁻³⁴ Os músculos rotadores mediais do ombro, especialmente o subescapular, o peitoral maior e o grande dorsal, contraem excêntrica para desacelerar a rotação lateral na fase de armação.³³⁻³⁵

Os músculos elevador da escápula, serrátil anterior, trapézio, romboides e peitoral menor atuam para estabilizar a escápula no tórax, garantindo adequado posicionamento da glenoide.^{13,35} Durante a fase de aceleração (*arm acceleration*) os músculos tríceps, peitoral maior, grande dorsal e serrátil anterior agem concentricamente para garantir a aceleração.³⁶ Na fase de desaceleração (*arm deceleration*) uma grande quantidade de atividade muscular está envolvida no movimento.⁸ A musculatura posterior do ombro é ativada para resistir à translação anterior do úmero, desacelerar a rotação medial e controlar a adução horizontal.¹⁰

Equilíbrio entre os músculos rotadores mediais e laterais da articulação do ombro

As lesões do manguito rotador em arremessadores (o que inclui atletas de handebol) são multifatoriais.³⁷⁻³⁹ Uma das causas é atribuída à excessiva carga, principalmente excêntrica, imposta ao tendão, que é relativamente avascular, o que o torna mais suscetível às lesões.⁴⁰ Adicionalmente, a leve instabilidade glenoumeral anterior, a contratura da cápsula posterior, a diminuição da retroversão umeral, a tensão por sobrecarga, os arremessos com técnica incorreta, a discinesia escapular, a protração da escápula e o desequilíbrio dos músculos do ombro contribuem para lesões.⁴¹⁻⁴⁴

Dessa forma, esportes que envolvem movimentos repetitivos de arremesso, tal como o handebol, requerem coordenação e sincronismo da ação dos músculos dos ombros.^{45,46} Nesse contexto, introduziu-se o conceito de desequilíbrio muscular, caracterizado por uma alteração da normalidade na relação de forças entre músculos antagonistas, que atuam cooperativamente para controlar a articulação que envolvem.⁴⁷⁻⁴⁹

O equilíbrio muscular é dado pela relação de força entre os músculos agonistas e antagonistas de determinada articulação.⁴⁹⁻⁵¹ Um equilíbrio adequado entre músculos rotadores mediais e laterais do ombro preserva a estabilidade da articulação glenoumeral e é efetivo em manter a posição central da cabeça do úmero.⁵²⁻⁵⁵ Por outro lado, a perda de equilíbrio é um importante fator de risco para lesões articulares.^{4,49,53-63}

Segundo Pappas, Zawacki e Sullivan os músculos do manguito rotador podem perder a habilidade de manter a relação de equilíbrio entre rotadores mediais e laterais em decorrência de microtraumatismos resultantes de movimentos repetitivos ou do próprio desenvolvimento muscular assincrônico, resultado da repetição excessiva do movimento de arremesso.⁶⁴ Alguns estudos caracterizaram esse desequilíbrio pelo aumento da força concêntrica dos músculos rotadores mediais, sem aumento proporcional da força dos músculos rotadores laterais.^{4,45,49,51,54,57-62}

Um instrumento bastante utilizado para avaliar o equilíbrio muscular é o dinamômetro isocinético. Por meio desse equipamento, obtêm-se medidas de torque e de trabalho muscular, que são utilizadas para quantificar o equilíbrio muscular.^{45,65} Tradicionalmente o equilíbrio muscular tem sido avaliado por meio da relação entre pico de torque concêntrico dos músculos antagonistas dividido pelo pico de torque concêntrico dos músculos agonistas. A essa relação se dá o nome de relação de equilíbrio convencional. O valor de normalidade recomendado para a relação convencional, segundo Ellenbecker e Davies, é entre 66 % e 76 %, porém, apesar de essas medidas indicarem equilíbrio muscular (rotadores laterais/rotadores mediais), elas não fazem referência à importante contração excêntrica que está presente no movimento de arremesso.⁶⁵⁻⁶⁷

Durante um arremesso, os músculos rotadores mediais agem concêntrica na fase de aceleração, enquanto os músculos rotadores laterais agem excêntrica na fase de desaceleração, resistindo ao movimento de translação da cabeça do úmero e ajudando a desacelerar o membro superior.^{31,35,45,51,55,67-70}

Assim, Dvir e outros, no final da década de 1980, propuseram a relação entre força concêntrica do agonista e excêntrica do antagonista.⁷¹ Os autores descreveram essa relação entre os músculos quadríceps e isquiotibiais em pacientes com lesão do ligamento cruzado anterior. Anos depois, Wilk e outros chamaram a atenção para a importância da “relação de equilíbrio funcional” para a articulação dos ombros – rotadores laterais (torque excêntrico/rotadores mediais (torque concêntrico)).⁷² David

e outros também salientaram a importância da relação funcional, reafirmando que a comparação realizada somente entre a força concêntrica dos antagonistas seria menos relevante por não caracterizar uma situação funcional.⁷³ Recomenda-se que o valor da relação de equilíbrio funcional seja superior a 1, indicando que a máxima força excêntrica dos antagonistas é igual ou superior à máxima força concêntrica do agonista, o que viabiliza o controle e a desaceleração do movimento por parte dos antagonistas.^{51,53-55,65,66} Noffal relatou que atletas arremessadores apresentavam valores da relação de equilíbrio funcional inferiores aos obtidos por indivíduos não envolvidos em atividades de arremesso.⁶⁵ O autor concluiu que o desequilíbrio talvez pudesse ser atribuído ao maior pico de torque concêntrico dos músculos rotadores mediais do ombro dos arremessadores, sem um concomitante aumento do pico de torque excêntrico dos músculos rotadores laterais. Andrade e outros observaram que o pico de torque concêntrico dos músculos rotadores mediais melhora de forma significativa nas categorias de prática do esporte (avaliaram jogadores de handebol, homens e mulheres, da categoria infantil até a adulta), porém o pico de torque excêntrico dos músculos rotadores laterais não revelou mudanças na mesma proporção, gerando o desequilíbrio muscular.⁷⁴

Jovens atletas também podem apresentar desequilíbrio muscular, possivelmente não como consequência do maior desenvolvimento dos músculos rotadores mediais decorrente de treinamentos intensivos e repetitivos, mas como consequência do desenvolvimento ainda incompleto (estágio maturacional) da musculatura esquelética. Portanto, jovens atletas têm um aumento do risco de lesões devido ao desequilíbrio dos músculos do ombro, muitas vezes caracterizado por fraqueza dos músculos rotadores mediais.⁶⁷

Foram demonstradas evidências da associação entre desequilíbrio muscular funcional e lesão articular em jogadores de voleibol e handebol^{4,53} e que o desequilíbrio entre os músculos do manguito rotador é um fator preditor independente de lesões do ombro. Stickley e outros também observaram que jogadoras de voleibol com histórico de lesão de ombro apresentam valores da relação de equilíbrio funcional significativamente mais baixos do que as atletas sem lesão.⁶⁹

Com isso, foi sugerido que programas de fortalecimento muscular devem ser direcionados para restabelecer o equilíbrio muscular.^{45,66,67} Nessa direção, Niederbracht e outros realizaram um estudo com objetivo de verificar o efeito de um programa de

fortalecimento muscular excêntrico para os músculos rotadores laterais do ombro de jogadores de tênis.⁶⁷ Os autores observaram que, com o programa específico para força excêntrica dos músculos rotadores laterais, houve melhora significativa do desempenho, mas sem melhora concomitante do torque concêntrico dos músculos rotadores mediais. Como consequência, a relação de equilíbrio funcional apresentou tendência a aumentar. É possível que o número restrito de indivíduos que participaram do programa de fortalecimento (n = 6) tenha sido o fator responsável pela não significância estatística desse resultado.

Bayios e outros avaliaram o desempenho muscular dos músculos rotadores laterais e mediais dos ombros de jogadores de handebol e não encontraram correlação desses dados com a velocidade da bola durante atividades de arremesso.⁴⁵ Forthomme e outros realizaram um estudo com jogadores de voleibol e verificaram que existe correlação positiva entre torque muscular dos músculos rotadores laterais e mediais do ombro e velocidade de bola durante a cortada.⁷⁵ Esses autores avaliaram também a relação de equilíbrio funcional e verificaram uma correlação significativa (negativa) com a velocidade da bola. Em outro estudo com jogadores de handebol, foi encontrada, assim como no estudo de Forthomme e outros, correlação significativa (negativa) entre a relação de equilíbrio funcional e a velocidade da bola.⁷⁵ É fato que a correlação significativa não indica uma vinculação de causa e efeito, porém a existência de correlação negativa entre a relação de equilíbrio muscular e a velocidade da bola sugere que, apesar de ser um índice de risco para lesões de ombro, o desequilíbrio é interessante por relacionar-se com a alta velocidade de arremesso.

Considerações finais

O handebol é um esporte que envolve um grande volume de arremessos, feitos com alta intensidade e velocidade, seja em treinos, seja em competições, e que promove excessiva sobrecarga na articulação do ombro. O intenso regime de treinamentos repercute em alterações fisiológicas e morfológicas importantes na articulação do ombro, o que pode gerar desequilíbrios musculares na relação entre agonistas e antagonistas e conseqüentemente lesões por esforço repetitivo principalmente no lado dominante.

Nesse sentido, é necessário que se estimulem programas de fortalecimento muscular com objetivo de corrigir desequilíbrios musculares dos músculos rotadores

laterais e mediais dos ombros para a prevenção de lesões em atletas arremessadores, como é o caso dos jogadores de handebol. No entanto, é preciso estar atento para que o fortalecimento muscular e consequente aumento da relação de equilíbrio muscular não atuem de forma negativa sobre a velocidade e precisão dos arremessos e acarretem queda do desempenho esportivo. Dessa forma, estudos nessa área contribuem para um maior esclarecimento sobre essa questão.

Referências

1. CORVINO, M. *et al.* Effect of court dimensions on players' external and internal load during small-sided handball games. **Journal of Sports Science and Medicine**, Bursa, v. 13, n. 2, p. 297-303, 2014.
2. GOROSTIAGA, E. M. *et al.* Differences in physical fitness and throwing velocity among elite and amateur male handball players. **International Journal of Sports Medicine**, Stuttgart, v. 26, n. 3, p. 225-232, 2005.
3. JÖRIS, H. J. *et al.* Force, velocity and energy flow during the overarm throw in female handball players. **Journal of Biomechanics**, New York, v. 18, n. 6, p. 409-414, 1985.
4. EDOUARD, P. *et al.* Shoulder strength imbalances as injury risk in handball. **International Journal of Sports Medicine**, Stuttgart, v. 34, n. 7, p. 654-660, 2013.
5. WAGNER, H. *et al.* Performance and kinematics of various throwing techniques in team-handball. **Journal of Sports Science and Medicine**, Bursa, v. 10, n. 1, p. 73-80, 2011.
6. WAGNER, H.; MÜLLER, E. The effects of applied training methods (differential and variable training) to the quality parameters (ball velocity, accuracy and kinematics) of a handball throw. **Sports Biomechanics**, Edinburgh, v. 7, n. 1, p. 54-71, 2008.
7. ECKENRODE, B. J.; KELLEY, M. J.; KELLY, J. D. Anatomic and biomechanical fundamentals of the thrower shoulder. **Sports Medicine and Arthroscopy Review**, New York, v. 20, n. 1, p. 2-10, 2012.
8. BRAATZ, J. H.; GOGIA, P. P. The mechanics of pitching. **Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy**, Alexandria, VA, v. 9, n. 3, p. 56-69, 1987.

9. HESS, S. A. *et al.* Timing of rotator cuff activation during shoulder external rotation in throwers with and without symptoms of pain. **Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy**, Alexandria, VA, v. 35, n. 12, p. 812-820, 2005.
10. FLEISIG, G. S. *et al.* Biomechanics of overhand throwing with implications for injuries. **Sports Medicine**, Auckland, v. 21, n. 6, p. 421-437, 1996.
11. MEYER, K. E. *et al.* Three-dimensional scapular kinematics during the throwing motion. **Journal of Applied Biomechanics**, Champaign, v. 24, n. 1, p. 24-34, 2008.
12. BORSTARD, J. D.; LUDEWIG, P. M. The effect of long versus short pectoralis minor resting length on scapular kinematics in healthy individuals. **Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy**, Alexandria, VA, v. 35, n. 4, p. 227-238, 2005.
13. DILLMAN, C. J.; FLEISIG, G. S.; ANDREWS, J. R. Biomechanics of pitching with emphasis upon shoulder kinematics. **Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy**, Alexandria, VA, v. 18, n. 2, p. 402-408, 1993.
14. SABICK, M. B. *et al.* Humeral torque in professional baseball pitchers. **The American Journal of Sports Medicine**, Thousand Oaks, v. 32, n. 4, p. 892-898, 2004.
15. ATWATER, A. E. Biomechanics of overarm throwing movements and of throwing injuries. **Exercise and Sports Science Reviews**, New York, v. 7, p. 43-85, 1979.
16. HAMILTON, N.; WEIMAR, W.; LUTTGENS, K. **Cinesiologia: teoria e prática do movimento humano**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
17. GREZIOS, A. K. *et al.* Muscle-contraction properties in overarm throwing movements. **Journal of Strength and Conditioning Research**, Champaign, v. 20, n. 1, p. 117-123, 2006.
18. LANGEVOORT, G. *et al.* Handball injuries during major international tournaments. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, Copenhagen, v. 17, n. 4, p. 400-407, 2007.
19. SEIL, R. *et al.* Sports injuries in team handball: a one-year prospective study of sixteen men's senior teams of a superior nonprofessional level. **The American Journal of Sports Medicine**, Baltimore, v. 26, n. 5, p. 681-687, 1998.

20. STEINBRUCK, K. [Epidemiology of sports injuries: 25 year-analysis of sports orthopedic-traumatologic ambulatory care]. **Sportverletz Sportschaden**, Stuttgart, v. 13, n. 2, p. 38-52, 1999. Artigo em alemão.
21. HOEBERIGS, J. H.; VAN GALEN, W. C. H.; PHILIPSEN, H. Pattern of injury in handball and comparison of injured versus non injured handball players. **International Journal of Sports Medicine**, Stuttgart, v. 7, n. 6, p. 333-337, 1986.
22. BACKX, F. J. G. *et al.* Injuries in high-risk persons and high-risk sports: a longitudinal study of 1818 school children. **The American Journal of Sports Medicine**, Baltimore, v. 19, n. 2, p. 124-130, 1991.
23. LORENTZON, R.; WEDREN, H.; PIETILA, T. Incidence, nature, and causes of ice hockey injuries: a three-year prospective study of a Swedish elite ice hockey team. **The American Journal of Sports Medicine**, Baltimore, v. 16, n. 4, p. 392-396, 1988.
24. BORSA, P. A.; LAUDNER, K. G.; SAUERS, E. L. Mobility and stability adaptations in the shoulder of the overhead athlete: a theoretical and evidence-based perspective. **Sports Medicine**, Auckland, v. 38, n. 1, p. 17-36, 2008.
25. WERNER, C. M. *et al.* The effect of capsular tightening on humeral head translations. **Journal of Orthopaedic Research**, New York, v. 22, n. 1, p. 194-201, 2004.
26. TERRY, G. C. *et al.* The stabilizing function of passive shoulder restraints. **The American Journal of Sports Medicine**, Baltimore, v. 19, n. 1, p. 26-34, 1991.
27. O'BRIEN, S. J. *et al.* The anatomy and histology of the inferior glenohumeral ligament complex of shoulder. **The American Journal of Sports Medicine**, Baltimore, v. 18, n. 5, p. 449-456, 1990.
28. FU, F. H.; STONE, D. A. **Sports injuries: mechanisms, prevention, and treatment**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
29. LUGO, R.; KUNG, P.; BENJAMIN, C. Shoulder biomechanics. **European Journal of Radiology**, Limerick, v. 68, n. 1, p. 16-24, 2008.
30. KEELEY, D. W. *et al.* A biomechanical analysis of youth pitching mechanics. **Journal of Pediatric Orthopaedics**, Philadelphia, v. 28, n. 4, p. 452-459, 2008.
31. CAIN, P. R. *et al.* Anterior stability of the glenohumeral joint: a dynamic model. **The American Journal of Sports Medicine**, Baltimore, v. 15, n. 2, p. 144-148, 1987.

32. JOBE, F. W. *et al.* An EMG analysis of the shoulder in throwing and pitching: a preliminary report. **The American Journal of Sports Medicine**, Baltimore, v. 11, n. 1, p. 3-5, 1983.
33. FLEISIG, G. S. *et al.* Kinetics of baseball pitching with implications about injury mechanisms. **The American Journal of Sports Medicine**, Baltimore, v. 23, n. 2, p. 233-239, 1995.
34. DIGIOVINE, N. M. *et al.* An electromyographic analysis of the upper extremity in pitching. **Journal of Shoulder and Elbow Surgery**, St. Louis, v. 1, n. 1, p. 15-25, 1992.
35. KIBLER, W. B. The role of the scapula in athletic shoulder function. **The American Journal of Sports Medicine**, Baltimore, v. 26, n. 2, p. 325-337, 1998.
36. JOBE, F. W. *et al.* An EMG analysis of the shoulder in pitching: a second report. **The American Journal of Sports Medicine**, Baltimore, v. 12, n. 3, p. 218-220, 1984.
37. LOHR, J. F.; UHTHOFF, H. K. The microvascular pattern of the supraspinatus tendon. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, Philadelphia, v. 254, p. 35-38, 1990.
38. NHO, S. J. *et al.* Rotator cuff degeneration: etiology and pathogenesis. **The American Journal of Sports Medicine**, Thousand Oaks, v. 36, n. 5, p. 987-993, 2008.
39. MAZZOCCA, A. D. *et al.* Intra-articular partial-thickness rotator cuff tears: analysis of injured and repaired strain behavior. **The American Journal of Sports Medicine**, Thousand Oaks, v. 36, n. 1, p. 110-116, 2008.
40. RATHBUN, J. B.; MACNAB, I. The microvascular pattern of the rotator cuff. **Journal of Bone and Joint Surgery**, Boston, v. 52, n. 3, p. 540-553, 1970.
41. KUITNE, R. S.; JOBE, F. W.; JOBE, C. M. Shoulder instability in the overhand or throwing athlete. **Clinics in Sports Medicine**, Philadelphia, v. 14, n. 4, p. 917-935, 1995.
42. SONNERY-COTTET, B. *et al.* Results of arthroscopic treatment of posterosuperior glenoid impingement in tennis players. **The American Journal of Sports Medicine**, Baltimore, v. 30, n. 2, p. 227-232, 2002.
43. MEISTER, K.; SEROYER, S. Arthroscopic management of the thrower's shoulder: internal impingement. **The Orthopedic Clinics of North America**, Philadelphia, v. 34, n. 4, p. 539-547, 2003.

44. KIBLER, W. B.; MCMULLEN, J. Scapular dyskinesis and its relation to shoulder pain. **Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, Rosemont, v. 11, n. 2, p. 142-151, 2003.
45. BAYIOS, I. A. *et al.* Relationship between isokinetic strength of the internal and external shoulder rotators and ball velocity in team handball. **The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness**, Torino, v. 41, n. 2, p. 229-235, 2001.
46. YILDIZ, Y. *et al.* Shoulder terminal range eccentric antagonist/concentric agonist strength ratios in overhead athletes. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, Copenhagen, v. 16, n. 3, p. 174-180, 2006.
47. SAHRMANN, S. A. Posture and muscle imbalance: faulty lumbar pelvic alignments. **Physical Therapy**, Alexandria, VA, v. 67, p. 1840-1844, 1987.
48. CAILLET, R. **Soft tissue pain and disability**. Philadelphia: F. A. Davis Company, 1977.
49. BROSTRÖM, L. A. *et al.* The effect of shoulder muscle training in patients with recurrent shoulder dislocations. **Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine**, Stockholm, v. 24, n. 1, p. 11-15, 1992.
50. BENEKA, A. *et al.* Different training modes for the rotator cuff muscle group: a comparative study. **Isokinetics and Exercise Science**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 73-79, 2002.
51. EDOUARD, P. *et al.* Rotator cuff strength in recurrent anterior shoulder instability. **Journal of Bone and Joint Surgery**, Boston, v. 93, n. 8, p. 759-765, 2011.
52. CODINE, P. *et al.* Influence of sports discipline on shoulder rotator cuff balance. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 29, n. 11, p. 1400-1405, 1997.
53. ANDRADE, M. S. *et al.* Profile of isokinetic eccentric to concentric strength ratios of shoulder rotator muscles in elite female team handball players. **Journal of Sports Sciences**, London, v. 28, n. 7, p. 743-749, 2010.
54. WANG, H. K.; COCHRANE, T. Mobility impairment, muscle imbalance, muscle weakness, scapular asymmetry and shoulder injury in elite volleyball athletes. **The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness**, Torino, v. 41, n. 3, p. 403-410, 2001.

55. ELLENBECKER, T. S.; MATTALINO, A. J. Concentric isokinetic shoulder internal and external rotation strength in professional baseball pitchers. **Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy**, Alexandria, VA, v. 25, n. 5, p. 323-328, 1997.
56. ALDERINK, G. J.; KUCK, D. J. Isokinetic shoulder strength of high school and college-aged pitchers. **Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy**, Alexandria, VA, v. 7, n. 4, p. 163-172, 1986.
57. COOK, E. E. *et al.* Shoulder antagonistic strength ratios: a comparison between college-level baseball pitchers and nonpitchers. **Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy**, Alexandria, VA, v. 8, n. 9, p. 451-461, 1987.
58. PERRIN, D. H.; ROBERTSON, R. J.; RAY, R. L. Bilateral isokinetic peak torque, torque acceleration energy, power, and work relationships in athletes and non-athletes. **Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy**, Alexandria, VA, v. 9, n. 5, p. 184-189, 1987.
59. BROWN, L. P. *et al.* Upper extremity range of motion and isokinetic strength of the internal and external shoulder rotators in major league baseball players. **The American Journal of Sports Medicine**, Baltimore, v. 16, n. 6, p. 577-585, 1988.
60. HINTON, R. Y. Isokinetic evaluation of shoulder rotational strength in high school baseball pitchers. **The American Journal of Sports Medicine**, Baltimore, v. 16, n. 3, p. 274-279, 1988.
61. ELLENBECKER, T. S. A total arm strength isokinetic profile of highly skilled tennis players. **Isokinetics and Exercise Science**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 9-21, 1991.
62. RUPP, S.; BERNINGER, K.; HOPF, T. Shoulder problems in high level swimmers impingement, anterior instability, muscular imbalance? **International Journal of Sports Medicine**, Stuttgart, v. 16, n. 8, p. 557-62, 1995.
63. KUGLER, A. *et al.* Muscular imbalance and shoulder pain in volleyball attackers. **British Journal of Sports Medicine**, v. 30, n. 3, p. 256-259, 1996.
64. PAPPAS, A. M.; ZAWACKI, R. M.; SULLIVAN, T. J. Biomechanics of baseball pitching: a preliminary report. **The American Journal of Sports Medicine**, Baltimore, v. 13, n. 4, p. 223-235, 1985.
65. NOFFAL, G. J. Isokinetic eccentric-to-concentric strength ratios of the shoulder rotator muscles in throwers and nonthrowers. **The American Journal of Sports Medicine**, Baltimore, v. 31, n. 4, p. 537-541, 2003.

66. ELLENBECKER, T. S.; DAVIES, G. J. The application of isokinetics in testing and rehabilitation of the shoulder complex. **Journal of Athletic Training**, Dallas, TX, v. 35, n. 3, p. 338-350, 2000.
67. NIEDERBRACHT, Y. *et al.* Effects of a shoulder injury prevention strength training program on eccentric external rotator muscle strength and glenohumeral joint imbalance in female overhead activity athletes. **Journal of Strength and Conditioning Research**, Champaign, v. 22, n. 1, p. 140-145, 2008.
68. GLOUSMAN, R. Electromyographic analysis and its role in the athletic shoulder. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, Philadelphia, v. 288, p. 27-34, 1993.
69. STICKLEY, C. D. *et al.* Isokinetic peak torque ratios and shoulder injury history in adolescent female volleyball athletes. **Journal of Athletic Training**, Dallas, TX, v. 43, n. 6, p. 571-577, 2008.
70. WONG, E. K. L.; NG, G. Y. F. Strength profiles of shoulder rotators in healthy sport climbers and nonclimbers. **Journal of Athletic Training**, Dallas, TX, v. 44, n. 5, p. 527-530, 2009.
71. DVIR, Z. *et al.* Thigh muscle activity and anterior cruciate ligament insufficiency. **Clinical Biomechanics**, Bristol, v. 4, n. 2, p. 87-91, 1989.
72. WILK, K. E. *et al.* The strength characteristics of internal and external rotator muscles in professional baseball pitchers. **The American Journal of Sports Medicine**, Baltimore, v. 21, n. 1, p. 61-66, 1993.
73. DAVID, G. *et al.* EMG and strength correlates of selected shoulder muscles during rotations of the glenohumeral joint. **Clinical Biomechanics**, Oxford, v. 15, n. 2, p. 95-102, 2000.
74. ANDRADE, M. S. *et al.* Profiling the isokinetic shoulder rotator muscle strength in 13- to 36-year-old male and female handball players. **Physical Therapy in Sport**, Edinburgh, v. 14, n. 4, p. 246-252, 2013.
75. FORTHOMME, B. *et al.* Factors correlated with volleyball spike velocity. **The American Journal of Sports Medicine**, Thousand Oaks, v. 33, n. 10, p. 1513-1519, 2005.

Capítulo 10

Métodos de avaliação dos movimentos respiratórios

Karine Jacon Sarro
Rodrigo Luiz Vancini

Introdução

O sistema respiratório – formado por nariz, faringe, laringe, traqueia, brônquios e pulmões – tem como uma de suas principais funções a respiração pulmonar, que é um ato vital e envolvido em diversos processos fisiopatológicos. As principais funções do sistema respiratório são fornecimento de oxigênio, remoção do gás carbônico e regulação do equilíbrio ácido-básico, ou seja, manutenção da homeostase relativa (estabilidade) do meio interno.¹

Os movimentos respiratórios no período fetal, mesmo mínimos quando comparados aos movimentos após o nascimento, já estão presentes a partir da décima quinta semana gestacional.² No momento do nascimento ocorre uma estimulação vigorosa, que promove o início da respiração, e os movimentos respiratórios passam a desempenhar uma função vital.³ Diante da importância dos fenômenos envolvidos no ato respiratório, entendê-los e desenvolver métodos de análise menos invasivos e capazes de fornecer informações confiáveis é objetivo de diversas áreas do conhecimento.

No processo de respiração pulmonar, uma das fases envolvidas é a ventilação. Ela é definida como o movimento do ar para dentro e para fora dos pulmões

ou volume de ar que inspiramos e expiramos em um minuto. Possui uma fase ativa (inspiração) e outra passiva (expiração). A inspiração é um processo em que a dimensão do diafragma e dos músculos intercostais externos aumenta e conseqüentemente o volume da caixa torácica. Isso faz diminuir a pressão intrapulmonar e drena o ar para o interior dos pulmões. Na expiração, os músculos inspiratórios relaxam e o tecido elástico pulmonar se retrai, fazendo com que a caixa torácica retorne às suas dimensões normais, o que aumenta a pressão intrapulmonar e força o ar para fora. A ventilação pulmonar é expressa pelo produto do volume corrente pela frequência respiratória, em que o volume corrente é a quantidade de ar expirado numa incursão respiratória e a frequência respiratória, o número de incursões respiratórias realizadas em um minuto.¹

Segundo Silverthorn entre os tipos de padrão respiratório temos:¹

1. eupneia: respiração normal em repouso;
2. hiperpneia: frequência respiratória e/ou volume de ar aumentados, em resposta ao aumento do metabolismo, por exemplo, durante o exercício físico;
3. hiperventilação: frequência respiratória e/ou volume de ar aumentados sem aumento do metabolismo, por exemplo, hiperventilação emocional e o ato de soprar em um balão;
4. hipoventilação: diminuição da ventilação alveolar e respiração curta, por exemplo, na asma e em doenças pulmonares restritivas;
5. taquipneia: respiração rápida, em que usualmente a frequência respiratória aumenta com a diminuição da profundidade da respiração, por exemplo, o ato de ofegar;
6. dispneia: dificuldade de respiração (sensação subjetiva algumas vezes descrita como “falta de ar”), como é o caso em vários distúrbios e durante a prática de exercício físico intenso;
7. apneia: bloqueio respiratório, por exemplo, o ato de segurar voluntariamente a respiração.

É importante destacar que, através da expansão e retração da parede torácica pela movimentação coordenada dos componentes ósseos e cartilaginosos da caixa torácica e do abdome, são geradas variações volumétricas, que produzem uma diferença entre as variações nas pressões internas e externas, fazendo com que o ar atmosférico entre e saia dos pulmões. Portanto, uma ventilação eficiente envolve

o movimento coordenado de diferentes músculos inspiratórios e expiratórios localizados no tórax e no abdome, que trabalham em sincronia, de forma sinérgica, a fim de manter a ventilação pulmonar com o mínimo de gasto energético.

Visto que a atuação coordenada dos músculos respiratórios é exigida para a manutenção do equilíbrio nas pressões do tórax e do abdome, resultados válidos e precisos sobre a cinemática respiratória fazem-se necessários para compreender a função dos músculos respiratórios, o modo como atuam e como são coordenados.⁴ Tais resultados podem fornecer informações que viabilizem a medida do compartilhamento do trabalho respiratório entre vários grupamentos musculares e que permitam o estudo de estratégias terapêuticas para a melhora do desempenho respiratório, no cenário da reabilitação e da prática de atividade física e esportiva. Diante da grande incidência de doenças do sistema respiratório e dada a importância da respiração, a gama de técnicas para investigação e tratamentos nessa área vem crescendo. Nesse sentido, buscam-se métodos cada vez mais sofisticados e menos invasivos para a avaliação da função pulmonar e dos movimentos toracoabdominais.

Os padrões de movimentação toracoabdominal sofrem alterações não só na presença de doenças, mas também durante a realização de exercícios físicos. Por exemplo, o grau de coordenação entre a respiração e as passadas durante exercício em esteira ergométrica aumenta de acordo com o aumento da velocidade da caminhada.⁵ Essa melhora na coordenação é acompanhada pelo aumento do volume corrente, devido principalmente à maior ação dos músculos inspiratórios, que agem na expansão da caixa torácica, o que também leva a um aumento do volume da parede torácica ao final da inspiração. Além disso, ao final da expiração a ação dos músculos abdominais leva à diminuição do volume da parede torácica.⁶ Os índices de movimentação toracoabdominal e a contribuição relativa das excursões da caixa torácica e do abdome para o volume e a capacidade pulmonar (o volume total de ar que cabe no sistema respiratório é de aproximadamente 6,5 litros num adulto) vêm sendo empregados para acessar indiretamente a função dos músculos respiratórios, e diferentes métodos e modelos, baseados na geometria e/ou na anatomia da parede torácica, foram propostos. O objetivo do presente capítulo é justamente descrever os modelos e métodos mais utilizados para avaliar os movimentos respiratórios toracoabdominais.

Modelos de representação do tórax e do abdome

Devido à complexidade anatômica e morfológica do tronco, em especial da caixa torácica, este pode ser modelado de diversas maneiras. Um modelo visa simplificar uma estrutura a fim de facilitar sua avaliação. O grau de simplificação depende do objetivo da avaliação e dos métodos disponíveis para a análise. O modelo mais simples da caixa torácica a reduz a um único ponto, assumindo que o movimento desse ponto é representativo do movimento de toda a caixa torácica. Modelos mais complexos consideram o movimento de cada par de costelas separadamente. Os principais modelos encontrados na literatura estão descritos a seguir.

Konno e Mead propuseram o conceito da representação do tronco em dois compartimentos, atribuindo um grau de liberdade (número de parâmetros independentes necessários para definir a posição de um corpo no espaço em qualquer instante) para cada um deles, por ser um sistema aberto (sistema completamente permeável à energia e à matéria) e apresentar duas variáveis independentes (medida do lado não dependente de nenhuma outra medida variável): a movimentação da caixa torácica e a do abdome.⁷

Os autores descreveram que um sistema aberto varia seu volume com outros sistemas contíguos a ele e que cada parte dele apresenta um grau de liberdade. Sob esse ponto de vista, Konno e Mead concluíram que a caixa torácica e o abdome se comportam como “partes” de um sistema e que o volume de um não interfere na *relação movimento-volume* do outro.⁷ Esse modelo, denominado “parede torácica”, identifica as regiões corporais externas aos pulmões que refletem as variações do volume pulmonar e, portanto, assume que o tronco pode ser modelado como dois compartimentos que se movimentam durante o ato respiratório.

Ward, Ward e Macklem aprimoraram o modelo anterior, representando o tronco em três compartimentos: tórax pulmonar, em contato com os pulmões; tórax abdominal, em contato com o diafragma; e abdome.⁸ A justificativa para dividir o tórax em dois compartimentos distintos baseava-se em que as partes seriam anatomicamente diferentes, bem como os músculos que agiam sobre cada uma delas. O tórax pulmonar refletiria as ações dos músculos intercostais e inspiratórios acessórios, o tórax abdominal refletiria as ações do diafragma, e o abdome

refletiria, além da ação do diafragma durante a inspiração, a ação dos músculos abdominais na expiração forçada.

Modelos mais complexos e detalhados também foram propostos a fim de identificar o movimento das costelas. Nesses modelos cada par de costelas foi considerado separadamente.⁹⁻¹¹ Os modelos descritos anteriormente consideram que todo o compartimento se move como uma unidade. A vantagem dos modelos que consideram as costelas separadamente é a possibilidade de verificar se elas realmente se movem como uma unidade e se essa condição pode ser alterada na presença de patologias ou outro tipo de esforço.

Métodos de avaliação da movimentação toracoabdominal

A partir do modelo mecânico introduzido por Konno e Mead,⁷ os movimentos toracoabdominais durante a respiração passaram a ser estudados com base na análise de pontos ou regiões da superfície do tronco, e vários sistemas não invasivos passaram a ser usados, como a magnetometria, a pletismografia respiratória por indutância e a análise por imagem. Uma vantagem inerente a todos os métodos não invasivos é o fato de não alterarem o padrão normal da respiração, visto que não oferecem resistência ou qualquer estimulação adicional.¹² Estudos demonstraram que o uso de qualquer dispositivo bucal, por exemplo, em métodos fisiológicos, como a espirometria, leva à diminuição da frequência respiratória e ao aumento do volume corrente,¹³ fato este que deve ser levado em consideração toda vez que é aplicado um método invasivo ou que esses dispositivos são usados.

Métodos para a análise do movimento toracoabdominal durante a respiração foram propostos para a avaliação dos volumes toracoabdominais, que representam os volumes respiratórios. Eles se agrupam nas seguintes categorias:

1. métodos baseados em sensores magnéticos ou resistivos;
2. métodos baseados em imagem de raios X, tomografia computadorizada e ressonância magnética;
3. métodos baseados em cinemetria (metodologia biomecânica que se destina à obtenção de variáveis cinemáticas para a descrição de posições ou movimentos no espaço).

Métodos baseados em sensores magnéticos ou resistivos

Devido à facilidade de manuseio, os magnetômetros e o pletismógrafo por indutância são muito utilizados em investigações da movimentação toracoabdominal durante a respiração. Mead, Peterson e Grimby descreveram pela primeira vez o uso de magnetômetros para o estudo dos movimentos respiratórios da parede torácica.¹⁴ Na magnetometria são utilizados dois pares de sensores idênticos que geram e captam campos magnéticos, colocados em posições diametralmente opostas na caixa torácica e no abdome. O objetivo é medir em uma superfície corporal a intensidade do campo magnético gerado na superfície oposta. Para isso, dois pares de sensores são posicionados com um de seus eixos no plano horizontal formando ângulos retos com o plano sagital (plano imaginário que parte um organismo ao meio dividindo-o em lados direito e esquerdo) na linha média na altura dos mamilos e na cicatriz umbilical. Desde que o eixo dos sensores se mantenha paralelo um com o outro e o campo magnético produzido seja bipolar, a tensão elétrica induzida no sensor receptor é inversamente proporcional ao cubo da distância entre os sensores. Os sinais de saída (*output*) dos canais são somados e seus ganhos relativos ajustados de maneira que, em volume pulmonar constante (manobra de isovolume), a soma desses sinais é constante. Na manobra de isovolume, o sujeito realiza uma inspiração máxima e, com a glote fechada, move um volume constante entre a caixa torácica e o abdome, sem flexionar ou estender o tronco. Em volume pulmonar constante, qualquer mudança de volume da caixa torácica deve ser igual e oposta àquela do abdome. Portanto, se os ganhos relativos são ajustados de maneira que a soma dos sinais de saída mantém-se constante durante a manobra de isovolume, cada sinal deve ter a mesma relação com a mudança de volume, bem como uma relação fixada à mudança total de volume do sistema respiratório durante a respiração. A calibração (ferramenta básica que visa assegurar a confiabilidade de um instrumento de medição, por meio da comparação do valor medido com um padrão rastreado ao Sistema Internacional [SI]) é feita relacionando a soma do sinal de saída a mudanças de volume conhecidas através do uso de um espirômetro (registra o volume e a velocidade do ar respirado).

Levine e outros utilizaram um magnetômetro triaxial, composto por uma unidade de processamento, um transmissor e quatro sensores idênticos.¹⁵ O transmissor emite três campos magnéticos ortogonais que estimulam os sensores, cabendo

à unidade de processamento calcular a posição do sensor em três coordenadas. Essa informação é enviada a um computador e, então, a variação da distância entre os centros eletromagnéticos do sensor e do transmissor (translação) e os movimentos do sensor sobre seu próprio centro eletromagnético (rotação) é medida. Apesar de fornecer a posição e orientação espacial relativa entre os sensores, esse magnetômetro apresenta algumas desvantagens em relação ao primeiro, pois segundo o autor o custo é de cinco a sete vezes maior e o aumento do número de sensores diminui a frequência de resposta, visto que a unidade de processamento é limitada a sessenta hertz; a posição do sensor é definida somente se o centro eletromagnético do transmissor estiver posicionado no centro geométrico da região corporal estudada.

Com base nos parágrafos anteriores, podemos dizer que o magnetômetro permite medir distâncias entre pontos colocados no tórax e no abdome e, devidamente calibrado, obtém as variações volumétricas durante a respiração, porém os pontos do tronco a serem analisados se restringem ao número de sensores, que geralmente são dois pares, e os resultados obtidos para essas regiões são assumidos como sendo de toda a parede torácica. Ainda, além de o magnetômetro analisar apenas algumas regiões do tronco, os pontos do tronco não apresentam relação direta com a anatomia da caixa torácica, visto que os sensores não são posicionados sobre acidentes ósseos (relevos e projeções nos ossos).

Assim como a magnetometria, a pletismografia respiratória por indutância foi utilizada para avaliar os movimentos respiratórios do tórax e do abdome, com resultados consistentes para a relação movimento-volume. Foi introduzida como um dispositivo não invasivo de monitoramento respiratório e consiste na medição indireta da área de secção transversal da parede torácica através da medida da alteração da indutância de sensores ondulados fixados em um cinto expansível.^{16,17} São utilizados dois cintos expansíveis, um ao redor da caixa torácica (na altura dos mamilos) e um ao redor do abdome (na linha da cicatriz umbilical).¹⁷ Os sensores estão conectados a um módulo oscilador que gera um campo magnético com um sinal de onda de baixa amplitude. Esse campo magnético passa pelos sensores que circundam a área a ser avaliada, e é feita, então, a medida da amplitude da tensão elétrica induzida por ele.¹⁶ Durante a respiração, as mudanças da área de secção transversal da parede torácica alteram a indutância dos sensores, e, desse modo, calcula-se a área de secção transversal do tórax e do abdome.¹⁸ A pletismografia respiratória por indutância é calibrada através de um

espirômetro ou pneumotacógrafo, e assim as excursões da caixa torácica e do abdome podem ser correlacionadas a suas respectivas variações de volume.^{17,19,20} Entretanto, deve-se ter cuidado especial com a postura adotada, já que ela pode influenciar a calibração, induzindo um erro médio de 23 % na determinação do volume corrente.²¹

A relação entre a indutância e a área de secção circundando a região depende de vários parâmetros – como comprimento do fio do sensor, forma da área de secção a ser medida, forma e posição relativa do sensor –, que devem ser mantidos constantes para garantir uma medida mais precisa, visto que a alteração em um deles gera valores que diferem dos reais.¹⁶

O pletismógrafo, assim como o magnetômetro, baseia-se na premissa de que a medida da variação da área de secção transversal da parede torácica ou dos diâmetros anteroposteriores toracoabdominais seja suficiente para avaliar a variação total de volume durante a respiração.²² Portanto, através da pletismografia a obtenção da movimentação da parede torácica está limitada ao número de cintos elásticos utilizados, ou seja, apenas uma região da caixa torácica e uma do abdome podem ser analisadas simultaneamente, e, assim como na magnetometria, não há relação direta com a anatomia do tronco.

Durante a respiração normal, as configurações da parede torácica derivadas por magnetometria e por pletismografia são similares, mas apresentam algumas diferenças, explicadas pelo fato de que cada método utiliza técnicas de medida distintas, tanto em termos teóricos como na prática, quando ocorre a transferência do movimento para um sinal elétrico.²³ A pletismografia tem a vantagem de incorporar os movimentos laterais do tronco, e não apenas os anteroposteriores, refletindo os deslocamentos de cada compartimento com maior acurácia. Contudo, o magnetômetro é mais eficaz na investigação do diafragma, visto que o diâmetro abdominal anteroposterior é considerado indicador da configuração e da extensão desse músculo.¹⁸

A avaliação quantitativa da configuração e deslocamento de volume da parede torácica, então, pode variar dependendo do método empregado.¹⁸ A pletismografia detecta mudanças globais no tamanho do tórax e do abdome, enquanto o magnetômetro reflete melhor as mudanças locais da parede torácica. Em crianças, a pletismografia é simples, validada, e é o método mais utilizado, enquanto a magnetometria é mais indicada em pacientes com anormalidades unilaterais, como paralisia unilateral do diafragma, e mais sensível na detecção de mudanças na configuração do abdome.²³

Um fato importante é que tanto pletismógrafos como magnetômetros são usados com base no modelo de dois compartimentos proposto por Konno e Mead e Mead, Peterson e Grimby,^{7,14} assumindo que tórax e abdome apresentam apenas um grau de liberdade cada.^{6,22,23} Entretanto, estudos mostraram que a parede torácica se movimenta com mais de dois graus de liberdade, tanto durante o exercício como em respiração normal em volume corrente.^{6,8,22}

Apesar das diferenças e limitações, a pletismografia respiratória por indutância vem sendo mais empregada que os magnetômetros em análises dos volumes toracoabdominais e padrões respiratórios durante o sono,²⁴⁻²⁷ em recém-nascidos,²⁸⁻³⁰ em cardiopatas,³¹ no pós-cirúrgico,³² na identificação de diferenças em relação a idade e sexo³³ e durante o exercício físico.³⁴

Métodos baseados em raios X, tomografia computadorizada e ressonância magnética

Os métodos descritos na seção anterior utilizam medições externas para analisar os movimentos respiratórios. Objetivando obter parâmetros da movimentação do tórax e do abdome a partir de medidas de seu contorno interno e associar a movimentação do diafragma na análise dos movimentos respiratórios, Kondo e outros fizeram uso da ressonância magnética (que é considerada um método de difícil acesso pelo custo).³⁵

Para isso, as pessoas analisadas por Kondo e outros foram colocadas na posição supina no aparelho de ressonância magnética tendo presa à face uma máscara conectada a um pneumotacógrafo e a um sistema de *continuous positive airway pressure* [ventilação por pressão positiva contínua] (CPAP).³⁵ A calibração foi feita fornecendo ao sujeito um volume de ar conhecido através do ventilador mecânico. O tempo de escaneamento de cada imagem foi de 0,4 segundos e foram obtidas trinta imagens sequenciais nos planos sagital, frontal e transversal. Depois de obtidas, as imagens foram enviadas a um computador, e, utilizando um *software*, determinou-se automaticamente o contorno da parede torácica e obtiveram-se as medidas das distâncias anteroposteriores e transversais e das áreas das secções transversais do tórax e do abdome. A movimentação diafragmática foi obtida a partir da distância entre uma linha desenhada do ápice pulmonar até a margem costal anterior, o nível da bifurcação da traqueia e até a margem costal posterior. Todas as distâncias foram medidas em *pixels* e convertidas para centímetros. Esses dados foram comparados

com a variação de volume e fluxo, obtida pelo pneumotacógrafo. Ou seja, é possível perceber a complexidade, pela descrição de todas as condutas, e a possível dificuldade de se aplicar tal método em larga escala.

É preciso destacar que a ressonância magnética apresenta a vantagem de avaliar a movimentação do diafragma, mas, além do custo elevado, o tempo de escaneamento é relativamente longo, gerando erros, quando comparamos os dados obtidos pela ressonância aos dados de volume e fluxo obtidos pelo pneumotacógrafo, devido à defasagem temporal na aquisição. Além disso, não é um método adequado para análises longas, restringe-se à posição deitada e é contraindicado para gestantes e indivíduos portadores de marca-passo ou qualquer outro implante metálico devido à longa exposição ao campo eletromagnético.

A geometria tridimensional da caixa torácica, incluindo a angulação de cada par de costelas representado por planos, foi estudada por Wilson e outros através da análise de múltiplas imagens de tomografia computadorizada do tórax em capacidade residual funcional (volume de ar que permanece no pulmão ao final de uma expiração normal) e em capacidade pulmonar total (volume máximo a que os pulmões podem ser expandidos com o maior esforço respiratório possível).²⁶ Foram identificados nas imagens diversos pontos, aos quais foram ajustados um plano e um arco para cada costela. Os autores atribuíram a diferença de posição das costelas entre as duas situações medidas a uma rotação das costelas ao redor de um eixo fixo. Essa rotação apresenta dois componentes, identificados como os movimentos de “braço de bomba” e “alça de balde”. Os dados obtidos descreveram a geometria da terceira à sétima costela em dois volumes pulmonares distintos, mas não promoveram informação direta sobre o deslocamento ou a trajetória das costelas entre as duas posições.

Dansereau e Stokes obtiveram a descrição tridimensional da geometria e orientação de todas as costelas de maneira bem semelhante à do trabalho supracitado, porém utilizando imagens de raios X do tórax de seis cadáveres e quatro voluntários sem definição do volume pulmonar.¹⁰

Coonar e outros apresentaram um novo algoritmo (esquema de resolução de um problema) para obtenção dos movimentos das costelas.³⁶ O protocolo envolveu a aquisição de imagens de tomografia computadorizada em inspiração e expiração máximas, que foram processadas no programa *InSpace 4D* para obtenção da movimentação das costelas.

Métodos baseados em cinemetria

Os métodos baseados em cinemetria utilizam registros de luz através de câmeras, e a análise de movimentos é feita baseada nas imagens adquiridas. De maneira geral, esses métodos utilizam imagens de vídeo e algum sistema de análise cinemática para obtenção das coordenadas tridimensionais dos marcadores posicionados sobre os pontos de interesse da parede torácica.

Para superar as limitações dos sistemas anteriores, Ferrigno e outros apresentaram um método baseado nas coordenadas tridimensionais de pontos sobre a parede torácica para obter a variação de volume de cada compartimento do tronco (tórax superior e inferior e abdome).³⁷ As coordenadas foram obtidas por meio de um sistema de análise cinemática – *ELaboratore di Immagini Televisive* (ELITE), desenvolvido por Milan Polytechnic, Milão, Itália³⁸ –, originalmente desenvolvido para análise de marcha. O sistema é baseado num processador de imagem televisivo capaz de medir as coordenadas tridimensionais de diversos marcadores fixados na superfície corporal. O número de marcadores pode variar e o modelo de marcação obedece a alguns parâmetros: o número de marcadores deve ser suficiente para descrever, com boa aproximação, todos os movimentos da parede torácica; a distribuição dos marcadores deve ser adequada para a aplicação do modelo tridimensional geométrico para o cálculo do volume e devem ser escolhidos a fim de minimizar a interferência dos movimentos devidos a pele, tecidos moles, músculos e ossos. Suas posições devem ser facilmente identificáveis para assegurar uma fácil aplicação e uma boa reprodutibilidade do experimento.^{22,39}

A partir das coordenadas dos marcadores, diferentes variáveis podem ser obtidas para representar a movimentação toracoabdominal. Ferrigno e outros propuseram o cálculo do volume dos compartimentos torácico superior e inferior e abdominal.³⁷ As coordenadas dos marcadores foram utilizadas para formar poliedros (sólido geométrico cuja superfície é composta por um número finito de faces e cujos vértices são formados por três ou mais arestas em três dimensões), os quais foram divididos em seis tetraedros; o volume de cada tetraedro foi calculado através de fórmulas geométricas simples. O volume de cada tetraedro fornece o volume de cada compartimento (delimitado pelo poliedro) e a soma do volume de todos os tetraedros fornece o volume total do tronco. Além disso, pode ser calculado o

compartilhamento de volume entre o tórax superior e inferior, abdome e porções direita, central e esquerda da parede torácica.^{37,39,40} Esse método de obtenção dos volumes respiratórios regionais baseado na variação dos compartimentos toracoabdominais é chamado de pletismografia optoeletrônica – mensuração indireta da ventilação pulmonar, capaz de avaliar ciclo a ciclo, de forma tridimensional e em tempo real, os volumes pulmonares absolutos e suas variações nos três compartimentos que compõem a parede torácica (caixa torácica pulmonar, caixa torácica abdominal e abdome) –, a qual avalia variáveis do padrão e da assincronia respiratória e quantifica a contribuição de cada compartimento da parede torácica e hemitórax no volume corrente.^{41,42}

A pletismografia optoeletrônica vem sendo usada para investigar o padrão respiratório e os volumes toracoabdominais parciais em diversas situações: em recém-nascidos⁴³, em pacientes internados⁴⁴ com distrofia muscular⁴⁵ e com doença pulmonar obstrutiva crônica⁴⁶⁻⁴⁸ e no exercício físico.^{4,6,49} Tem como vantagens: ser um método não invasivo para obtenção do volume toracoabdominal total; permitir o cálculo de volumes parciais, bem como do padrão respiratório, de cada compartimento; não requerer o uso de máscaras, tubos ou sensores sobre o sujeito; e, se combinado com medidas de pressão, fornecer informações sobre a estática, a dinâmica e a energética do sistema respiratório.⁵⁰ Pode-se citar como desvantagem o grande número de marcadores necessários para uma boa representação da parede torácica, o que pode limitar a posição e a movimentação global do sujeito avaliado.

Coordenadas de marcadores sobre o tórax e o abdome também foram usadas para calcular a variação da área dessas duas regiões em função do tempo, a fim de representar quantitativamente os movimentos toracoabdominais⁵¹ ou obter a variação angular de cada par de costelas durante a respiração.¹¹ Nesse último trabalho, cada par de costelas foi definido a partir das coordenadas de marcadores posicionados sobre as costelas direita e esquerda e a vértebra correspondente. Foi calculado, então, o ângulo desse par de costelas em torno de um eixo transversal, em função do tempo, ou seja, o ângulo representando os movimentos de elevação e abaixamento das costelas. Essa abordagem permite a obtenção de informações detalhadas sobre a movimentação das costelas sem a necessidade de submeter o indivíduo a radiação ou campos magnéticos. Ainda, se as coordenadas forem calculadas por meio de imagens de vídeo de câmeras comuns e um sistema de análise cinemática não comercial,^{11,52,53}

o custo fica bastante reduzido e o acesso facilitado em relação ao uso de tomografia computadorizada e ressonância magnética. Esse mesmo sistema foi utilizado para obtenção dos volumes parciais toracoabdominais em sujeitos saudáveis e em atletas de natação, identificando maior mobilidade e coordenação dos movimentos toracoabdominais nos nadadores.^{54,55}

De maneira geral, os métodos baseados em cinemetria são mais acessíveis e flexíveis, visto que permitem o uso de diversos modelos de representação toracoabdominal e o cálculo de diferentes variáveis, que podem ser definidos de acordo com a necessidade e o objetivo da análise.

Considerações finais

Avaliar os movimentos do tórax e do abdome durante a respiração traz informações importantes sobre a fase de ventilação da respiração pulmonar, uma vez que esses movimentos estão diretamente relacionados com o ar que entra e sai dos pulmões durante a inspiração e a expiração. A expansibilidade toracoabdominal bem como a coordenação de seus movimentos e sua contribuição para o volume pulmonar podem ser alteradas de forma negativa por diferentes distúrbios ou de forma positiva pela prática de exercícios físicos e esportes. Portanto, tais informações são relevantes para definir a melhor forma de intervenção, seja em reabilitação, seja na melhora do desempenho esportivo.

O objetivo central do presente capítulo foi apresentar diferentes métodos e modelos utilizados na investigação dos movimentos toracoabdominais durante a respiração. A maneira como esses movimentos são medidos por cada um deles é diferente, bem como os graus de liberdade permitidos. Por exemplo, enquanto magnetômetros avaliam distâncias lineares, a pletismografia por indutância mede área de secção transversal. Os graus de liberdade toracoabdominais permitidos por esses dois métodos estão limitados ao número de sensores, enquanto outros são livremente estabelecidos em métodos baseados em imagens (tomografia, cinemetria etc.).

Em razão das particularidades de cada método, os resultados obtidos por eles não são equivalentes e a escolha do método mais adequado de avaliação dos movimentos respiratórios deve depender não só da acessibilidade, mas também do objetivo da análise.

Referências

1. SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 2. ed. Barueri: Manole, 2003.
2. MARCHAL, F.; DROULLE, P. [Fetal respiratory movements]. **Revue des Maladies Respiratoires**, Paris, v. 5, n. 3, p. 207-212, 1988. Artigo em francês.
3. DINWIDDIE, R. **O diagnóstico e o manejo da doença respiratória pediátrica**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1992.
4. KENYON, C. M. *et al.* Rib cage mechanics during quiet breathing and exercise in humans. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 83, n. 4, p. 1242-1255, 1997.
5. RASSLER, B.; KOHL, J. Analysis of coordination between breathing and walking rhythms in humans. **Respiratory Physiology**, Amsterdam, v. 106, n. 3, p. 317-327, 1996.
6. SANNA, A. *et al.* Chest wall kinematics and respiratory muscle action in walking healthy humans. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 87, n. 3, p. 938-946, 1999.
7. KONNO, K.; MEAD, J. Measurement of the separate volume changes of rib cage and abdomen during breathing. **Journal of Applied Physiology**, Washington, DC, v. 22, n. 3, p. 407-422, 1967.
8. WARD, M. E.; WARD, J. W.; MACKLEM, P. T. Analysis of human chest wall motion using a two-compartment rib cage model. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 72, n. 4, p. 1338-1347, 1992.
9. WILSON, T. A. *et al.* Geometry and respiratory displacement of human ribs. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 62, n. 5, p. 1872-1877, 1987.
10. DANSEREAU, J.; STOKES, I. A. Measurements of the three-dimensional shape of the rib cage. **Journal of Biomechanics**, New York, v. 21, n. 11, p. 893-901, 1988.
11. SARRO, K. J. *et al.* Proposition and evaluation of a novel method based on videogrammetry to measure three-dimensional rib motion during breathing. **Journal of Applied Biomechanics**, Champaign, v. 25, n. 247, p. 247-252, 2009.
12. KONDO, T. *et al.* Laser monitoring of chest wall displacement. **European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 10, n. 8, p. 1865-1869, 1997.

13. TOBIN, M. J. *et al.* Breathing patterns: 1. Normal subjects. **Chest**, Chicago, v. 84, n. 2, p. 202-205, 1983.
14. MEAD, J.; PETERSON, N.; GRIMBY, G. Pulmonary ventilation measured from body surface movements. **Science**, Washington, DC, v. 156, n. 780, p. 1383-1384, 1967.
15. LEVINE, S. *et al.* Use of a triaxial magnetometer for respiratory measurements. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 70, n. 5, p. 2311-2321, 1991.
16. MARTINOT-LAGARDE, P. *et al.* What does inductance plethysmography really measure? **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 64, n. 4, p. 1749-1756, 1988.
17. WATSON, H. L.; POOLE, D. A.; SACKNER, M. A. Accuracy of respiratory inductive plethysmographic cross-sectional areas. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 65, n. 1, p. 306-308, 1988.
18. LOPATA, M.; ORGANEK, H.; ONAL, E. Comparison of magnetometer and inductance plethysmography derived Konno-Mead diagrams during CO₂ rebreathing. **Bulletin Européen de Physiopathologie Respiratoire**, Oxford, v. 21, n. 2, p. 159-163, 1985.
19. LOVERIDGE, B. *et al.* Single-position calibration of the respiratory inductance plethysmograph. **Journal of Applied Physiology: respiratory, environmental and exercise physiology**, [Bethesda, MD], v. 55, n. 3, p. 1031-1034, 1983.
20. STROMBERG, N. O.; DAHLBACK, G. O.; GUSTAFSSON, P. M. Evaluation of various models for respiratory inductance plethysmography calibration. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 74, n. 3, p. 1206-1211, 1993.
21. ZIMMERMAN, P. V. *et al.* Postural changes in rib cage and abdominal volume-motion coefficients and their effect on the calibration of a respiratory inductance plethysmograph. **American Review of Respiratory Disease**, New York, v. 127, n. 2, p. 209-214, 1983.
22. SCANO, G. Normal thoracoabdominal motion. **Monaldi Archives for Chest Disease**, Pavia, v. 54, n. 3, p. 287-288, 1999.
23. RUSSELL, R. I.; HELMS, P. J. Evaluation of three different techniques used to measure chest wall movements in children. **European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 7, n. 11, p. 2073-2076, 1994.

24. BALLARD, R. D.; KELLY, P. L.; MARTIN, R. J. Estimates of ventilation from inductance plethysmography in sleeping asthmatic patients. **Chest**, Chicago, v. 93, n. 1, p. 128-133, 1988.
25. WHYTE, K. F. *et al.* Accuracy of respiratory inductive plethysmograph in measuring tidal volume during sleep. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 71, n. 5, p. 1866-1871, 1991.
26. WILSON, S. J. *et al.* Measuring tidal volume and functional residual capacity change in sleeping infants using a volume displacement plethysmograph. **European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 12, n. 5, p. 1186-1190, 1998.
27. FARRÉ, R.; MONTSERRAT, J. M.; NAVAJAS, D. Noninvasive monitoring of respiratory mechanics during sleep. **European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 24, n. 6, p. 1052-1060, 2004.
28. BAR-YISHAY, E.; PUTILOV, A.; EINAV, S. Automated, real-time calibration of the respiratory inductance plethysmograph and its application in newborn infants. **Physiological Measurement**, Bristol, v. 24, n. 1, p. 149-163, 2003.
29. EMERIAUD, G. *et al.* Calibration of respiratory inductance plethysmograph in preterm infants with different respiratory conditions. **Pediatric Pulmonology**, Hoboken, v. 43, n. 11, p. 1135-1141, 2008.
30. OLIVEIRA, T. G. *et al.* Posição prona e diminuição da assincronia toracoabdominal em recém-nascidos prematuros. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 85, n. 5, p. 443-448, 2009.
31. BRACK, T. *et al.* Daytime Cheyne-Stokes respiration in ambulatory patients with severe congestive heart failure is associated with increased mortality. **Chest**, Chicago, v. 132, n. 5, p. 1463-1471, 2007.
32. TOMICH, G. M. *et al.* Efeitos de exercícios respiratórios sobre o padrão respiratório e movimento toracoabdominal após gastroplastia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 36, p. 197-204, 2010.
33. PARREIRA, V. F. *et al.* Padrão respiratório e movimento toracoabdominal em indivíduos saudáveis: influência da idade e do sexo. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Carlos, v. 14, n. 5, p. 411-416, 2010.
34. CLARENBACH, C. F. *et al.* Monitoring of ventilation during exercise by a portable respiratory inductive plethysmograph. **Chest**, Chicago, v. 128, n. 3, p. 1282-1290, 2005.

35. KONDO, T. *et al.* A dynamic analysis of chest wall motions with MRI in healthy young subjects. **Respirology**, Carlton, v. 5, n. 1, p. 19-25, 2000.
36. COONAR, A. S. *et al.* Intermediate outcome and dynamic computerised tomography after chest wall reconstruction with the STRATOS titanium rib bridge system: video demonstration of preserved bucket-handle rib motion. **Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery**, Amsterdam, v. 12, n. 1, p. 80-81, 2011.
37. FERRIGNO, G. *et al.* Three-dimensional optical analysis of chest wall motion. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 77, n. 3, p. 1224-1231, 1994.
38. FERRIGNO, G.; PEDOTTI, A. ELITE: a digital dedicated hardware system for movement analysis via real-time TV signal processing. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, New York, v. 32, n. 11, p. 943-950, 1985.
39. CALA, S. J. *et al.* Chest wall and lung volume estimation by optical reflectance motion analysis. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 81, n. 6, p. 2680-2689, 1996.
40. CARNEVALI, P. *et al.* A new method for 3D optical analysis of chest wall motion. **Technology and Health Care**, v. 4, n. 1, p. 43-65, 1996.
41. ALIVERTI, A.; PEDOTTI, A. Opto-electronic plethysmography. **Monaldi Archives for Chest Disease**, Pavia, v. 59, n. 1, p. 12-16, 2003.
42. VOGIATZIS, I. *et al.* Respiratory kinematics by optoelectronic plethysmography during exercise in men and women. **European Journal of Applied Physiology**, Berlin, v. 93, n. 5-6, p. 581-587, 2005.
43. DELLACA, R. L. *et al.* Measurement of total and compartmental lung volume changes in newborns by optoelectronic plethysmography. **Pediatric Research**, Basel, v. 67, n. 1, p. 11-16, 2010.
44. ALIVERTI, A. *et al.* Optoelectronic plethysmography in intensive care patients. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 161, n. 5, p. 1546-1552, 2000.
45. LO MAURO, A. *et al.* Abdominal volume contribution to tidal volume as an early indicator of respiratory impairment in Duchenne muscular dystrophy. **European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 35, n. 5, p. 1118-1125, 2010.
46. GEORGIADOU, O. *et al.* Effects of rehabilitation on chest wall volume regulation during exercise in COPD patients. **European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 29, n. 2, p. 284-291, 2007.

47. ALIVERTI, A. *et al.* Regional chest wall volumes during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, London, v. 59, p. 210-216, 2004.
48. ALIVERTI, A. *et al.* Paradoxical movement of the lower ribcage at rest and during exercise in COPD patients. **European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 33, n. 1, p. 49-60, 2009.
49. ALIVERTI, A. *et al.* Human respiratory muscle actions and control during exercise. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, MD, v. 83, n. 4, p. 1256-1269, 1997.
50. ALIVERTI, A.; DELLACA, R.; PEDOTTI, A. [Optoelectronic plethysmography: a new tool in respiratory medicine]. **Recenti Progressi in Medicina**, Roma, v. 92, n. 11, p. 644-647, 2001. Artigo em italiano.
51. BARROS, R. M. L. *et al.* Respiratory pattern changes in elderly yoga practitioners. **Journal of Human Movement Studies**, London, v. 44, p. 387-400, 2003.
52. BARROS, R. M. L. *et al.* Desenvolvimento e avaliação de um sistema para análise cinemática tridimensional de movimentos humanos. **Revista Brasileira de Engenharia Biomédica**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1-2, p. 79-86, 1999.
53. FIGUEROA, P. J.; LEITE, N. J.; BARROS, R. M. L. A flexible software for tracking of markers used in human motion analysis. **Computer Methods and Programs in Biology**, Limerick, v. 72, n. 2, p. 155-165, 2003.
54. SARRO, K. J.; SILVATTI, A. P.; BARROS, R. M. L. Coordination between ribs motion and thoracoabdominal volumes in swimmers during respiratory maneuvers. **Journal of Sports Science and Medicine**, Bursa, v. 7, n. 2, p. 195-200, 2008.
55. SILVATTI, A. P. *et al.* A 3D kinematic analysis of breathing patterns in competitive swimmers. **Journal of Sports Sciences**, London, v. 30, n. 14, p. 1551-1560, 2012.
56. LOULA, C. M. A. *et al.* Análise de volumes parciais do tronco durante a respiração por videogrametria. **Brazilian Journal of Biomechanics**, [s. l.], v. 9, n. 5, p. 21-27, 2004.
57. SKOCZYLAS, A.; SLIWINSKI, P. Optoelectronic plethysmography: a new technic to measure changes of chest wall volume. **Pneumonologia i Alergologia Polska**, Warszawa, v. 75, n. 1, p. 81-87, 2007. Artigo em polonês.

Embora os efeitos do exercício e treinamento físico sejam objeto de estudo em todo o mundo, o acesso a conhecimentos específicos fica quase sempre restrito a artigos científicos. Além disso, a atualização desses conhecimentos é muito dinâmica, e persistem incertezas acerca de diferentes mecanismos interferentes.

Diante da necessidade de ampliar a divulgação do repertório de conhecimentos da área, o presente livro traz trabalhos que se dedicam, sob uma perspectiva da fisiologia e da bioquímica do treinamento físico, a estudar a interferência do exercício físico sobre processos metabólicos, cânceres, obesidade, sarcopenia e tecidos. Inclui ainda capítulos sobre flexibilidade mioarticular, desencadeamento de lesões esportivas no handebol e métodos de avaliação dos movimentos respiratórios.

O objetivo principal de reunir tais estudos num mesmo volume é facilitar o acesso desses conhecimentos a graduandos, pós-graduandos e egressos da Educação Física, contribuindo para a ampliação de saberes científicos e a tomada de decisão de profissionais da área.

