

O PAPEL DOS MICRO-TRAUMAS E DAS CÉLULAS SATÉLITES NA PLASTICIDADE MUSCULAR

Marco Machado¹

Resumo: A prática de atividades físicas pode induzir a micro-traumas nas fibras musculares. Esses micro-traumas iniciam uma resposta inflamatória e a produção e liberação de vários hormônios e fatores de crescimento, que contribuirão para restabelecer a integridade da fibra muscular. Além disso, pequenas células posicionadas entre o sarcolema e a lâmina basal, conhecidas como células satélites, sofrem a ação de hormônios e fatores de crescimento. A sinalização hormonal pode induzir à diferenciação, migração e/ou fusão das células satélites às células danificadas, contribuindo, assim, para o processo de regeneração celular.

Palavras-chave: Micro-traumas. Células satélites. IGF-I.

INTRODUÇÃO

A prática de atividades físicas pode levar à desestruturação morfológica da fibra muscular esquelética, efeito este denominado lesão muscular. As lesões musculares, dependendo de sua extensão, podem comprometer a reconstituição do tecido e requerem tratamento (CLARKSON & HUBAL, 2002; NOSAKA *et al.*, 2002). Porém, traumas de pequena dimensão ocorrem com frequência durante a prática de exercício físico, o que se postula ser um fator importante na resposta plástica do músculo

¹MsC. Laboratório de Fisiologia e Biocinética - Universidade Iguazu (UNIG Campus V – Itaperuna, RJ)

esquelético ao exercício. Vários estudos demonstram que os micro-traumas são oriundos do estresse mecânico e/ou do estresse metabólico ao qual a fibra muscular é submetida durante o exercício (MAGAUDDA *et al.*, 2004; JÄRVINEN *et al.*, 2005).

Durante a resposta de regeneração do tecido um grupo de células, denominadas células satélites, sofrem diversas alterações, inclusive podendo deslocar-se em direção ao local do trauma e participar ativamente da plasticidade muscular (HAWKE & GARRY, 2001; ANDERSON, 2006; BECCAFICO *et al.*, 2007).

A compreensão dos fenômenos fisiológicos, histoquímicos e moleculares relacionados à plasticidade muscular ainda não se encontra completamente esclarecida, porém, estudos oriundos de diferentes laboratórios e publicados em periódicos de diversas áreas de conhecimento têm revelado um caminho promissor da ciência para formulação de modelos de entendimento da plasticidade muscular. Esta revisão tem como objetivos descrever os principais modelos explicativos para o surgimento de micro-lesões e também aqueles postulados para a plasticidade do músculo esquelético a estas injúrias, sistematizando os conhecimentos gerados pelos pesquisadores das diferentes áreas de estudo envolvidas no esclarecimento destes fenômenos.

Estresse Mecânico

O sarcômero é a estrutura da fibra muscular responsável por gerar e suportar as tensões celulares em nível molecular. Durante a contração muscular, a força gerada pelas pontes cruzadas levam ao encurtamento da fibra (ação concêntrica) ou se opõe a um estiramento passivo (ação excêntrica). Em alguns casos as tensões geradas podem ser superiores à resistência suportada pelo sarcômero, conduzindo à ruptura das cabeças de miosina, dos filamentos de actina e/ou das próprias linhas Z, sendo estas últimas consideradas pela maioria dos autores como o “ponto frágil” da seqüência. As ações excêntricas são agentes mais agressivos e por isso aumentam a probabilidade de aparecimento de lesões, que ocorrem por ser a resistência imposta à célula maior do que a força por ela gerada (BARASH *et al.*, 2004; ENDOH *et al.*, 2005).

A microscopia eletrônica possibilitou visualizar a ruptura das linhas Z, como pode ser observado no estudo de Hortobágyi *et al.* (1998). A organização espacial dos sarcômeros é fundamental para a eficiência da ação muscular, ou seja, para que os filamentos de miosina deslizem entre os filamentos de actina adequadamente. Além disso, os filamentos de actina devem estar fortemente fixados às linhas Z, uma resistente

“placa” de proteínas que deve ser mantida perpendicularmente aos filamentos. No referido estudo (HORTOBÁGYI *et al.*, 1998) os autores observaram que, após a execução de contrações excêntricas, esta disposição espacial encontra-se inteiramente modificada em razão da ruptura das linhas Z.

Em outro estudo, realizado com mulheres, foi verificada desestruturação semelhante após a prática de exercícios contra resistência (ROTH *et al.*, 2000). Os autores fizeram uma comparação entre os danos causados nos músculos de mulheres jovens e idosas, tendo sido observado maior dano nas jovens, provavelmente pelo fato das idosas não terem sido capazes de gerar tanta força quanto as jovens.

As forças geradas pelo sarcômero durante a ação muscular são transmitidas através da fibra até o sarcolema e este também pode ser danificado durante o exercício. A cada ação muscular o movimento gerado pelos sarcômeros é transmitido ao restante da célula e ao exterior desta através do complexo distrofina-glicoproteína. Essa estrutura protéica, cujo destaque costuma ser dado à distrofina por seu envolvimento na Distrofia Muscular de Duchenne, é responsável pela conexão entre o sarcômero, o sarcolema e a lâmina basal. Assim, as tensões geradas no sarcômero repercutem no sarcolema, podendo gerar a ruptura deste último (MAGAUDDA *et al.*, 2004; JÄRVINEN *et al.*, 2005). Uma das funções do sarcolema é garantir a manutenção do conteúdo intracelular, portanto, sua ruptura permite o extravasamento. A partir daí vários métodos indiretos vêm sendo usados para identificar e diagnosticar lesões musculares através da dosagem de enzimas no sangue. Entre estes marcadores destacam-se as enzimas creatina quinase (CK) e lactato desidrogenase (LDH), aplicadas clinicamente para diagnóstico de lesões em músculo cardíaco e esquelético (PHILLIPS *et al.*, 2003; CAVALLINI *et al.*, 2005).

O músculo esquelético não é homogêneo, apresentando fibras com características metabólicas e moleculares distintas. Os estresses mecânico e metabólico provocam ajustes diferenciados nas fibras distintas. Vijayan *et al.* (2001) observaram que as fibras glicolíticas (fibras de contração rápida) são mais suscetíveis à lesão do que as oxidativas (fibras de contração lenta) quando aplicamos estimulação direta ao nervo motor. Porém, em contração voluntária ocorre o oposto. Tal fato é justificado pelos autores mediante a afirmação de que a contração voluntária recruta preferencialmente fibras do tipo I (oxidativas) que, deste modo, são submetidas a uma maior quantidade de estresse, quando comparadas às fibras do tipo II (VIJAYAN *et al.*, 1998; VIJAYAN *et al.*, 2001).

A síntese de proteínas e a própria regeneração das fibras musculares depende de uma intrincada sucessão de sinais, ativada pela fosforilação em seqüência de diversas proteínas (SAKAMOTO & GOODYEAR, 2002; TIDBALL, 2005b). Estudos desenvolvidos no Harvard Medical School (EUA) demonstraram que a atividade contrátil e a injúria muscular aumentam a fosforilação das Quinases Reguladoras de Sinal Extracelular 1 e 2 (ERK 1 e 2), importantes fatores de transcrição, estimulando a atividade nuclear e a produção de mRNA (ARONSON *et al.*, 1997; ARONSON *et al.*, 1998). Além disso, outra via de sinalização para síntese de proteínas musculares também apresenta aumento de atividade pela fosforilação da quinase c-Jun NH₂-terminal e da quinase p38 (ARONSON *et al.*, 1997). Estes resultados mostram que a própria injúria muscular induz ao estímulo nuclear da fibra muscular, ativando, assim, a resposta plástica do músculo esquelético ao exercício.

O papel do Cálcio

No fim do século XIX, Ringer verificou que o músculo de rã se contraía quando banhado em água de torneira e que o mesmo não ocorria quando banhado em água destilada. Esse achado foi o ponto de partida para se descobrir o mecanismo da regulação da contração muscular pelo Cálcio (Ca⁺⁺). Associado a isso, a descoberta das proteínas do sarcômero e do complexo troponina/tropomiosina levou à teoria mais aceita para a contração muscular, a “teoria dos filamentos deslizantes” (BERCHTOLD *et al.*, 2000).

Contudo, o Ca⁺⁺ no músculo esquelético não pode ser visto apenas como regulador da atividade contrátil, já que cumpre também o papel de segundo mensageiro em diversas funções celulares. A complexidade do envolvimento do Ca⁺⁺ nas atividades da fibra muscular engloba as atividades metabólicas, plásticas e estruturais. Ainda assim, tais atividades apresentam sutis diferenças quando comparamos os diferentes tipos de fibra muscular de mamíferos (MIYAZAKI *et al.*, 2004; ZIERATH & HAWLEY, 2004).

Proteólise Induzida por Cálcio

Nas miofibrilas encontramos diversas outras proteínas ligadoras de Ca^{++} (calmodulina, proteína S100, calpaínas, calcineurina e etc.) que não estão diretamente envolvidas na contração, mas que podem ser importantes para a *performance* e a plasticidade muscular. Algumas destas enzimas têm função proteolítica, como as calpaínas, o que em determinadas condições leva à degradação de diversas proteínas, como a própria miosina, desestruturando o sarcômero (SULTAN *et al.*, 2000; CHIN, 2005).

Estresse Metabólico

A entrada do Ca^{++} na mitocôndria leva à inibição da atividade metabólica oxidativa. O íon cálcio diminui a capacidade mitocondrial de ressíntese de ATP, dificultando atividades enzimáticas celulares, como a da Ca^{++} ATPase, impedindo a eficiência do resgate do cálcio pelo retículo sarcoplasmático e sua remoção para o meio extracelular. A grande concentração de cálcio mantida por mais tempo no sarcoplasma induz à sinalização de cascatas apoptóticas (VAN EMPEL & DE WINDT, 2004).

A produção de óxido nítrico (NO) vem sendo apontada como um dos fatores responsáveis por diversos fenômenos de degradação celular. O NO, e outras espécies reativas do oxigênio (ROS da sigla em inglês), desempenham papel central nos processos de degradação celular nos mais diversos tecidos, inclusive muscular. As ROS são derivadas do próprio metabolismo oxidativo e são extremamente instáveis, reagindo rápida e principalmente com lipídeos de membrana (peroxidação lipídica), causando a desestruturação desta (CHEVION *et al.*, 2003; LIU *et al.*, 2005).

O Cálcio e a Resposta Inflamatória Induzida pelo Exercício

A falta de regulação da homeostasia de Ca^{++} também leva à síntese de sinalizadores para resposta inflamatória. Como mencionado anteriormente, o cálcio se constitui em importante segundo mensageiro e, entre diversas funções, ativa as fosfolipases, enzimas responsáveis pela degradação dos fosfolipídeos da membrana celular. A liberação de eicosanóides (principalmente o ácido aracônico) pela membrana leva à produção de prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanas, **Arquivos em Movimento**, Rio de Janeiro, v.3, n.1, janeiro/junho, 2007.

sinalizadores da resposta inflamatória. Estes moduladores ativam a resposta imunológica celular, tais como atração e diferenciação de células, para responder ao dano tecidual (PEDERSEN & HOFFMANN-GOETZ, 2000; HALSON *et al.*, 2003).

Aumentos na contagem de neutrófilos, monócitos e linfócitos são observados durante o exercício. O processo de recuperação tecidual depende da atuação da resposta imunológica e do processo inflamatório, sem os quais um processo de necrose pode atingir proporções maiores do que a necessária. Seja pela ação mecânica e/ou pela ação metabólica, as micro-lesões induzidas pelo exercício são responsáveis pelo disparo da resposta imunológica (PEDERSEN & HOFFMANN-GOETZ, 2000; PEAKE *et al.*, 2005; TIDBALL, 2005a).

O aumento da atividade imunológica induz a liberação de prostaglandinas, citocinas, histamina, Interleucina-6 (IL-6), Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF), Fator de Crescimento Endotelial (EGF) etc. Todas estas substâncias desempenham papel importante na resposta muscular, na lesão e na resposta adaptativa ao treinamento através da ativação de fatores transcricionais da fibra muscular ou das células satélites (VITELLO *et al.*, 2004; PEAKE *et al.*, 2005).

Prostaglandinas são produzidas a partir do ácido aracdônico a partir de uma sucessão de reações cuja principal enzima atuante é a ciclo-oxigenase (COX). Estas enzimas são sinalizadores de quase toda a resposta inflamatória, tais como atração de células do sistema imune, agregação plaquetária, aumento da temperatura, dor, entre outras. Uma grande parcela dos fármacos antiinflamatórios tem como função a inibição da COX e, deste modo, são muito eficientes em inibir a síntese das prostaglandinas (TILLEY *et al.*, 2001).

Foi descrita a ocorrência de aumentos na concentração plasmática de citocinas, entre elas a interleucina 6 (IL-6), durante o exercício. A IL-6 é produzida por monócitos durante a resposta inflamatória e funciona como sinalizadora de febre e liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Esta citocina vem sendo muito usada como marcador da imunossupressão em estudos com atletas (HALSON *et al.*, 2003; FEBBRAIO & PEDERSEN, 2005). Alguns estudos têm mostrado que o IL-6 é um dos ativadores das células satélite, como será mais bem explicado adiante.

O exercício físico, um indutor de estresse, provoca a liberação de hormônios e outros fatores na tentativa de restabelecer a homeostasia perdida. A atividade física aumenta a síntese e a liberação do hormônio do crescimento (GH), que irá mediar a produção e a liberação do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina I (Insulin-like

Growth Factor I, IGF-I). O IGF-I é um dos principais fatores para a síntese protéica, do transporte de aminoácidos e de glicose no tecido hepático e muscular. Aproximadamente 90% de todo o IGF-I se encontra ligado a proteínas transportadoras (IGF-I binding proteins – IGFBP), cuja principal função é aumentar a meia-vida deste hormônio; porém, uma ação mediadora dos efeitos anabólicos pelas IGFBP tem sido descrita em alguns estudos (ELIAKIN *et al.*, 1998; ADAMS *et al.*, 1999; LEE *et al.*, 2004).

A síntese de proteínas responsáveis pela hipertrofia muscular depende de uma cascata de sinalização de proteínas promotoras, ativadas por fatores de crescimento como IGF-I (TIDBALL, 2005b), Fator de Crescimento derivado de Fibroblastos 2 (FGF2) e inflamação (KYRIAKIS & AVRUCH, 1996; YABLONKA–REUVENI *et al.*, 1999; VITELLO *et al.*, 2004). Widegreen *et al.* (1998) observaram aumentos na concentração de IGF-I muscular, da fosforilação da Quinase Ativadora da Metagênese (MAP), da ERK 1/2 e da proteína ativadora da transcrição (CREB), indicando o efeito do exercício sobre a transcrição gênica e síntese de proteínas, fundamental na hipertrofia. Esses efeitos se iniciam durante o exercício e mantêm-se após seu término, durante a recuperação.

As células satélites e a resposta adaptativa

Descritas inicialmente por Mauro na década de 60, as células satélites são pequenas células miogênicas, em estado quiescente, localizadas entre o sarcolema e a lâmina basal. Na maior parte do tempo as células satélites se mantêm em estado quiescente (G_0), porém, certos estímulos, como o miotrauma, induzem sua ativação e, assim, passam a exprimir diversos marcadores miogênicos. Esses fatores modificam a atividade celular, fazendo com que se diferenciem, se multipliquem e migrem, contribuindo para a regeneração ou crescimento do tecido muscular (HILL & GOLDSPINK, 2003; MAGAUDDA *et al.*, 2004; NAGATA *et al.*, 2006a).

Durante o processo embrionário, parte das células se diferenciarão em células musculares maduras e parte permanecerá como células pouco diferenciadas, as células satélites. Contudo, a origem das células satélites não está ainda bem elucidada. Alguns autores sugerem que as células pluripotenciais do mesoderma são precursoras tanto das células satélites como das fibras esqueléticas maduras e outros que as células satélites

são derivadas das populações de mioblastos que não se diferenciaram em miócitos durante o desenvolvimento pré-natal (COELHO, 2005; SCHIENDA *et al.*, 2006).

Encontra-se descrito na literatura que as células satélites participam de forma importante na reconstituição do tecido muscular lesionado (RANTANEN *et al.*, 1999; YABLONKA–REUVENI *et al.*, 1999). As rupturas do sarcolema e a liberação de fatores e citocinas induzem, por quimiotaxia, a migração dessas células até a região lesionada, onde podem se fundir às fibras musculares ainda viáveis ou diferenciar-se em células precursoras miogênicas, chamadas mioblastos. A fusão da célula satélite à fibra muscular permite um aumento da síntese de proteínas, elevando as chances de recuperação da célula. Apesar de ainda controverso, alguns autores sugerem que parte do *pool* de células satélite pode se diferenciar em miócitos e, posteriormente, em fibras musculares maduras (HAWKE & GARRY, 2001; VITELLO *et al.*, 2004; MCFARLAND *et al.*, 2007).

A modificação do status da célula satélite depende de fatores e estímulos externos à célula satélite. Tanto a diferenciação, a migração e a proliferação são estimuladas pela variação na concentração de IGF-I, FGF, IL-6 e de outras citocinas. Todos esses fatores aumentam em concentração induzida pelo exercício e contribuem para um aumento da fosforilação da cascata miogênica, responsável pela ativação (diferenciação) das células satélites (HAWKE & GARRY, 2001; VITELLO *et al.*, 2004; SOLOMON & BOULOUX, 2006).

É importante relatar que a miostatina (GDF-8), conhecida inibidora do crescimento muscular, atua também nas células satélites diminuindo sua proliferação e diferenciação, o que torna o músculo menos capaz de se regenerar, hipertrofiar ou sofrer perdas conseqüentes do envelhecimento (MCFARLAND *et al.*, 2006; MCFARLAND *et al.*, 2007)

O FGF e o Fator de Crescimento de Hepatócitos (HGF) também se apresentam como fatores ativadores de células satélites (RYUICHI *et al.*, 2006). Yablonka-Reuveni *et al.* (1999) demonstraram que o FGF aumenta a proliferação de células satélites em ratos de diversas idades. Esse efeito não foi verificado quando as fibras musculares dos ratos jovens e adultos foram expostas ao HFG que, por sua vez, apresentou papel importante na proliferação das células satélites em ratos idosos.

A fusão da célula satélite à fibra muscular, com conseqüente incorporação nuclear, proporciona um efeito de aumentar a capacidade de hipertrofia (NAGATA *et al.*, 2006a; NAGATA *et al.*, 2006b). Um modelo chamado domínio nuclear propõe que

cada mionúcleo é responsável pela homeostasia de uma região celular, ou seja, cada mionúcleo é responsável por um domínio. A incorporação de novos núcleos proporcionada pela adesão das células satélites permite um aumento do volume celular total, pois cada mionúcleo pode ficar responsável por um domínio de volume igual ao inicial, sem prejuízo para a homeostasia da fibra (HAWKE, 2005).

CONCLUSÃO

Como pôde ser observado, estudos realizados em diversas áreas de conhecimento (fisiologia, histologia, biologia molecular e bioquímica) têm tentado explicar alguns mecanismos relacionados à plasticidade muscular. O presente estudo procurou sistematizar e reunir os conhecimentos destas diversas origens.

Métodos diretos e indiretos vêm sendo utilizados há tempos para identificar, verificar e estudar micro-traumas induzidos por exercício. Independente da hipótese de qual(is) fator(es) conduz(em) a fibra muscular a esse estado, é consenso entre os autores que as micro-injúrias geram uma resposta inflamatória que estimula a liberação de hormônios, fatores de crescimento e citocinas para recuperar o tecido lesionado.

Estes fatores e hormônios, associados à resposta inflamatória, ativam as células satélites, importantes no processo de regeneração da fibra lesionada. A ativação das células satélites está também relacionada à hipertrofia induzida pelo treinamento de força.

Role Of Micro-Injuries And Satellite Cells In Muscle Plasticity

Abstract : The physical activity can induce to micro-injuries in the muscular fibers. Those micro-injuries begin an inflammatory answer, with the production and liberation of several hormones and growth factors that will contribute to reestablish the integrity of the muscular fiber. Besides, small cells located between the sarcolemma and the sheet basal, knowed as satellite cells, can suffer the influence of hormones and growth factors. The hormonal signaling can induce to differentiation, migration and/or fusion of the satellite cells with damaged ones and so contribute to increase the muscular regeneration process.

Keywords: Micro-injuries. Satellite cells. IGF-I

REFERÊNCIAS

ADAMS, G. R.; HADDAD, F.; BALDWIN, K. M. Time course of changes in markers of myogenesis in overloaded rat skeletal muscles. **Journal of Applied Physiology**, v. 87, n. 5, p. 1705-1712, 1999.

ANDERSON, J. E. The satellite cell as a companion in skeletal muscle plasticity: currency, conveyance, clue, connector and colander. **The Journal of Experimental Biology**, v. 209, p. 2276-2292, 2006.

ARONSON, D.; VIOLAN, M. A.; DUFRESNE, S. D.; ZANGEN, D.; FIELDING, R. A.; GOODYEAR, L. J. Exercise Stimulates the mitogen-activated protein kinase pathway in human skeletal muscle. **Journal of Clinical Investigation**, v. 99, n. 6, p. 1251-1257, 1997.

ARONSON, D.; WOJTASZEWSKI, J. F. P.; THORELL, A.; NYGREN, J.; ZANGEN, D.; RICHTER, E. A.; LJUNGQVIST, O.; FIELDING, R. A.; GOODYEAR, L. J. Extracellular-regulated protein kinase cascades are activated in response to injury in human skeletal muscle. **American Journal of Physiology**, v. 275, n. 44, p. C555-C561, 1998.

BARASH, I. A.; MATHEW, L.; RYAN, A. F.; CHEN, J.; LIEBER, R. L. Rapid muscle-specific gene expression changes after a single bout of eccentric contractions in the mouse. **American Journal of Physiology Cell Physiology**, v. 286, p. C355-C364, 2004.

BECCAFICO, S.; PUGLIELLI, C.; PIETRANGELO, T.; BELLOMO, R.; FANÒ, G.; FULLE, S. Age-Dependent Effects on Functional Aspects in Human Satellite Cells. **Annals of New York Academy of Sciences**. 1100: 345–352 (2007).

BERCHTOLD, M. W.; BRINKMEIER, H.; MÜNTENER, M. Calcium Ion in Skeletal Muscle: Its Crucial Role for Muscle Function, Plasticity, and Disease. **Physiological Reviews**, v. 80, p. 1215-1265, 2000.

CAVALLINI, C.; SAVONITTO, S.; VIOLINI, R.; ARRAIZ, G.; PLEBANI, M.; OLIVARI, Z.; RUBARTELLI, P.; BATTAGLIA, S.; NICCOLI, L.; STEFFENINO, G.; ARDISSINO, D. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. **European Heart Journal**, v. 26, p. 1494-1498, 2005.

CHEVION, S.; MORAN, D. S.; HELED, Y.; SHANI, Y.; REGEV, G.; ABBOU, B.; BERENSHTEIN, E.; STADTMAN, E. R.; EPSTEIN, Y. Plasma antioxidant status and cell injury after severe physical exercise. **Proceedings of National Academy of Sciences**, v. 100, n. 9, p. 5119-5123, 2003.

CHIN, E. R. Role of Ca²⁺/calmodulin-dependent kinases in skeletal muscle plasticity. **Journal of Applied Physiology**, v. 99, p. 414-423, 2005.

CLARKSON, P. M.; HUBAL, M. J. Exercise-induced muscle damage in humans. **American Journal Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 81, Suppl, p. S52-S69, 2002.

COELHO, R. Aspectos Bioquímicos da Contração Muscular. **Atualidades em Fisiologia e Bioquímica do Exercício**, v. 1, n. 1, p. 24-27, 2005.

ELIAKIN, A.; BRASEL, J. A.; MOHAN, S.; WONG, W. L. T.; COOPER, D. M. Increased physical activity and the growth hormone-IGF-I axis in adolescent males. **American Journal of Physiology**, v. 275, n. 44, p. R308-R314, 1998.

ENDO, T.; NAKAJIMA, T.; SAKAMOTO, M.; KOMIYAMA, T. Effects of Muscle Damage Induced by Eccentric Exercise on Muscle Fatigue. **Medicine and Science in Sports Exercise**, v. 37, n. 7, p. 1151-1156, 2005.

FEBBRAIO, M. A.; PEDERSEN, B. K. Contraction-induced Myokine production and release: Is skeletal muscle an endocrine organ? **Exercise Sport Science Reviews**, v. 3, n. 3, p. 114-119, 2005.

HALSON, S. L.; LANCASTER, G. I.; JEUKENDRUP, A. E.; GLEESON, M. Immunological Responses to Overreaching in Cyclists. **Medicine and Science in Sports Exercise**, v. 35, n. 5, p.854-861, 2003.

HAWKE, T. J. Muscle Stem Cells and Exercise Training. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 33, n. 2, p. 63-68, 2005.

HAWKE, T. J.; GARRY, D. J. Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. **Journal of Applied Physiology**, v. 91, n. 2, p. 534-551, 2001.

HILL, M.; GOLDSPINK, G. Expression and splicing of the insulin-like growth factor gene in rodent muscle is associated with muscle satellite (stem) cell activation following local tissue damage. **Journal of Physiology**, v. 549, n. 2, p. 409-418, 2003.

HORTOBÁGYI, T.; HOUMARD, J.; FRASER, D.; DUDEK, R.; LAMBERT, J.; TRACY, J. Normal forces and myofibrillar disruption after repeated eccentric exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 84, p. 492-498, 1998.

JÄRVINEN, T. A. H.; JÄRVINEN, T. L. N.; KÄÄRIÄINEN, M.; KALIMO, H.; JÄRVINEN, M. Muscle Injuries - Biology and Treatment. **American Journal of Sports Medicine**, v. 33, n. 5, p. 745-763, 2005.

KYRIAKIS, J. M.; AVRUCH, J. Sounding the alarm: Protein Kinase Cascades Activated by Stress and Inflammation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 271, n. 40, p. 24313-24316, 1996.

LEE, S.; BARTON, E. R.; SWEENEY, H. L.; FARRAR, R. P. Viral expression of insulin-like growth factor-I enhances muscle hypertrophy in resistance-trained rats. **Journal of Applied Physiology**, v. 96, p. 1097-1104, 2004.

LIU, J. F.; CHANG, W. Y.; CHAN, K. H.; TSAI, W. Y.; LIN, C. L.; HSU, M. C. Blood Lipid Peroxides and Muscle Damage Increased following Intensive Resistance Training

Arquivos em Movimento, Rio de Janeiro, v.3, n.1, janeiro/junho, 2007.

of Female Weightlifters. **Annals New York Academy of Sciences**, v. 1042, p. 255-261, 2005.

MAGAUDA, L.; DI MAURO, D.; TRIMARCHI, F.; ANASTASI, G. Effects of Physical Exercise on Skeletal Muscle Fiber: Ultrastructural and Molecular Aspects. **Basic Applied Myology**, v. 14, n. 1, p. 17-21, 2004.

MCFARLAND, D. C.; VELLEMAN, S. G.; PESALL, J. E.; LIU, C. Effect of myostatin on turkey myogenic satellite cells and embryonic myoblasts. **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 144, p.501-508, 2006.

MCFARLAND, D. C.; VELLEMAN, S. G.; PESALL, J. E.; LIU, C. The role of myostatin in chicken (*Gallus domesticus*) myogenic satellite cell proliferation and differentiation. **General and Comparative Endocrinology**, v. 151, p. 351-357, 2007.

MIYAZAKI, M.; HITOMI, Y.; KIZAKI, T.; OHNO, H.; HAGA, S.; TAKEMASA, T. Contribution of the Calcineurin Signaling Pathway to Overload-Induced Skeletal Muscle Fiber-Type Transition. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 55, n. 4, p. 751-764, 2004.

NAGATA, Y.; PARTRIDGE, T. A.; MATSUDA, R.; ZAMMIT, P. S. Entry of muscle satellite cells into the cell cycle requires sphingolipid signaling. **The Journal of Cell Biology**, v. 174, n. 2, 245-253, 2006a.

NAGATA, Y.; KOBAYASHI, H.; UMEDA, M.; OHTA, N.; KAWASHIMA, S.; ZAMMIT, P. S.; MATSUDA, R. Sphingomyelin Levels in the Plasma Membrane Correlate with the Activation State of Muscle Satellite Cells. **Journal of Histochemistry & Cytochemistry**, v. 54, n. 4, p. 375-384, 2006b.

NOSAKA, K.; NEWTON, M.; SACCO, P. Muscle damage and soreness after endurance exercise of the elbow flexors. **Medicine and Science in Sports Exercise**, v. 34, n. 6, p. 920-927, 2002.

PEAKE, J. M.; SUZUKI, K.; WILSON, G.; HORDERN, M.; NOSAKA, K.; MACKINNON, L.; COOMBES, J. S. Exercise-Induced Muscle Damage, Plasma Cytokines, and Markers of Neutrophil Activation. **Medicine and Science in Sports Exercise**, v. 37, n. 5, p. 737-745, 2005.

PEDERSEN, B. K.; HOFFMANN-GOETZ, L. Exercise and immune System: Regulation, integration and adaptation. **Physiological Reviews**, v. 80, n. 3, p. 1055-1081, 2000.

PHILLIPS, T.; CHILDS, A. C.; DREON, D. M.; PHINNEY, S.; LEEUWENBURGH, C. A. Dietary Supplement Attenuates IL-6 and CRP after Eccentric Exercise in Untrained Males. **Medicine and Science in Sports Exercise**, v. 35, n. 12, p. 2032-2037, 2003.

RANTANEN, J.; THORSSON, O.; WOLLMER, P.; HURME, T.; KALIMO, H. Effects of Therapeutic Ultrasound on the Regeneration of Skeletal Myofibers After Experimental Muscle Injury. **American Journal of Sports Medicine**, v. 27, n. 1, p. 54-59, 1999.

Arquivos em Movimento, Rio de Janeiro, v.3, n.1, janeiro/junho, 2007.

ROTH, S. M.; MARTEL, G. F.; IVEY, F. M.; LEMMER, J. T.; METTER, E. J.; HURLEY, B. F.; ROGERS, M. A. High-volume, heavy-resistance strength training and muscle damage in young and older women. **Journal of Applied Physiology**, v. 88, n. 3, p. 1112-1118, 2000.

RYUICHI, T.; LIU, X.; PULIDO, A.; MORALES, M.; SAKATA, T.; DIAL, S.; HATTORI, A.; IKEUCHI, Y.; ALLEN, R. E. Satellite cell activation in stretched skeletal muscle and the role of nitric oxide and hepatocyte growth factor. **American Journal of Physiology Cellular Physiology**, v. 290, p. C1487-C1494, 2006.

SAKAMOTO, K.; GOODYEAR, L. J. Invited Review: Intracellular signaling in contracting skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 93, p. 369-383, 2002.

SCHIENDA, J.; ENGLEKA, K. A.; JUN, S.; HANSEN, M. S.; EPSTEIN, J. A.; TABIN, C. J.; KUNKEL, L. M.; KARDON, G. Somitic origin of limb muscle satellite and side population cells. **Proceedings of National Academy of Sciences**, v. 103, n. 04, p. 945-950, 2006.

SOLOMON, A. M.; BOULOUX, P. M. G. Modifying muscle mass – the endocrine perspective. **Journal of Endocrinology**, v. 191, p. 349-360, 2006.

SULTAN, K. R.; DITTRICH, B. T.; PETTE, D. Calpain activity in fast, slow, transforming, and regenerating skeletal muscles of rat. **American Journal of Physiology Cell Physiology**, v. 279, p. C639-C647, 2000.

TIDBALL, J. G. Inflammatory processes in muscle injury and repair. **American Journal of Physiology**, v. 288, p. R345–R353, 2005a.

TIDBALL, J. G. Mechanical signal transduction in skeletal muscle growth and adaptation. **Journal of Applied Physiology**, v. 98, p. 1900-1908, 2005b.

TILLEY, S. L.; COFFMAN, T. M.; KOLLER, B. H. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. **Journal of Clinical Investigation**, v. 108, p. 15-23, 2001.

VAN EMPEL, V. P.; DE WINDT, L. J. Myocyte hypertrophy and apoptosis: a balancing act. **Cardiovascular Research**, v. 15, n. 3, p. 487-499, 2004.

VIJAYAN, K.; THOMPSON, J. L.; NOREMBERG, K. M.; FITTS, R. H.; RILEY, D. A. Fiber-type susceptibility to eccentric contraction-induced damage of hindlimb-unloaded rat AL muscle. **Journal of Applied Physiology**, v., 90, p. 770-776, 2001.

VIJAYAN, K.; THOMPSON, J. L.; RILEY, D. A. Sarcomere lesion damage occurs mainly in slow fibers of reloaded rat adductor longus muscles. **Journal of Applied Physiology**, v. 85, n. 3, p. 1017-1023, 1998.

VITELLO, L.; RADU, C.; MALERBA, A.; SEGAT, D.; CANTINI, M.; CARRARO, U.; BARONI, M. D. Enhancing Myoblast Proliferation by Using Myogenic Factors: A

Promising Approach for Improving Fiber Regeneration in Sport Medicine and Skeletal Muscle Diseases. **Basic Applied Myology**, v. 14, n. 1, p. 45-51, 2004.

WIDEGREEN, U.; JIANG, X. J.; KROOK, A.; CHIBALIN, A. V.; BJÖRNHOLM, M.; TALLY, M.; ROTH, R. A.; HENRIKSSON, J.; WALLBERGH-HERIKSSON, H.; ZIERATH, J. R. Divergent effect of exercise on metabolic and mitogenic signaling pathway in human skeletal muscle. **FASEB Journal**, v. 12, p. 1379-1389, 1998.

YABLONKA-REUVENI, Z.; SEGER, R.; RIVERA, A. J. Fibroblast Growth Factor Promotes Recruitment of Skeletal Muscle Satellite Cells in Young and Old Rats. **Journal of Histochemistry and Cytochemistry**, v. 47, p. 23-42, 1999.

ZIERATH, J. R.; HAWLEY, J. A. Skeletal Muscle Fiber Type: Influence on Contractile and Metabolic Properties. **PLoS Biology**, v. 2, n. 10, p. e337-e348, 2004.

Recebido em: 18/04/2007
Aprovado em: 13/06/2007

Contatos:

Laboratório de Fisiologia e Biocinética - UNIG
BR 356 - Km 02 Itaperuna, RJ CEP 28.300-000
e-mail: marcomachado1@gmail.com