

TREINAMENTO DE FORÇA, HIPERTROFIA MUSCULAR E INFLAMAÇÃO

André Katayama Yamada¹

Tácito Pessoa de Souza Junior²

Benedito Pereira³

RESUMO

O treinamento de força (TF) promove ajustes morfofuncionais específicos como a hipertrofia. No meio científico, ainda se discute se a modulação do processo inflamatório muscular é um evento bioquímico natural, ou se é uma resposta inflamatória que gera perda de funcionalidade da fibra muscular. Na célula, os sistemas imuno-endócrino participam efetivamente do mecanismo de hipertrofia e regeneração causada pelos danos musculares. As células do sistema imunológico e as citocinas possuem papéis importantes no remodelamento final do tecido muscular. Sabidamente, o TF estimula a ocorrência do estresse oxidativo, enquanto que o TF a longo prazo causa ajustes na ativação de enzimas antioxidantes. É importante nesse momento, ainda considerar que a mecano-transdução pode, por meio de mecanismos complexos, estimular a hipertrofia, causando assim maior dificuldade nas análises dos mecanismos inflamatórios que influenciam tais respostas. É importante também ressaltar que o TF promove aumentos na resistência da fibra muscular, atenuando assim a incidência de lesões. Assim, aumentando a performance muscular, é possível potencializar a hipertrofia. O objetivo desta revisão foi abordar aspectos relacionados ao músculo esquelético (ME), processo inflamatório e TF. Para tal foi realizado um rastreamento no PubMed e Highwire cruzando palavras como Músculo esquelético, Hipertrofia, Inflamação, Treinamento de força.

Palavras-chave: Inflamação. Hipertrofia. Músculo esquelético. Treinamento de força.

Strength training, muscle hypertrophy and inflammation.

ABSTRACT

The strength training (ST) promotes morphological specific settings such as hypertrophy. In science, there is a debate about whether the modulation of the inflammatory muscle is a natural biochemical event or is it an inflammatory response that produces loss of function of the muscle fiber. At the cellular level, the immuno-endocrine system participates effectively in the mechanism of hypertrophy and regeneration caused by muscle damage. The white (immune) cells and cytokines have important roles on remodeling the end of the muscle tissue. It is known that the ST stimulates the occurrence of oxidative stress, while the long-term ST causes upregulation of antioxidant enzymes. However, it is important to consider that shear stress might also stimulate hypertrophy becoming difficult the analysis of inflammatory response

¹ Mestrando (2009) em Ciências da Motricidade (Biodinâmica da Motricidade Humana) pela Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho (UNESP-Rio Claro) com apoio CAPES.

² Possui doutorado (2005) em Ciências do Esporte pela Universidade Estadual de Campinas. Atualmente é professor adjunto da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e professor titular da Faculdade de Educação Física de Santos (FEFIS-UNIMES).

³ Possui doutorado em Biologia Funcional e Molecular pela Universidade Estadual de Campinas (1998). Atualmente é professor doutor da Universidade de São Paulo.

in this process. In addition, ST promotes increase in the strength of the muscle fiber favoring the lower occurrence of injuries. The purpose of this review was, therefore, to focus the relationship among skeletal muscle (SM), inflammation and ST. For such a screening was performed in PubMed and Highwire across words such as skeletal muscle, hypertrophy, inflammation, resistance exercise.

Keywords: *Inflammatory Process; Hypertrophy; Skeletal Muscle; Strength Training.*

INTRODUÇÃO

O treinamento de força (TF), também conhecido como treinamento contra-resistência ou musculação, é um dos métodos mais eficazes para melhorar o desempenho esportivo, por promover aumento da força, velocidade, potência, hipertrofia, desempenho motor, resistência de força, equilíbrio e coordenação (KRAEMER & RATAMESS, 2004). Protocolos, métodos e sistemas de treinamento foram criados para aperfeiçoar o processo de hipertrofia alterando as variáveis do treinamento como número de repetições, carga, intensidade, intervalo de recuperação, etc. O TF induz ajustes fisiológicos e bioquímicos frente ao estresse mecânico imposto, e dependendo do protocolo utilizado, pode provocar respostas metabólicas e imunológicas de formas diferentes (GUZEL *et al.*, 2007). No entanto, sabe-se que o TF dependendo das variáveis utilizadas causa micro-lesões celulares principalmente na fase de ação excêntrica, ativando os sistemas de defesa como neutrófilos, macrófagos, citocinas e ainda, como consequência, gerar espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (EROs/ERNs) (BLOOMER & GOLDFARB, 2004). As micro-lesões são importantes no processo de reparo e regeneração muscular, devido à fusão das células-satélite para induzir a síntese protéica e recuperação do tecido lesado (HAWKE & GARRY, 2001).

O entendimento das respostas inflamatórias no músculo esquelético (ME) é bastante complexo envolvendo vários mediadores inflamatórios. As modulações imunológicas podem responder de maneiras distintas decorrente do tipo e intensidade do TF, causando diferentes alterações morfofuncionais no ME. A seguir, discutiremos o papel das citocinas, leucócitos e EROs no ME, relacionando ainda com os protocolos de TF que focam a hipertrofia, para um melhor entendimento das respostas ocasionadas pela inflamação. O objetivo deste trabalho é estabelecer relações entre a inflamação e a hipertrofia muscular causada por diferentes protocolos de TF.

HIPERTROFIA E REGENERAÇÃO DO MÚSCULO ESQUELÉTICO

Um dos mais notáveis ajustes musculares ao TF é a hipertrofia (AHTIAINEN *et al.*, 2003) que é definida como o aumento da secção transversa da fibra muscular (PHILLIPS, 2000). Uma única série de treinamento de força tem mostrado aumento da síntese protéica por meio de eventos pós-transcricionais iniciados nas primeiras 4 horas após a sessão, atingindo seu pico nas 24 horas pós-exercício (DESCHENES *et al.*, 1994) e continuando a se elevar nas próximas 36 a 48 horas (KRAEMER *et al.*, 2002). O TF (hipertrofia) induz a um aumento da secção transversa das fibras do tipo II, enquanto nas fibras do tipo I, esses ajustes ocorrem em menores proporções (DESCHENES *et al.*, 1994). Esse mecanismo ainda não foi totalmente elucidado, mas postula-se que as fibras do tipo I resistem parcialmente à tendência de se hipertrofiar em resposta ao TF por um mecanismo de *down-regulation* em seus receptores de testosterona (DESCHENES *et al.*, 1994).

Há certa dificuldade em distinguir os processos envolvidos na inflamação do músculo quando concernem os mecanismos de crescimento e reparo. Portanto, as respostas de células inflamatórias ao tecido são decorrentes de ajustes ocorridos em toda a estrutura contrátil a fim de fazer o músculo crescer ou são devidas a um quadro inflamatório com perfil catabólico?

A resposta fagocitária é importante e necessária para o reparo muscular, mas outros fatores também contribuem para o processo regenerativo (TIDBALL, 2005). De acordo com Tidball (2005), nem sempre há relação do dano muscular com a hipertrofia muscular, ou seja, para que haja hipertrofia não necessariamente é preciso ocorrer dano nas células musculares.

A regeneração muscular decorrente do TF consiste em duas fases: *degenerativa* e *regenerativa*. Na fase degenerativa após a lesão, ocorre necrose da fibra muscular, causando uma ruptura do sarcolema miofibrilar. A ruptura da integridade miofibrilar causa liberação de proteínas musculares para a circulação como a creatina quinase (CK). O processo de reparo ao dano muscular envolve a ativação e o influxo de leucócitos (principalmente de neutrófilos seguido dos monócitos/macrófagos) para o local lesado. O reparo ao tecido lesado se inicia após os leucócitos terem removido o tecido necrosado pelo processo de fagocitose (fase regenerativa) (CHARGÈ & RUDNICKI, 2004). Ainda, a infiltração dessas células imunológicas leva ao crescimento muscular através da ativação, proliferação e formação de novos mionúcleos

pelo envolvimento das células satélites. Estas orquestram mecanismos de ativação, proliferação e diferenciação, fundamentais para o processo de regeneração e hipertrofia muscular.

As células satélites são estimuladas por várias vias, sendo o exercício físico um potente ativador. Estas células podem ser ativadas por fatores de crescimento (VITELLO *et al.*, 2004), descobertos no tecido hepático, que foram identificado como mitógenos. O fator de Crescimento dos Hepatócitos (HGF) mostrou ter um efeito na proliferação e diferenciação de células satélites, tendo função também regenerativa (HAWKE & GARRY, 2001). Outro fator anabólico, o peptídeo denominado de Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (IGF-1), também tem seu papel fundamental na regeneração e reduz a inflamação, principalmente em se tratando de um tipo de isoforma descoberta há pouco tempo, o fator de crescimento por estímulo mecânico (MGF) (GOLDSPINK, 2005). De acordo com Tidball (2005), o entendimento da complexidade dos sistemas envolvidos na comunicação do músculo com células inflamatórias continuará a se expandir em decorrência da descoberta de novos mediadores (Fig.1).

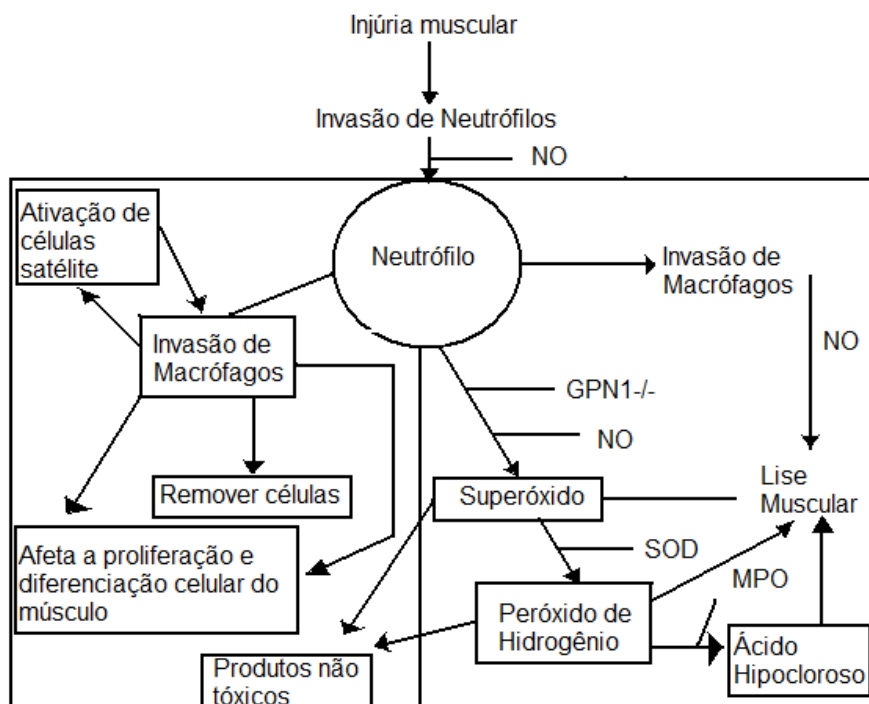


Figura 1. Esquema dos mediadores da inflamação na injúria e no reparo muscular. Adaptado de Tidball (2005).

PAPÉIS DOS LEUCÓCITOS, CITOCINAS E ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO NA INFLAMAÇÃO

Classicamente a função dos leucócitos (macrófagos e neutrófilos) tem sido atribuída à remoção de tecidos danificados no processo de fagocitose. No entanto nos últimos anos, evidências de células *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado que os macrófagos e neutrófilos possuem um papel mais complexo no músculo-esquelético. Os neutrófilos e macrófagos são células inflamatórias que desenvolvem na medula óssea e são liberadas na circulação (KOH & PIZZA, 2009). Os leucócitos têm o potencial de aumentar o dano muscular e promover crescimento e reparo do tecido após um estímulo no ME. Uma hora após uma sobrecarga muscular já se inicia a invasão dos neutrófilos, e sua concentração no tecido pode perdurar por cinco dias (TIDBALL & WEHLING-HENRICKS, 2007). A infiltração de neutrófilos é decorrente de fatores quimiotáticos, prostaglandinas e citocinas. Os neutrófilos e macrófagos podem liberar EROs e ERNs, contribuindo para a diminuição da degradação protéica decorrente da lesão tecidual (NGUYEN & TIDBALL, 2003).

O entendimento do papel dos macrófagos no remodelamento e reparo da célula é mais complexo que a dos neutrófilos. Os macrófagos podem lisar células musculares através de um mecanismo dependente do óxido nítrico (NO^\bullet) (NGUYEN & TIDBALL, 2003). O processo de fagocitose é um mecanismo essencial para a hipertrofia através da remoção da matriz extracelular danificada, assim como a remoção de células com necrose ou apoptose muscular (KOHL & PIZZA, 2009). Essas células possuem um papel importante no reparo da membrana muscular, regeneração e hipertrofia durante o estímulo muscular, após um período de atrofia (TIDBALL & WEHLING-HENRICKS, 2007). O NO^\bullet derivado da musculatura é um importante regulador da inflamação e do dano muscular, além disso, estudos *in vitro* revelaram que o NO^\bullet diminui a lise mediada pelos neutrófilos em células musculares, diminuindo também a concentração de superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$) (NGUYEN & TIDBALL, 2003).

As citocinas por sua vez são um grupo de proteínas regulatórias que podem ser produzidas por uma variedade de células do organismo, possuem papéis primordiais nas respostas fisiológicas e estão envolvidas em uma variedade de doenças (BALKWILL & BURKE, 1989). O termo citocina foi introduzido pela primeira vez em 1974 por Stanley Cohen. Atualmente já foram descobertas mais de 50 citocinas envolvidas na

comunicação intercelular, as quais regulam processos biológicos, crescimento corporal, lactação, adiposidade e hematopoiese (BOULEY *et al.*, 2003). As diferentes citocinas podem ser enquadradas em diversas categorias: interferons (IFN), interleucinas (IL), fator estimulador de colônias (CSF), fator de necrose tumoral (TNF α e TNF β), e fator de transformação de crescimento (TGF β). As citocinas a nível muscular e inflamatório podem modular o trofismo muscular esquelético (REID & LI, 2001).

Os interferons são moléculas protéicas particularmente importantes na limitação da propagação de determinadas infecções virais. Um grupo de interferons (IFN a e IFN β) é produzido por células infectadas por vírus, e um outro grupo (IFN γ) é sintetizado por determinadas células ou linfócitos T ativados. Os interferons induzem um estado de resistência antiviral em células teciduais não infectadas. Os IFN são produzidos na fase inicial da infecção e constituem a primeira linha de resistência a muitas viroses (PLAYFAIR & LYDVAR, 2000)

As interleucinas compõem um grande grupo de citocinas denominadas por IL-1 a IL-15, produzidas principalmente por células T, embora algumas sejam sintetizadas também por macrófagos e células teciduais. As interleucinas possuem uma variedade de funções, mas a maioria delas está envolvida na indução da divisão de outras células. Segundo Fielding *et al.* (1998), as IL-1 e IL-6 estão envolvidas na ativação do ciclo celular das células tronco em repouso (ou autorenováveis). Por exemplo, foi demonstrado que a IL-6 medeia efeitos catabólicos tanto diretamente como indiretamente (GOODMAN, 1994). No entanto, alguns pesquisadores sugerem que as elevações dessa citocina em resposta ao exercício possa ter efeitos anti-inflamatórios por inibição do TNF- α . Nesse sentido não está totalmente claro o papel real da IL-6 na modulação da massa muscular. Foi mostrado em um estudo que a infusão de IL-6 leva à atrofia do músculo. O mecanismo responsável para esse fenômeno parece ser a regulação negativa da sinalização intracelular do fator de crescimento (HADDAD *et al.*, 2005). Serrano *et al.* (2008) demonstraram que a IL-6 tem um papel potencial na hipertrofia por controlar a proliferação das células satélites e acréscimo mionuclear. A IL-3 está envolvida no crescimento dos precursores das linhagens hemopoiéticas da mesma forma que o fator estimulador de colônias de granulócitos/macrófagos (GM – CSF). Na medida em que as células se diferenciam, citocinas específicas de linhagens apresentam atividades importantes; a eritropoietina para os eritrócitos, o fator estimulador de colônias de macrófagos (M – CSF) para os macrófagos, o fator estimulador de colônias de granulócitos (G – CSF) para os granulócitos, entre outros. A

IL-15 é um das mais abundantes citocinas no ME e parece ter um papel fundamental na regulação positiva da manutenção da massa muscular (RIECHMAN *et al.*, 2004). Assim, é possível talvez que ocorra alguma modulação da IL-15 para níveis acima, após um período de TF com foco na hipertrofia.

Os fatores estimuladores de colônias (CSF) estão diretamente relacionados na divisão e diferenciação das células-tronco na medula óssea, bem como dos precursores dos leucócitos sanguíneos. A quantidade de diferentes CSF é parcialmente responsável pelas proporções dos diferentes tipos celulares que serão produzidos. Alguns CSF também promovem a diferenciação extramedular de células (TODRYK, 2000).

Finalmente outras citocinas além das acima citadas, como são os casos do fator de necrose tumoral - TNF α e TNF β e do fator de transformação de crescimento (TGF β) que, embora possuem várias funções, são particularmente importantes nas reações inflamatórias e citotóxicas. Estudos conduzindo animais expostos o TNF- α exógeno mostrou que havia perda de massa muscular (BUCK & CHOJKIER, 1996). Similarmente em humanos o TNF- α estimula o catabolismo muscular desde uma doença como câncer até AIDS (ESPAT *et al.*, 1994). O NF- κ B, um fator de transcrição tem um papel em parte por esse catabolismo (LIU *et al.*, 1996). Ainda são necessários mais estudos para verificar quais mecanismos estão envolvidos nessa intrigante resposta.

Atualmente alguns pesquisadores têm sugerido papéis inovadores das citocinas. Nesse contexto as citocinas não são deletérias para o músculo, mas sim reguladores do metabolismo do organismo. Inicialmente a elevação da IL-6 era considerada uma resposta inflamatória causada pelo dano muscular. No entanto, verificou se que a IL-6 era originada pela contração muscular liberando para a corrente sanguínea independente da inflamação. Assim, emergiu uma nova teoria de que as citocinas teriam um papel metabólico importante (SCHEELE *et al.*, 2009). Fica evidente que as citocinas são potentes moduladoras da hipertrofia muscular em resposta a ajuste da sobrecarga.

A maioria dos estudos que investigaram os efeitos das citocinas na massa muscular foi realizada com animais experimentais.

Apesar de o oxigênio (O $_2$) ter trazido grandes benefícios energéticos para os organismos, os mesmos tiveram que desenvolver ao longo da evolução das espécies, defesas antioxidantes químicas e enzimáticas contra seus intermediários reativos de oxigênio (superóxido [O $_2^{\bullet-}$], peróxido de hidrogênio [H $_2$ O $_2$] e radical hidroxil [\bullet OH], dentre outros) (PRYOR *et al.*, 2006). Devido as suas propriedades físicas e químicas,

esses intermediários recebem a denominação de espécies reativas de O₂ (EROs), sendo que destas somente o H₂O₂ não se qualifica como radical livre, porque não possui elétrons desemparelhados na sua estrutura molecular (HALLIWELL, 2006).

A hipótese de que EROs podem ser formadas em quantidades acima do normal nos tecidos e órgãos de animais e humanos durante o exercício físico foi investigada primeiramente por Dillard *et al.* (1978). Os autores demonstraram aumento de lesões oxidativas em lipídios utilizando a quantificação de pentano e etano exalados pela respiração (ARUOMA, KAUR, HALLIWELL, 1991). O pentano e o etano são formados durante o processo de peroxidação lipídica tecidual; sendo que, atualmente, devido à baixa qualidade dos dados obtidos neste tipo de estudo, este procedimento está sendo cada vez menos utilizado (HALLIWELL & CHIRICO, 1993).

Altas concentrações de EROs podem ser prejudiciais ao organismo, podendo danificar constituintes celulares. Por outro lado, EROs numa concentração moderada atua como importante mediador de processos de sinalização (DROGE, 2002), e exercem vários papéis fisiológicos importantes no organismo como na modulação do processo de contração muscular (REID, 2001).

Denomina-se estresse oxidativo quando a produção de EROs e ERNs é superior às defesas antioxidantes químicas e enzimáticas disponíveis no organismo (PEREIRA & SOUZA JUNIOR, 2007).

O nosso organismo ainda é capaz de ativar enzimas antioxidantes que possuem um efeito protetor contra os radicais livres como: superóxido dismutase (SOD), glutatona peroxidase (GSH-PX), glutatona redutase (GSSG-GR) e catalase (CAT) cada um possuindo uma função específica para remoção das EROs (YU, 1994). O treinamento físico pode em longo prazo ativar as enzimas antioxidantes para atenuar os efeitos das EROs (BLOOMER & GOLDFARB, 2004) deixando o músculo mais resistente às sessões de exercícios, diminuindo assim as incidências de danos musculares. Porém, de acordo com Pereira (1994) o treinamento físico não protege o organismo contra estresse oxidativo quando submetido ao exercício físico intenso. No entanto, é importante salientar que nem sempre o aumento de antioxidantes causa proteção e que outros mecanismos relacionados com a inflamação podem estar envolvidos e devem ser mais bem compreendidos (TIIDUS, 1998).

Tem crescido o número de estudos relacionando EROs e o exercício físico. Ou seja, como o treinamento físico pode modular as enzimas antioxidantes e promover geração de EROs para as várias respostas fisiológicas do organismo. É sabido que, o

exercício físico é um potente indutor da produção de EROs, principalmente na musculatura esquelética. A produção de EROs em decorrência do exercício pode ocorrer por meio de diversos mecanismos como cadeia de transporte mitocondrial de elétrons pela xantina oxidase, resposta inflamatória de neutrófilos, sistema citocromo P450 e catecolaminas (JI, 1999). Ainda não está totalmente elucidado como o treinamento físico extenuante (treinamento de força) pode influenciar nas respostas inflamatórias e sobre as EROs/ERNs. Segundo Bloomer & Goldfarb (2004), o estresse oxidativo no treinamento anaeróbio pode ser produzido por meio de várias vias ou mecanismos, como por exemplo, produção de ácido úrico e NADPH oxidase, isquemia-reperfusão, alterações no *burst* respiratório e alterações da homeostase de cálcio. Nesses casos a produção de EROs está relacionada com as ações excêntricas e danos musculares produzidos por esse tipo de atividade.

No TF intenso é comum a ocorrência de oclusão venosa devido a uma compressão da musculatura ao vaso. Assim, a produção de EROs pela xantina oxidase tende a ocorrer durante as contrações musculares intensas onde se observa isquemia. Podemos especular então que quanto menor a utilização de oxigênio durante o TF (em determinado protocolo) maior é a participação da xantina oxidase.

TREINAMENTO DE FORÇA, HIPERTROFIA E INFLAMAÇÃO

O TF é uma das modalidades que mais tem sido utilizada nas últimas duas décadas, devido a esse tipo de método promover uma variedade de resultados desejados ao praticante como força máxima e explosiva, hipertrofia, resistência muscular entre muitos outros¹. Atualmente, o TF é utilizado na prevenção de doenças e no bem estar do indivíduo, assim sendo comprovados os benefícios por entidades e órgãos de saúde como o ACSM e AHA (2007).

Existem vários protocolos e métodos de TF que incluem mudanças nas variáveis como: ação muscular, seleção de exercício, ordem de exercício e estrutura do treino, carga, volume de treinamento, intervalo de recuperação, velocidade de repetição e frequência do treinamento. As variáveis para hipertrofia são bastante utilizadas pelos *bodybuilders* (KRAEMER & RATAMESS, 2004).

Souza Junior *et al.* (2005) hipotetizaram que a hipertrofia muscular em universitários submetidos a 12 semanas de TF (hipertrofia), realizando um protocolo extremamente denso, com redução dos intervalos entre as séries de exercícios, estaria

ocorrendo por induzir a potencialização desses mecanismos pelo aumento da inflamação gerada pela hipóxia, causada com a redução do tempo de recuperação no treinamento. Nesse tipo de protocolo pode também ocorrer o fenômeno da isquemia-reperfusão gerando uma maior produção de EROs/ERNs, que pode ser explicado através de dois mecanismos, a da isquemia-reperfusão e do próprio estresse mecânico, principalmente por meio dos exercícios excêntricos. A contração muscular resulta em uma disponibilidade diminuída do oxigênio devido à oclusão dos vasos na musculatura o que diminui o fluxo sanguíneo. Após a contração ocorre um efeito reverso (relaxamento), ou seja, há um excesso de oxigênio provocando a formação de oxigênio singlete (GUZEL *et al.*, 2007).

A formação de EROs no organismo não é intensificada somente durante o exercício físico prolongado moderado ou intenso. O metabolismo do músculo esquelético durante o exercício físico intenso de curta duração também produz precursores para a geração de EROs no repouso. Esses precursores de EROs acumulam-se nos tecidos e órgãos devido a elevação da atividade do ciclo de degradação de purinas durante o exercício. No ciclo de degradação de purinas, principalmente de adenina, a adenosina monofosfato (AMP) é desaminada a inosina monofosfato (IMP) pela enzima adenilato desaminase. Meyer & Terjung (1979) e Meyer *et al.* (1980) demonstraram que há acúmulo de IMP no músculo esquelético durante o exercício físico intenso.

Existem duas possíveis explicações para o acúmulo de IMP muscular durante o exercício intenso. 1. Winder *et al.* (1974) observaram que a atividade da enzima adenilato sucquinase é muito baixa no músculo esquelético comparada a da adenilato desaminase. 2. Observaram também que a regeneração do AMP não é capaz de superar sua desaminação à IMP durante o exercício físico contínuo e intenso. A enzima adenilato sintetase é inibida por altas concentrações de IMP e baixos valores de guanosina trifosfato. Com o acúmulo de IMP, esta pode ser dirigida para uma via secundária, culminando na formação de hipoxantina, xantina e finalmente urato. São estes os três produtos finais da degradação de adeninas. Childs *et al.* (2001) observaram aumentos significativos de hidroperóxidos lipídicos, 2 a 4 dias após um treinamento excêntrico a 80% de 1 repetição máxima (RM), retornando os valores no 7º dia. Todos esses estudos mostram que o treinamento com predominância anaeróbia induz danos oxidativos protéicos, lipídicos e no DNA. Lapointe *et al.* (2002) concluíram que os ajustes causados pelo exercício excêntrico não são devido a componentes neurais, mas

sim por elementos celulares e estruturais e que tem como processo fundamental a resposta inflamatória. Os autores observaram um ajuste completo utilizando modelos animais. Esse estudo demonstrou os efeitos das sessões repetidas de exercícios onde ocorrem ajustes positivos no ME, causando menor dano muscular. Talvez alguma resposta inflamatória seja necessária no processo de ajuste ao TF, ao contrário do que se imagina. Nemet *et al.* (2002) observaram que o exercício unilateral de um pequeno grupo muscular (punho) alterou o sistema imunológico de forma sistêmica, ou seja, a realização de um grupo muscular localizado de baixa intensidade é capaz de estimular mediadores sistêmicos envolvidos na inflamação e ajuste ao exercício. O interessante foi que os autores observaram alterações sistêmicas imunológicas independentes do músculo o qual foi exercitado. Durante um TF utilizando pequenos grupos musculares, portanto, o organismo como um todo é afetado pelo estresse e não apenas o local na qual o músculo está sendo exercitado. Isso pode ter repercussões em relação ao metabolismo do organismo podendo afetar o desempenho como um todo ao corpo e não apenas no membro exercitado.

Um estudo mostrou que a inflamação não é necessária para ocorrer hipertrofia muscular. LaStayo *et al.* (2007) estudaram por 11 semanas idosos submetidos a um ergômetro com ação excêntrica 3 vezes por semana, analisando ao longo das semanas os níveis de CK, TNF- α e IGF-1 séricos. Não houve nenhuma alteração em relação à CK e TNF- α , por outro lado verificando um aumento do IGF-1 (marcador anabólico), sendo que também houve aumentos da massa muscular dos idosos.

Uma única sessão de TF é capaz de induzir dano oxidativo mesmo com o aumento de antioxidantes no sangue e ME. Rietjens *et al.* (2007) estudaram 7 indivíduos saudáveis que foram submetidos a um protocolo de TF (8 séries de 10 repetições no *Leg Press* e 8 séries de 10 repetições na mesa extensora, sendo que a carga de trabalho era de 75% de 1 RM com 2 minutos de intervalo entre as séries com intuito de analisar a capacidade antioxidante, dano oxidativo e inflamação. Foram observados nesse estudo aumento de 16% da capacidade antioxidante, ácido úrico (53%), aumentos de vitamina C e E, glutathione redutase (47%). Guzel *et al.* (2007) demonstraram que o TF de alta intensidade induz a uma maior produção de radicais livres em comparação a um protocolo de baixa intensidade. Os autores analisaram os níveis de peroxidação lipídica (MDA), óxido nítrico (NO \bullet) e CK. O protocolo de TF intenso modificou as concentrações de (NO \bullet) enquanto que os níveis de peroxidação lipídica e CK comportaram de maneira semelhante entre os dois protocolos.

A resposta de biomarcadores de estresse oxidativo em alguns casos é proporcional às cargas de treinamento podendo servir como ferramenta no diagnóstico de *overtraining* no TF. Foi realizado um outro estudo (MARGONIS *et al.*, 2007) que utilizou um protocolo de TF com diminuição e aumentos da intensidade/volume de forma progressiva. Foram realizadas 3 semanas de treinamento com 4 períodos (T1, T2, T3 e T4). O primeiro e o quarto período de treinamento incluíram um baixo volume de treinamento: dois dias de treinamento por semana, duas séries por exercício, 10 a 12 repetições por série, e 70% de 1RM. O T2 incluiu treinamento de alto volume: 4 dias de treinamento por semana, 4 séries por exercício, 6 a 10 repetições, e 75 a 80% de 1RM. O T3 incluiu volume de treinamento muito alto, 6 dias de treinamento por semana, 6 séries por exercícios, e 1 a 6 repetições por série a 85-100% de 1RM. O período T4 consistiu em 3 semanas de repouso completo. As amostras de sangue e urina foram coletadas em repouso e 96 h após a última sessão. No período T3 (muito intenso) observou leucocitose, aumento de TBARS, catalase, glutathione peroxidase. Os autores concluíram que o estresse oxidativo é dependente da intensidade do TF, podendo dessa forma influenciar na magnitude das respostas inflamatórias.

Em um recente estudo (HUDSON *et al.*, 2008), ao comparar diferentes protocolos (hipertrofia x força máxima) de TF, observou que a magnitude do dano oxidativo protéico no sangue foi idêntico nos dois protocolos. Esse estudo deixa em aberto a questão da intensidade do treinamento nas respostas inflamatórias e hipertróficas, mas vale salientar que diferentes metodologias podem causar resultados distintos principalmente quando se refere o momento das coletas e dosagens de amostras.

O fator de transcrição STAT3 tem sido identificado como um mediador da sinalização de citocinas na promoção da hipertrofia muscular. Assim, foi realizado um estudo na qual analisou a fosforilação juntamente com os genes que regulam a STAT3 após recuperação de um TF. Dessa forma, aumentos da fosforilação da STAT3 foram identificados 2 horas após exercício. Finalmente a STAT3 tem um papel fundamental no remodelamento muscular (TRENERRY *et al.*, 2006).

Interessantemente, a produção de TNF- α produzida pelo dano muscular pode inibir a sinalização da serina/treonina quinase (Akt) (DEL AGUILA *et al.*, 2000), mas por outro lado o treinamento a longo prazo pode diminuir a expressão de TNF- α no músculo o qual poderia promover um ambiente anabólico (KIRWAN & DEL AGUILA, 2003).

É fato que o TF é um potente gerador de estresse oxidativo quando acompanhado de alta intensidade. Alguns recursos ergogênicos como os suplementos antioxidantes poderiam ser utilizados nessa situação. Recentemente, Souza Junior & Pereira (2008) comunicaram que a suplementação com creatina pode atuar como um potente agente antioxidante, o que seria útil a administração desse suplemento em combinação com o TF. Esse efeito poderia ser explicado através de dois mecanismos: pela ação indireta como tampão energético devido ao aumento de fosfocreatina, favorecendo a menor degradação do ciclo de purinas, resultando assim em menor produção de hipoxantina, xantina, ácido úrico e na formação de EROs. Ou pela ação direta, devido à presença de arginina em sua estrutura molecular.

Em suma, o TF provoca microlesões (ajustes fisiológicos e bioquímicos) no músculo que mais tarde são reparados, tornando os músculos mais fortes em resposta a sobrecargas mecânicas. Esses ajustes poderiam minimizar os efeitos inflamatórios e promover o remodelamento do tecido muscular, e conseqüentemente o desempenho. Além disso, no TF (hipertrofia) o ME é modulado através de hormônios anabólicos como a testosterona, GH, IGF-1. Por outro lado, se o dano é muito extenso podem ocorrer necrose e apoptose causando alterações irreversíveis na fibra muscular. Portanto, há certo limiar de equilíbrio tanto para o crescimento muscular como para a modulação da resposta inflamatória (RADAK *et al.*, 2008).

Modelos experimentais são importantes na elucidação dos mecanismos hipertróficos e inflamatórios. Um recente estudo mostrou que as β -integrinas (importante para a resposta inflamatório por controlar a invasão de neutrófilos e macrófagos e também estimularem a produção de citocinas e EROs) contribuem para a resposta hipertrófica, regulando as células satélite e potencializando a diferenciação da sinalização da proteína quinase ribossomal S6 de 70 kDA (p70S6k) (MARINO *et al.*, 2008).

Apesar de todo esse contexto inflamatório abordado, é importante salientar nesse momento que as bases moleculares são importantes quando se refere ao fenômeno hipertrofia. Atualmente sabe-se que independente da inflamação, mecanismos moleculares modulam tais respostas. A mecano-transdução (conversão de estímulos mecânicos em respostas biológicas) pode potencializar hipertrofia em resposta ao TF (BURKHOLDER, 2008). Tudo começa no meio extracelular, onde um grande número de espectros de proteínas (ex: mTOR, IGF-1, Miostatina) estimulam a amplificação de sinais intracelulares capazes de modular uma resposta fisiológica específica como a

hipertrofia. Dessa forma, fatores de crescimento, nutrientes e estímulo mecânico podem sinalizar as células na hipertrofia sem a necessidade da resposta inflamatória ou vice-versa, ou até mesmo em conjunto (SPANGENBURG *et al.*, 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vários fatores como a especificidade do treinamento, hormônios e nutrientes podem influenciar a hipertrofia muscular. Alguns estudos apontam para o papel da resposta inflamatória na potencialização da hipertrofia. Os neutrófilos e macrófagos podem estimular a hipertrofia, por vários mecanismos ainda não totalmente elucidados. As citocinas também modulam a hipertrofia regulando mecanismos inflamatórios. O TF intenso pode causar estresse oxidativo, promovendo efeitos deletérios para o músculo esquelético. Por outro lado, um TF crônico pode ativar os sistemas de defesas antioxidantes. Alguns protocolos de TF como no aumento da densidade da carga levam a fenômeno isquemia-reperfusão, potencializando assim as vias inflamatórias. Além disso, o TF culmina em sinais intracelulares específicos importantes que amplificam a hipertrofia. Desta forma, estudos que isolam determinados fatores extrínsecos influenciadores (nutrição, fatores de crescimento, estímulo mecânico como o TF) utilizando modelos experimentais devem trazer importantes pistas, com o intuito de determinar se realmente a inflamação exerce papel determinante na hipertrofia ou se outros fatores estão envolvidos. Nesse momento a resposta inflamatória tem um papel importante na hipertrofia, mas estas respostas devem atuar de forma integrada de todas as células num fenômeno *cross-talk*. Ainda, estudos que combinam técnicas moleculares (expressão gênica e protéica) com análises de proteínas inflamatórias, utilizando humanos e o TF, devem ser conduzidos para uma melhor elucidação desses mecanismos. Portanto, a biologia do treinamento de força e da inflamação está emergindo como um campo promissor dessa excitante área do conhecimento científico.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem ao Prof. Dr. Leonardo dos Reis Silveira, do Departamento de Bioquímica e Imunologia da Faculdade de Medicina da USP-Ribeirão Preto pela minuciosa revisão realizada nesse manuscrito.

REFERÊNCIAS

AHTIAINEN, J.P.; PAKARINEN, A.; ALEN, M.; KRAEMER, W.J.; HAKKINEN, K. Muscle hypertrophy, hormonal adaptations and strength development during strength training in strength-trained and untrained men. **European Journal of Applied Physiology**, v.89, n.6, p. 555-563, 2003.

ARUOMA, O.I.; KAUR, H.; HALLIWELL, B. Oxygen free radicals and human diseases. **Journal of the Royal Society of Health**, v.111,n.15,p.172-177, 1991.

BALKWILL, F.R.; BURKE, F. The cytokine network. **Immunology Today**, v.10,p.299-304, 1989.

BLOOMER, R.J.; GOLDFARB, A.H. Anaerobic exercise and oxidative stress: a review. **Canadian Journal of Applied Physiology**, v. 29, n.3, p. 245-263, 2004.

BOULAY, J.L.; O'SHEA, J.J.; PAUL, W.E. Molecular phylogeny within type I cytokines and their cognate receptors. **Immunity**,v.19,p.159-163, 2003.

BUCK, M.; CHOJKIER, M. Muscle wasting and dedifferentiation induced by oxidative stress in a murine model of cachexia is prevented by inhibitors of nitric oxide synthesis and antioxidants. **The EMBO Journal**, v.15,p.1753-1765, 1996.

BURCKHOLDER, T.J. Mechanotransduction in skeletal muscle. **Frontiers in Bioscience**, v.12,p.174-191, 2007.

CARSWELL, E.A.; OLD, L.J.; KASSEL, R.L.; GREEN, S.; FIORE, N.; WILLIAMSON, B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumours. **Proceedings of National Academy of Sciences**,v.72,p.3666-3670, 1975.

CHARGÉ, S.B.P.; RUDNICKI, M.A. Cellular and molecular regulation of muscle regeneration **Physiological Reviews**, v.84, p.209-238, 2004.

CHILDS, A.; JACOBS, C.; KAMINSKI, T.; HALLIWELL, B.; LEEWENBURGH, C. Supplementation with vitamin C and N-acetyl-cysteine increases oxidative stress in humans after an acute muscle injury induced by eccentric exercise. **Free Radical Biology and Medicine**, v.31, n.6, p. 745-753, 2001.

COHEN, S. Cytokine: more than a new word, a new concept proposed by Stanley Cohen thirty years ago. **Cytokine**, v. 28, p.242-247, 2004.

COHEN, S.; BIGAZZI, P.E.; YOSHIDA, T. Commentary. Similarities of T cell function in cell- mediated immunity and antibody production. **Cell Immunology**, v.12, p.150-159, 1974.

DROGE, W. Free radicals in the physiological control of cell function. **Physiological Reviews**, v.82, p. 47-95, 2002.

DEL AGUILA, L.F.; KRISHNAN R.K.; ULBRECHT, J.S.; FARREL, P.A.; CORRELL, P.H.; LANG, C.H.; ZIERATH, J.R.; KIRWAN, J.P. Muscle damage impairs insulin stimulation of IRS-1, PI3-Kinase, and Akt kinase in human skeletal muscle. **American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**, v.279, n.1, p. E206-E212, 2000.

DESCHENES, M.R.; MARESCH, C.M.; ARMSTRONG L.E.; COVAULT, J.; KRAEMER, W.J.; CRIVELLO, J.F. Endurance and resistance exercise induce muscle fiber type specificity responses in androgen binding capacity. **Journal of Steroid Biochemical Molecular Biology**, v.50, p.175-179, 1994.

Dillard, C.J.; Litov, R.E.; Tappel, A.L. Effects exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. **Journal of Applied Physiology**, v.45, p. 927-932, 1978.

ESPAT, N.J.; COPELAND, E.M.; MOLDAWER, L.L. Tumour necrosis factor and cachexia: a current perspective. **Surgical Oncology**, v.3, p.255-262, 1994.

FIELDING, A.K.; AGER, S.; RUSSEL, S.J. **The future of haematology, molecular biology and gene therapy**. In: ABC of Clinical Haematology, edited by Drew Provan and Andrew Henson. BMJ Publishing Group, London, 1998.

GOLDSPINK, G. Mechanical signals, IGF-1 gene splicing, and muscle adaptation. **Physiology**, v.20, p.232-238, 2005.

GOODMAN, L.; STEIN, G.H. Basal and induced amounts of interleukin-6 mRNA decline progressively with age in human fibroblasts. **Journal of Biological Chemistry**, v. 269, p.19250-19255, 1994.

GUZEL, N.A.; HAZAR, S.; ERBAS, D. Effects of different exercise protocols on nitric oxide, lipid peroxidation and creatine kinase activity in sedentary males. **Journal of Sports Science and Medicine**, v. 6, p.417-422, 2007.

HADDAD, F.; ZALDIVAR, F.; COOPER, D.M.; ADAMS, G.R. IL-6 induced skeletal muscle atrophy. **Journal of Applied Physiology**, v.98, p. 911-917, 2005.

HALLIWELL, B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are now? **Journal of Neurochemistry**, v. 97, n.6, p. 1634-1658, 2006.

HALLIWELL, B.; CHIRICO, S.; Lipid peroxidation: its mechanism, measurement and significance. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 57, n.5, p. 715-724, 1993.

HASKELL, W. L.; LEE, I-M.; PATE, R. R.; POWELL, K. E.; BLAIR, S. N.; FRANKLIN, B. A.; MACERA, C.A.; HEATH, G.W.; THOMPSON, P.D.; BAUMAN, A. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Assotiation. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 39, n. 8, p. 1423-1434, 2007.

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

HUDSON, M.B.; HOSICK, P.A.; MCCAULLEY, G.O.; SHRIEBER, L.; WRIEDEN, J.; MCANULTY, S.R.; TRIPPLET, N.T.; MCBRIDE, J.M.; QUINDRY, J.C. The effect of resistance exercise on humoral markers of oxidative stress. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.40, n.3, p. 542-548, 2008.

JI, L.L. Antioxidants and oxidative stress in exercise. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 222, p. 283-292, 1999.

KIRWAN, J.P.; DEL AGUILA, L.F. Insulin signaling, exercise and cellular integrity. **Biochemical Society Transactions**, v.31, p. 1281-1285, 2003.

KOH, T.J.; PIZZA, FX. Do inflammatory cells influence skeletal muscle hypertrophy? **Frontiers in Bioscience**, v.1, p. 60-71, 2009.

KRAEMER, W, ADAMS, K.; CAFARELLI, E.; DUDLEY, G.A, DOOLY, C.; FEIGENBAUM, M.S.; FLECK, S.J.; FRANKLIN, B.; FRY, A.C.; HOFFMAN, J.R.; NEWTON, R.U.; POTTEIGER, J.; STONE, M.H.; RATAMESS, N.A.; TRIPPLET-MCBRIDE, T. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.34, n.2, p. 364-380, 2002.

KRAEMER, W.J.; RATAMESS, N.A. Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.36, n.4, p. 674-688, 2004.

LAPOINTE, B.M.; FREMON, L.P.; CÔTÉ, C.H. Adaptation to lengthening contractions is independent of voluntary muscle recruitment but relies on inflammation. **American Journal of Physiology Regulatory Integrative Comparative Physiology**, v.282, p. 323, 2002.

LASTAYO, P.; MCDONAGH, P.; LIPOVIC, D.; NAPOLES, P.; BARTHOLOMEW, A.; ESSER, K.; LINDSTEDT, S. Elderly patients and high force resistance exercise-a descriptive report: can an anabolic, muscle growth response occur without muscle damage or inflammation? **Journal of Geriatric Physical Therapy**, v.30, n.3, p.128-134, 2007.

LLOVERA, M.; GARCIA MARTINEZ, C.; LOPEZ-SORIANO, J.; CARBO, N.; AGELL, N.; LOPEZ SORIANO, F.J, et al. Role of TNF receptor 1 in protein turnover during cancer cachexia using gene knock-out mice. **Molecular Cellular Endocrinology**, v.142, n.1-2, p. 183-189, 1998.

LIU, Z.G.; HSU, H.; GOEDDEL, D.V.; KARIN, M. Dissection of TNF receptor effectors functions: JNK activation is not linked to apoptosis while NF-kB activation prevents cell death. **Cell**, v.87, p. 565-576, 1996.

MARGONIS, K.; FATOUROS, I.G.; JAMURTAS, A.Z.; NICOLAIDIS, M.G.; DOUROUDOS, I.; CHATZINIKOLAOU, A, MITRAKOU, G.; MASTORAKOS, G.; PAPASSOTIRIOU, I.; TAXILDARIS, K.; KOURETAS, D. Oxidative stress

biomarkers responses to physical overtraining: implications for diagnosis. **Free Radical Biology and Medicine**, v.43, n.6, p. 901-910, 2007.

MARINO, J.S.; TAUSCH, B.J.; DEARTH, C.L.; MANACCI, M.V.; McLOUGHLIN, T.J.; RAKYTA, S.J.; LINSNMAYER, M.P.; PIZZA, F.X. **American Journal of Physiology Cell Physiology**, v.295, p. C1026-C1036, 2008.

MEYER, R.A., TERJUNG, R. L. Differences in ammonia and adenylate metabolism in contracting fast and slow muscle. **American Journal of Physiology**, v.237, n.3, p. C111-C118, 1979.

MEYER, R.A., GILLOTEAUX, J., TERJUNG, R.L. Histochemical demonstration of differences in AMP deaminase activity in rat skeletal muscle-fibres. **Experientia**, v.36, n.6, p. 676-677, 1980.

NEMET, D.; HONG, S.; MILLS, P.J.; ZIEGLER, M.G.; HILL, M.; COOPER, D.M. Systemic v.s local cytokine and leukocyte responses to unilateral wrist flexion exercise. **Journal of Applied Physiology**, v.93, p. 546-554, 2002.

NGUYEN, H.X.; TIDBALL, J.G. Interactions between neutrophils and macrophages promote macrophage killing of muscle cells in vitro. **Journal of Physiology**, v. 547, p. 125-132, 2003.

NGUYEN, H.X; TIDBALL, J. Expression of a muscle-specific, nitric oxide synthase transgene prevents muscle membrane injury and reduces muscle inflammation during modified muscle use in mice. **Journal of Physiology**, v.550, n.2, p. 347-356, 2003.

PEREIRA, B. Exercício físico como pró-oxidante. **Revista Paulista de Educação Física**, v. 8, p. 77-89, 1994.

PEREIRA, B.; SOUZA JUNIOR, T.P. **Metabolismo Celular e Exercício Físico. Aspectos bioquímicos e nutricionais**. 2ª ed., São Paulo: Phorte, 2007.

PHILIPS, S.M. Short-term training: when do repeated bouts of resistance exercise become training? **Canadian Journal of Applied Physiology**, v.25, n.3, p. 185-193, 2000.

PLAYFAIR, J.H.L.; LYDYARD, P.M. **Medical Immunology**. 2nd. Ed. Churchill Livingstone Publ., Endinburgh, 2000.

PYNE, D.B. Regulation of neutrophil function during exercise. **Sports Medicine**, v.17, n.4, p. 245-258, 1994.

RADAK, Z.; CHUNG, H.Y.; KOLTAI, E.; TAYLOR, A.W.; GOTO, S. Exercise, oxidative stress and hormesis. **Ageing Research Review**, v.7, n.1, p. 34-42, 2008.

PRYOR, W.A.; HOUK, K.N.; FOOTE, C.S.; FUKUTO, J.M.; IGNARRO, L.J.; SQUADRITO, G.L.; DAVIES, K.J. Free radical biology and medicine: it's a gas, man! **American Journal of Physiology Regulatory Integrative Comparative Physiology**, v.291, p.491-511, 2006.

REID, M.B. Nitric oxide, reactive oxygen species, and skeletal muscle contraction. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.33, n.3, p. 371-376, 2001.

REID, M.B.; LI, Y.P. Cytokines and oxidative signaling in skeletal muscle. **Acta Physiologica Scandinavian**, v.171,p.225-232, 2001.

RIECHMAN, S.E.; BALASEKARAN, G.; ROTH, S.M.; FERREL, R.E. Association of IL-15 protein and IL-15 receptor genetic variation with resistance exercise training responses. **Journal of Applied Physiology**, v.97, p. 2214-2219, 2004.

RIETJENS, S.J.; BEELEN, M.; KOOPMAN, R.; VAN LOON, L.J.; BAST, A.; HAENEN, G.R. A single session of resistance exercise induces oxidative damage in untrained men. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.39, n.12, p. 2145-2151, 2007.

SCHEELE, C.; NIELSEN, S.; PEDERSEN, B.K. ROS and myokines promote muscle adaptation to exercise. **Trends Endocrinology Metabolism**, v.20, n.3, p. 95-99, 2009.

SERRANO, A.L.; BAEZA-RAJA, B.; PERDIGUERO, E.; JARDI, M.; MUNOZ-CANOVES, P. Interleukin -6 is an essential regulator of satellite cell -mediated skeletal muscle hypertrophy. **Cell Metabolism**, v.7, n.1, p.33-44, 2008.

SOUZA JUNIOR, T.P. **Treinamento de força e suplementação com creatina: a densidade da carga como estímulo otimizador nos ajustes morfológicos e funcionais** Tese (Doutorado em Ciências do Esporte). Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Educação Física, Campinas, 2005.

SOUZA JR, T.P.; PEREIRA, B. Creatina: auxílio ergogênico com potencial antioxidante? **Revista de Nutrição**, v.21, n.3, p. 349-353, 2008.

SPANGENBURGG, E.E.; LE ROITH, D.; WARD, C.W.; BODINE, S.C. A functional insulin-like growth factor receptor is not necessary for load-induced skeletal muscle hypertrophy. **Journal of Physiology**, v.586, p.283-291, 2008.

TAKEDA, K.; IWAMOTO, S.; SUGIMOTO, H.; TAKUMA, T.; KAWATANI, N.; NODA, M.; MASAKI, A.; MORISE, H.; ARIMURA, H.; KONNO, K. Identify of differentiation inducing factor and tumour necrosis factor. **Nature**, v. 323, p. 338-340, 1986.

TEDGUI, A.; MALLAT, Z. Cytokines and atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. **Physiological Reviews**, v. 86, p. 515-581, 2006.

TIDBALL, J.G. Inflammatory process in muscle injury and repair. **American Journal of Physiology Regulatory Integrative Comparative Physiology**, v.288, p. R345-R353, 2005.

TIDBALL, J.G.; WEHLING-HENRICKS, M. Macrophages promote muscle membrane repair and muscle fibre growth and regeneration during modified muscle loading in mice *in vivo*. **Journal of Physiology**, v.578, p.327-336, 2007.

TIIDUS, P.M. Radical species in inflammation and overtraining. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v.76, p. 533-538, 1998.

TODRYK, Roads that leads to tumour immunotherapy. **Mod Asp Immunobiology**, v.1, p.114-118, 2000.

TRENERRY, M.J.; CAREY, K.A.; WARD, A.C.; CAMERON-SMITH, D. STAT3 signaling is activated in human skeletal muscle following acute resistance exercise. **Journal of Applied Physiology**, v.102, p. 1483-1489, 2007.

VITELLO, L.; RADU, C.; MALERBA, A.; SEGAT, D.; CANTINI, M.; CARRARO, U.; DAVID BARONI, M. 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.

WINDER, W.W., TERJUNG, R.L., BALDWIN, K.M., HOLLOSZY, J. O. Effect of exercise on AMP deaminase and adenylosucquinase in rat skeletal muscle. **American Journal of Physiology**, v.227, n.6, p. 1411-1414, 1974.

YU, B.P. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. **Physiological Reviews**, v.74, p. 139-162, 1994.

Contatos dos Autores:

yamadaak@gmail.com

tacitojr@terra.com.br

benepe@usp.br

Recebido para publicação: 21/01/2009

1ª Revisão: 09/09/2009

2ª Revisão: 08/02/2010

APROVADO:08/03/2010