

LUCIANO ROGÉRIO GUIRALDELLI

VIAS DE SINALIZAÇÃO CELULAR ENVOLVIDAS NO TREINAMENTO DE FORÇA: UMA REVISÃO DA LITERATURA



**CURITIBA
2017**

LUCIANO ROGÉRIO GUIRALDELLI

VIAS DE SINALIZAÇÃO CELULAR ENVOLVIDAS NO TREINAMENTO DE FORÇA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito parcial para a conclusão do Curso de Especialização em Treinamento de Força e Hipertrofia, Setor de Ciências Biológicas, Departamento de Educação Física, Universidade Federal do Paraná. Orientador: Dr. Marcelo Kryczk

**CURITIBA
2017**

Dedico este trabalho a Deus (*Provérbios 3, 13-15*) por ter me dado forças em todos os momentos e minha grande incentivadora: “Minha, eterna e amada Mãe”.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ser meu grande alicerce...

Agradeço a minha querida mãe, Maria, que sempre confiou em mim e apoiou minha profissão.

Agradeço a meus amigos, que sempre estiveram presentes nos momentos difíceis e alegres.

Agradeço a todos os professores que contribuíram para minha formação, em especial ao professor MARCELO KRYCZYK, que me ajudou muito nestes anos de curso.

Agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíam para que eu concluísse o Curso de Especialização em Musculação e Treinamento de Força.

RESUMO

O processo de reconstrução de um músculo degradado depende de uma grande quantidade de reações químicas dinâmicas e responsivas a sinais extracelulares impostas pela atividade física, atividades neurais, hormonais, factores de crescimento e citocinas, o que ativa uma cascata de reações intracelulares responsáveis pelo processo de síntese proteica. A hipertrofia muscular se da por um balanço entre síntese e degradação proteica organizado por vias de sinalização celular. Muitos estudos atualmente são realizados com modelos animais transgênicos para melhor entendimento do funcionamento das vias que participam do processo catabólico e anabólico do músculo, porém não é bem claro a compreensão destes fenômenos. Este trabalho tem o objetivo de identificar algumas das principais vias de sinalização celular envolvidas no processo de hipertrofia muscular, para verificar algumas vias celulares como mTOR, Via Da Ampk/Akt, Hormonio Anabolico (Igf-1), Células Satélites, Fator de Indução de Proteólise (Pif), Interleucina -6 (Il-6), TNF- α e Miostatina, e de que maneira estas proteínas atuam em resposta a estímulos mecânicos no treinamento de força, como também a exercícios aeróbios, a fim de promover uma visão mais abrangente destes processo a partir da atividade física.

Palavras-chave: treinamento de força, hipertrofia, sinalização celular, anabolismo e catabolismo.

ABSTRACT

The process of rebuilding a degraded muscle depends on a large amount of dynamic and responsive chemical reactions to extracellular signals imposed by physical activity, neural activities, hormones, growth factors and cytokines, which activates a cascade of intracellular reactions responsible for the process. protein synthesis. The muscular hypertrophy is by a balance between synthesis and protein degradation organized by cellular signaling pathways. Many studies are currently performed with transgenic animal models to better understand the functioning of the pathways involved in the catabolic and anabolic processes of the muscle, but it is not very clear the understanding of these phenomena. This work aims to identify some of the main cell signaling pathways involved in the muscle hypertrophy process, to verify some cellular pathways such as mTOR, Via Da Ampk / Akt, Anabolic Hormone (Igf-1), Satellites, Induction Factor Proteolysis (Pif), Interleukin-6 (IL-6), TNF- α and myostatin, and how these proteins act in response to mechanical stimuli in strength training, as well as aerobic exercises, in order to promote a more of these processes from physical activity.

Keywords: strength training, hypertrophy, cell signaling, anabolism and catabolism.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
1.1. OBJETIVOS	9
2. METODOLOGIA	10
3. DESENVOLVIMENTO.....	11
3.1. EIXO mTOR	11
3.2. VIA DA AMPK/AKT	13
3.3. FATOR DE CRESCIMENTO (IGF-1).....	14
3.4. CÉLULAS SATÉLITES	15
3.5. FATOR DE INDUÇÃO DE PROTEOLISE (PIF)	17
3.6. INTERLEUCINA -6 (IL-6)-TNF.....	19
3.7. MIOSTATINA	20
4. CONCLUSÃO	23
REFERÊNCIAS	24

1 INTRODUÇÃO

O corpo humano é constituído por mais de 600 músculos do tipo estriado esquelético o que representa por volta de 40 a 50% da massa corporal total, este tecido junto com outros tecidos em humanos e animais como: ossos, tendões e ligamentos é um dos principais responsáveis pela produção de força e conseqüentemente pelo movimento (BAZGIR et al 2017; POPOV et al 2015; SILVENNOINEN et al 2015).

O músculo estriado esquelético é submetido a constantes alterações fisiológicas no decorrer da vida, influenciada por diferentes fatores extracelulares mediados pela idade, tipo de exercício físico, fatores neurais, hormônios, fatores de crescimento e citocinas, no entanto seu remodelamento através de recursos farmacológicos ainda é muito ínfimo, tornando assim o exercício físico seja ele de força ou resistência grandes contribuintes terapêuticos (PEREZ-SCHINDLER et al 2013).

O tecido muscular é composto por quatro principais tipos de fibras, tipo 1, 2A, 2D/X e 2B, que se caracterizam por suas propriedades contráteis e energéticas, sendo dependentes da isoforma de miosina de cadeia pesada (MHC) que predomina em cada tipo de fibra (D'ANTONA et al., 2006).

As inúmeras características e funções do músculo estriado esquelético são reguladas por distintas vias de sinalização celular que possibilitam a fibra muscular responder às alterações funcionais e metabólicas do organismo. O músculo estriado esquelético é conhecido pela sua grande capacidade adaptativa em diferentes estímulos fisiológicos e ambientais. Fundamental para a homeostasia bioenergética de repouso e do exercício, o músculo-esquelético é o principal tecido de transformação e armazenamento de energia, sendo responsável, principalmente, pela geração de força para fins de locomoção e ciclo respiratório (POPOV et al 2015).

Com o desenvolvimento das pesquisas no campo da biologia celular e molecular diferentes estudos procuram explicar as vias de sinalização intracelular responsáveis pela regulação da musculatura esquelética, bem como suas adaptações a diferentes tipos de treinamento físico (STEWART & RITTWEGGER, 2006; NADER, 2003).

O tecido muscular é um órgão com grande atividade metabólica e é muito estimulado quando exposto a diferentes tipos de atividade física e nutrição, estes

elementos contribuem para a hipertrofia que é conhecida como o aumento da secção transversa por ativação de vias celulares responsáveis por contribuir para síntese proteica (BAAR, 2006; SCHOENFELD, 2010).

O músculo esquelético se adapta facilmente em respostas a mudanças fisiológicas, a biossíntese decorrente ao aumento do tamanho muscular é um processo iniciado pela replicação, manutenção e rearranjos do DNA, passando pela síntese do RNA mensageiro chegando a formação de uma nova molécula de proteína, outros processos também influenciam a formação de novas moléculas de proteínas como a inibição de miostatina, ativação da via do eixo mTOR, AMPK, Akt e células satélites (STEWART & RITTWEGGER, 2006; NADER, 2003; NETO et al 2009).

Células satélites (CS) apresentam grande interesse de investigação para identificação das funções e reparação muscular devido sua capacidade de contribuir para a hipertrofia. Sua nomenclatura se dá pelo posicionamento organizado entre a lamina basal e a membrana plasmática. Esta fortemente ligada sobre o crescimento do recém nascido e a reparo do músculo esquelético (BAZGIR et al 2017). CS são conhecidas como células de memória muscular em seres vertebrados e são responsáveis por codificar, armazenar e recuperar informações (GUNDERSEN, 2016).

1.1. OBJETIVOS

Neste trabalho objectivamos a descrição das principais vias de sinalização celular envolvidas no processo de regulação da síntese de proteica ao longo do treinamento de hipertrofia muscular, o músculo quando exposto ao stress, sendo por alguma patologia ou no caso treinamento de resistência e até mesmo exercício de endurance sinalizam proteínas ligadas ao anabolismo e catabolismo sendo elas a via da mTOR, AMPK, Akt, IGF-1, PIF, IL-6, TNF, células satélites e miostatina.

2. METODOLOGIA

Utilizou-se como metodologia a revisão sistemática, que identifica, seleciona e avalia criticamente pesquisas consideradas relevantes que citam a influência da atividade física sobre vias de sinalização celular, para dar suporte teórico-prático para a classificação e análise da pesquisa bibliográfica. Esta revisão pode contribuir para a continuidade crítica de pesquisas relacionadas a atividades físicas e alterações bioquímicas.

Foi realizado uma revisão de artigos internacionais e uma dissertação de mestrado e uma tese de doutorado descrito nos últimos anos, os descritos utilizados na busca foram com base de dados: PubMed (www.pubmed.gov), Scielo (www.scielo.gov) e <https://scholar.google.com.br>, utilizou-se também alguns termos pré-estabelecidos para a localização do material: treinamento de força, hipertrofia, vias de sinalização celular, analogismo e catabolismo.

O presente estudo se dá através de uma pesquisa bibliográfica, descritiva e teórica, que identifica características de determinadas atividades, pode esclarecer também as relações entre os fenômenos mas não se propõe a esclarece-los (THOMAS et al 2012).

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. EIXO mTOR

A via de sinalização da mTOR dentro do sistema biológico é um importante regulador central do crescimento e sobrevivência celular, estimulada por sinais intracelulares e extracelulares, como, fatores de crescimento, nutrição, níveis de energia e estresse celular (VEZINA et al 1975). Diferentes estudos mostram que a mTOR pode ser ativada em diversos mecanismos celulares como por exemplo (*formação de tumor e angiogenese, resistência à insulina, adipogenese e ativação de linfócitos T*) (LAPLANTE & SABATINI, 2009; BACURAU, 2013).

Mecanismos sugeridos em modelos animais na ativação da proteica quinase por monofosfato de adenosina (AMPK) durante exercício de resistência pode afetar a hipertrofia muscular através da inibição da meta mecanicista do complexo de rapamicina 1 (*mTORC1*) (APRÓ et al 2013).

Todo processo que envolve a função celular biológica da quinase mTOR é conhecido devido ao uso de um potente agente antifúngico e imunossupressor, posteriormente usado como agente clínico chamado rapamicina, este agente além destas funções relacionadas ao sistema imune inibe a ação da mTOR que apresenta dois conjuntos distintos, mTORC1 e mTORC2, onde a mTORC1 apresenta maior resposta pela ação inibitória da rapamicina, portanto os efeitos reguladores da droga no desenvolvimento muscular são exercidos principalmente por este complexo (KIM et al., 2002; GUERTIN & SABATINI, 2007).

Quando entra na célula a rapamicina se acopla a uma proteína de ligação específica a FK506 de 12 kDa (FKBP12) interage com o domínio de ligação FKBP12-rapamicina (FRB) de mTOR, o que inibe as funções de mTORC1 (GUERTIN & SABATINI, 2007).

De forma curiosa a rapamicina (*macrólido bacteriano*) inibe diretamente a mTOR quando ligado ao raptor, o que bloqueia o seu aumento estimulado pelo exercício resistido à síntese proteica, no entanto não apresenta grandes efeitos na síntese proteica basal, a partir disso sugere-se que a síntese proteica basal e relacionada ao crescimento são controladas por diferentes mecanismos e que a mTOR é essencial para síntese proteica após exercício de resistência (BAAR, 2006).

O aumento da massa muscular induzida pelo exercício de resistência é facilitada por inúmeras vias de sinalização celular, onde os estímulos de mecanoestimulação são transduzidos de forma molecular para serem deslocados para alvos descendentes que alteram o equilíbrio de proteínas musculares para estimular a síntese de proteínas sob degradação, estas vias anabólicas primárias são identificadas como o alvo Akt / mamífero da rapamicina (*mTOR*), a proteína quinase ativada por mitógenos (*MAPK*) e as vias dependentes de cálcio (Ca^{2+}) (SCHOENFELD, 2010).

O cisalhamento induzido mecanicamente produz tanto pela geração de força quanto pelo estiramento, é considerado fundamental para o anabolismo a combinação desses estímulos parecem ter um efeito aditivo (GOLDSPINK, 2002). A sobrecarga mecânica aumenta a massa muscular enquanto a falta da mesma pode resultar em atrofia, este processo se apresenta largamente controlado pela taxa de síntese proteica durante o início da tradução (BAAR & ESSER, 1999; GOLDSPINK, 2002; SCHOENFELD, 2010).

Parece que a tensão associada ao treinamento resistido desequilibra a integridade do tecido muscular, o que ocasiona respostas moleculares e celulares transduzidas mecanicamente por miofibras e células satélites (SCHOENFELD, 2010). Acata-se que a sinalização ascendente ocorre através de uma cascata de eventos que incluem fatores de crescimento, citocinas, canais ativados por estiramento e complexo de aderência focal (SCHOENFELD, 2010; VISSING et al 2011).

A literatura sugere que este processo é justamente regulado através de via Akt/mTOR, que através da sua interação direta quer através da modulação da produção de ácido fosfatídico, neste pressuposto, no entanto, a literatura não fornece uma compressão muito clara de como esses processos são realmente realizados (SCHOENFELD, 2010).

Os achados na literatura apontam para uma ação muito clara das vias Akt/mTOR no processo de hipertrofia e que a inibição destas vias podem estar diretamente relacionadas a quadros de trofismo muscular, seja por falta de estímulos mecânicos ou até mesmo alguma patologia específica, no entanto é fundamental que se aprofunde mais pesquisas em seres humanos para um melhor entendimento do mecanismo destas vias junto ao treinamento resistido.

3.2 VIA DA AMPK/AKT

A síntese proteica é regulada por diversos níveis celulares e envolve uma grande quantidade de mecanismos intracelulares, entre eles pode-se citar a via de sinalização serina/treonina quinase- Akt, também conhecida como proteína quinase B - PKB, esta apresenta um papel chave no remodelamento celular (LAPLANTE & SABATINI, 2009; BACURAU, 2013). O grupo Akt é composto de 3 membros: Akt 1 (PKB- α), Akt2 (PKB- β) e Akt3 (PKB- γ), Estes compostos compartilham mais de 80% de homologia com as formas ativas de maneiras específicas nos tecidos, desta forma, Akt1 e Akt2 são de grande importância para o músculo-esquelético, cérebro, coração e pulmão e o composto Akt3 predominantemente no cérebro e testículo (BACURAU, 2013; COFFER & WOODGETT, 1991).

A ativação e fosforilação da Akt é resultante de vários estímulos, fatores de crescimento, citrinas e hormônios que são fosforilados pela 3 quinase (PI3K) o que indica uma função mitogênica da Akt na célula, através da ativação da mTORC1. (LAPLANTE & SABATINI, 2009). Muitas referências bibliográficas apontam que exercícios resistidos, tanto de forma aguda como crônica são capazes de acionar a Akt, no entanto quando observado exercícios de endurance não se pode afirmar o mesmo, o que a torna específica para o treinamento resistido (NADER, 2003; SCHOENFELD, 2010; VISSING et al 2011; BACURAU, 2013; GEHLERT et al 2014).

Alguns estudos tem evidenciado que exercícios de endurance pode contribuir positivamente para a fosforilação de proteínas quinases ativadas por AMP (AMPK), causando efeito imediato de fosforilação na TSC2 (*tuberina*), neste caso levando a inibição da mTOR, o que inibe a síntese proteica neste modelo de treinamento (POPOV et al 2015; BAAR, 2006; APRÓ et al 2013).

A Akt apresenta uma importante função no trofismo muscular, pois a mesma regula a transcrição genica até a inativação do FOXO (*Fatores de Transcrição da Forquilha- Forkhead transcription factors*), também chamado de FKHR, responsável pela transcrição de genes envolvidos do sistema proteolítico, coordenado pelo sistema ubiquitina-proteossoma (LAPLANTE & SABATINI, 2009; (GUERTIN & SABATINI, 2007).

A literatura expressa uma infinidade de esclarecimentos sobre os mecanismos envolvidos nos processos na síntese proteica em função ao treinamento físico, a Akt sinaliza vias anabólicas como catabólicas, sendo uma proteína alvo no âmbito

terapêutico e o entendimento claro deste mecanismo tanto pode contribuir para a importância do treinamento físico, como também, futuras intervenções farmacológicas, rendimento esportivo, reabilitações e envelhecimento.

3.3. FATOR DE CRESCIMENTO (IGF-1)

O IGF-1 é um hormônio com fatores de crescimento muito semelhante ao da insulina, este se localiza no meio extra celular originado de fontes autócrinas e/ou parácrinas e quando estimulado se direciona ao receptor específico de membrana exercendo uma importante função anabólica e anticatabólica no meio intracelular na célula muscular (STEWART & RITTWEGGER, 2006; PATRELLA et al 2008).

Quando ligado ao seu receptor o IGF-1 ativa várias quinases, incluindo a quinase serina/treonina chamada Akt, onde seus alvos tais como a *mechanistic target of rapamycin (mTOR)* e P70 ribossomal S6 kinase (*P70S6K*), proteínas envolvidas no início da tradução e síntese de proteínas (PATRELLA et al 2008; PSILANDER et al 2003), por outro lado sua ação inibitória sobre fator de transcrição forkhead box o FOXO diminui a expressão que estão envolvidas no catabolismo (*atrogen-1 e Murf1*) (ROMMEL et al 2001; LAPLANTE & SABATINI, 2009).

É observado em modelos animais com atrofia muscular uma redução de concentrações de IGF-1 circulante quanto na sua concentração intra muscular, no entanto, uma vez quando este peptídeo apresenta-se em maior concentração, potencializa processos hipertróficos em animais com insuficiência cardíaca (HAMBRECHT et al., 2002).

Conhecido pela ciência o exercício físico regular aumenta as concentrações locais de IGF-1, pois, estímulos mecânicos, provenientes dos exercícios físicos estimulam a cascata de sinalização da via IGF-1/Akt/mTOR sinalizada pelo IGF-1 um potente agente trófico para o músculo esquelético (BACURAU, 2013). Uma ativação sequencial ordenada se pela PI3K, PDK1 e 2 (*quinase dependente de fosfoinosídeos-1 e 2*) e Akt, na sequência a Akt promove ativação de duas vias independentes como mTOR (*mammalian target of rapamycin*) e GSK-3 β (*glicogênio sintase quinase-3 β*), direcionadas para a hipertrofia (FERNANDES, 2008; PSILANDER et al 2003).

O IGF-1 é um hormônio anabólico, que apresenta claras relações com o processo de hipertrofia muscular, com efeitos mitogênicos e anabólicos observados

no tecido muscular (SCHOENFELD, 2013) . Apesar do seu papel anabólico em condições fisiológicas normais, esses efeitos sobre o músculos estriado esquelético, são pensados para ter uma resposta aumentada através de estímulos mecânicos, alguns autores reconhecem que o IGF-1 pode ser o principal mediador extracelular para hipertrofia e evidências ainda sugerem este hormônio como um agente da hipertrofia compensatória (SCHOENFELD, 2012).

A elevação aguda de hormônios endógenos (fatores de crescimento, GH, testosterona, insulina, fator de crescimento IGF-1, são sugeridos para contribuir mudanças no tamanho da secção transversa e da força quando estimulados pelo treinamento de resistência, essas alterações hormonais tem sido sugeridas no decorrer de décadas desde que adaptações são observadas, sendo assim a sob estímulos do treinamento de força sugere que respostas hormonais pode ter grande influência para a manutenção de tecido muscular e recuperação de doenças atroficas (WEST & PHILLIPS, 2012).

As diferentes respostas, pós-exercício ativação da testosterona livre e IGF-1, não mostra uma associação com aumentos de adaptação associado ao treinamento de resistência, enquanto que o GH e cortisol estão positivamente correlacionados com mudanças na área de secção transversa, a associação é relativamente fraca e a relevância para hipertrofia não é sólida devido a evidências de que GH não é anabólico ao tecido contrátil e o cortisol catabólico por natureza, esses hormônios são elevados depois de sessões de treinamento para induzir a hipertrofia (WEST & PHILLIPS, 2012).

Para se esclarecer todas as ligações entre varias cascatas hormonais decorrentes a estímulos mecânicos, sugere-se que se esclareça mais detalhadamente, no entanto é claro para literatura que muitos elementos participam tanto do catabolismo como do anabolismo.

3.4 CÉLULAS SATÉLITES

As células satélites participam no processo de reparo muscular decorrente aos danos nas fibras musculares, ocasionados pelo exercício físico principalmente por aqueles executados contra alta sobrecarga ou resistência (SCHOENFELD, 2012). No músculo esquelético de um adulto as células satélites são mitoticamente quiescentes,

no entanto podem ativar e proliferar em resposta a estímulos que incluem sobrecarga mecânica, atividade física e traumas (FERNANDES, 2008;SCHOENFELD, 2012).

Células satélites permanecem em repouso até que o músculo seja submetido à algum tipo de estímulo mecânico, quando ativadas geram células específicas chamadas (*mioblastos*) que se proliferam e, em última análise se fundem às células existentes, fornecendo agentes necessários para o reparo e conseqüentemente ao aumento do tecido novo (SCHOENFELD, 2012). Este fenômeno pode envolver a co-expressão de alguns factores reguladores *miogénicos* tais como *Myf5*, *MyoD*, *myogenin* e *MRF4*, que se ligam a elementos de *ADN* específicos da sequência presentes no promotor de genes musculares, auxiliando no processo hipertrófico (PATRELLA et al 2008; SCHOENFELD, 2013).

Histologicamente as células satélites são caracterizadas por células pequenas, mononucleadas e localizam-se entre a lamina basal do músculo e o sarcolema, são denominadas satélites, por sua posição adjacente a miofibra adulta. Como a célula satélite é constituída de um núcleo extra, estimulam um processo de reparação rápido, para que assim se evite a morte celular, no qual pode-se aumentar o catabolismo proteico, déficit funcional de genes requeridos na síntese proteica (FERNANDES, 2008; PATRELLA et al 2008).

A memória muscular é um processo onde informações são codificadas, armazenadas e recuperadas. Na visão moderna sugere que este fenômeno ocorre somente no cérebro. A sugestão para que o músculo uma vez atrofiado e depois retorne ao seu tamanho normal de forma relativamente rápida, uma vez que este apresenta uma maior quantia de mionúcleos (GUNDERSEN, 2016). Segundo a literatura as fibras anteriormente não treinadas recrutaram mionúcleos de células satélites ativadas antes do crescimento hipertrófico, mesmo sob um atrofia grave o maior número de mionúcleos é retido, estas estruturas parecem estar protegidas contra atrofia muscular (GUNDERSEN, 2016; FERNANDES, 2008;).

Células satélites induzem a proliferação e diferenciação celular, fornecendo núcleos extras para o crescimento, conseqüentemente o reparo da fibra (FERNANDES, 2008). No século XV sugeriu-se que o núcleo apenas contribuía para o volume citoplasmático, no entanto mais recentemente argumentos afirmam que cada núcleo tem certo domínio o que foi demonstrado *in vitro* e *in vivo* cada núcleo é rodeado de uma maquinaria sintética que parece ser localizada (GUNDERSEN, 2016).

A partir da fusão miogênica, novos mioblastos aumentam em tamanho e acionam o mionúcleo para a periferia da fibra muscular, desta forma o músculo regenerado é morfológica e funcionalmente diferente do músculo sadio. Células miogênicas envolvidas no processo de diferenciação e proliferação são uma das principais responsáveis na regeneração do músculo estriado, no processo de hipertrofia muscular (SCHOENFELD, 2012; SCHOENFELD, 2013).

3.5. FATOR DE INDUÇÃO DE PROTEOLISE (PIF)

O músculo esquelético é degradado por uma indução da via proteolítica ubiquitina-proteasoma, conhecida também com fator de indução proteolítica (PIF), sendo considerado um dos principais mecanismos da degradação proteica. (GOMES-MARCONDES et al 2002; GOMES, 2013). Estudos mostram que a PIF inibe a síntese de proteínas e induz a degradação muscular através de um único fenômeno: ativação da quinase dependente do RNA (PKR) (ELEY & TISDALE, 2007).

O PIF diminui o β citosólico e o aumento da ligação do NF- κ B ao seu receptor nuclear, este fenômeno aumenta a atividade de vias proteolíticas. Quando alterada estes inibidores acentua os inibidos PKC. Sendo assim a PKC esta ativa na fosforilação e na degradação do β , induzida pelo PIF, essencial para liberação do NF- κ B no complexo citosólico inativo (SMITH et al 2004). Vias que envolvem o NF- κ B são acionadas por uma grande sequência de estímulos extracelulares, conduzindo à fosforilação e à consequentemente degradação de proteínas inibitórias, exemplo: β (NUNES & FERNANDES, 2008; SMITH et al 2004).

Além da PIF contribuir para o catabolismo proteico, algumas doenças são paralelas a sua função como por exemplo o câncer que se expressa por caquexia, que resulta por sua vez em diminuição de força física, imobilidade e, eventualmente morte por disfunção respiratória (SMITH et al 2004; WHITEHOUSE & TISDALE, 2004). Apenas a suplementação alimentar, não é capaz de suprir o processo de anabolismo/catabolismo, sugerindo que este equilíbrio é prejudicado justamente porque reservas proteicas viscerais são preservadas e podem até aumentar. (SMITH et al 2004).

A geração tumoral pela PIF talvez seja o grande responsável por grande perda de tecido muscular na caquexia do câncer, o fator indutor de proteólise, é produzido

por indutores de caquexia e quando administrados em modelos animais induz perda significativa da massa muscular, enquanto a proteica visceral é mantida aumentada (SMITH et al 2004). A cachexia por exemplo, é uma síndrome caracteriza pela perda de peso, anorexia, fraqueza e astenia, vista em ate 80% de pacientes com câncer, logo em animais como ratos a PIF causa atrofia e pode ser vista na urina destes animais, porém em seres humanos a PIF não é correlacionada com a perda de peso, o que sugere mais estudos a respeito (MANZANO et al 2001).

A literatura mostra uma relação entre treinamento resistido em pacientes portadores de câncer, este tipo de treinamento mostra que em indivíduos com câncer diminuem o nível de fadiga melhoram aspectos relacionados a qualidade de vida, mas sem algum tipo de alteração na composição corporal, mas talvez o pouco tempo de aderência ao treinamento resistido, métodos rudimentares e a dificuldade de manipular a amostra seja responsáveis por não promover alteração em tecido muscular e adiposo (KUCZERA, 2007).

Uma diminuição da resistência muscular pode ser observada em 2 semanas de inatividade física e redução de 60% de ações enzimáticas oxidativas dentro de 3 meses de inatividade, no entanto doenças crônicas podem apresentar perdas similares, portanto o exercício vem sendo utilizado como tratamento terapêutico de varias condições patológicas (SCHNEIDER et al 2007). A literatura tem mostrado os benefícios de exercícios aeróbios combinados com treinamento de peso para tratamento de câncer, mostrando que estas intervenções podem contribuir para melhorias de capacidade funcional e diminuição de fadiga comparadas a outros tipos de terapias (VISOVSKY, 2006).

A falta de randomização e a desigualdade de grupos sugere que os exercícios devem ser implementados com cautela, no entanto mesmo diante de tais limitações parece que o exercício resistido como tratamento não farmacológico pode ter efeitos benéficos significativos em pacientes com câncer, onde muitos problemas associados a toxicidade do câncer podem ser tratados e adaptações induzidas por exercício podem acentuar a sobrevivência a longo prazo e melhorar a qualidade de vida de sobreviventes de câncer.(SCHNEIDER et al 2007).

3.6 INTERLEUCINA -6 (IL-6)-TNF

Nas últimas décadas o músculo esquelético vem sendo diretamente indetificado como um órgão secretor, a literatura tem sugerido que citocinas e outros peptonídeos são produzidos, expressados e liberados da fibra muscular e exercem função autócrina, parácrina, ou endócrina podendo ser classificados de miocinas (PEDERSEN et al 2012).

Uma citocina importante liberada na corrente sanguínea durante a contração muscular é a IL-6, que dependendo da duração do exercício e da quantidade de massa muscular envolvidos aumentam exponencialmente sua concentração, onde os níveis plasmáticos chegam até 100 vezes mais em resposta ao exercício, embora aumentos menos dramáticos são mais frequentes (PEDERSEN et al 2012).

A concertação de IL-6 em algumas situações como a obesidade e também a TNF, são encontradas bastante elevadas, mesmo sem atividade física, uma vez que grandes quantidades de gordura corporal aumentam a concentração plasmática de citocinas. Inflamações crônicas, associados a doenças que modificam a concentração de citocinas plasmática como elevadas concentrações de plasmogênio inibidor-1, proteína C reativa, a interleucina (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (*TNF- α*), considerados bio-marcadores pró-inflamatórios, isto reduz a concentração de citrinas antiinflamatórias, como, adiponectina e IL-10 (NETO et al, 2016).

IL-6 é uma citocina que esta frequentemente associada com fator, inibidor de leucemia (*LIF*), macrófagos perto da miofibrila danificam e secretas um fator desconhecido, possivelmente factor de crescimento de hepatócitos (*HGF*) o que atrai células satélites e estimula a liberar IL-6 in vitro. Quando liberada a IL-6 sincroniza outras células satélites e induz a apoptose celular de neutrófilos e macrófagos, localizados no local do trauma (PEDERSEN et al 2012).

Na fase de reparação do tecido muscular a IL-6 é um fator determinante na resolução inflamatória, parece que a IL-6 atua como sinalizador para promover proliferação e fusão celular de células satélites e como regulador de fator inflamatório a induzir apoptose de macrófagos infiltrantes e neutrófilos no músculo de regeneração (VIERCK et al 2000).

A IL-6 provavelmente também medeia alguns dos efeitos anti-inflamatórios e imunorreguladores do exercício, ela inibe a produção de *TNF- α* induzida por

lipopolissacarídeos em monócitos humanos, os níveis de TNF- α são marcadamente elevados em modelos animais (*ratos*) quando tratados com anticorpo anti-IL-6, o que sugere que a IL-6 circulante está envolvida na regulação dos níveis de TNF- α , além disso a IL-6 recombinante no corpo humano com o exercício inibem o aumento induzido por endotoxina nos níveis circulantes de TNF- α em indivíduos saudáveis (PEDERSEN et al 2012).

Outro fator inflamatório conhecido pela ciência é a TNF- α aumentado no soro após exercício extenuante, porém este aumento é bem menor quando comparado aos aumentos de IL-6, IL-10 e IL-1ra, isso já foi demonstrado que o músculo é capaz de expressar estas proteínas em um processo adquirido pelo exercício de resistência (NETO et al 2009).

Muitos estudos tem mostrado uma relação na diminuição do músculo esquelético com o aumento da concentração da TNF- α como um importante função na patogênese de degradação proteica, com administração aguda aumentando a perda grave de músculo de ratos e quando cronicamente administrada promove uma perda profunda do músculo esquelético (STEWART & RITTWEGGER, 2006; MOLDAWER, 1992). A diminuição de anticorpos ant-TNF administrados em ratos portadores de tumores, reduz a perda de proteínas e gorduras e também o retardo do crescimento tumoral prevenindo citocinas induzidas por TNF- α que ativa uma cascata hormonal (glucagon, cortisol, interleucinas-1 e -6 (*IL-1 e -6*) que são observadas em processos inflamatórios (MOLDAWER, 1992).

Apesar da IL-6 apresentar um papel antiinflamatório dentro de uma casca de sinalização celular, a sua relação como fatores inflamatório também é muito evidente, principalmente quando se associa sua menor concentração com o aumento da TNF- α que por sua vez esta diretamente relacionada a fatores inflamatórios que levam ao catabolismo do tecido muscular, aumento e proliferação de células tumorais e com o envelhecimento sua concentração também pode se apresentar alterada (STEWART & RITTWEGGER, 2006).

3.7 MIOSTATINA

O envelhecimento pode ser relacionado com a diminuição da massa muscular, força, potência podendo classificar esse estado de sarcopenia, sendo assim esses fenômeno em idosos contribui para incapacidade funcional, aumento das quedas e

diminuição das tarefas diárias (STEWART & RITTWEGER, 2006; HULMI et al 2006). Exercícios de resistência (ER) são conhecidos por contribuir positivamente para a manutenção da massa muscular, uma hipótese para isso é que o ER estimulam a hipertrofia, envolvido com genes da via da miostatina (HULMI et al 2006).

A miostatina conhecida como fator de crescimento/ fator de diferenciação 8 (*gdf8*) foi o primeiro fator muscular separado a preencher os critérios da miocina, esta proteína é secretada na circulação (STEWART & RITTWEGER, 2006; PEDERSEN et al 2012). A miostatina é um membro altamente conservado da família TGF- β , e a inativação do gene da miostatina (*knockout*) resulta em hipertrofia extensa do músculo esquelético em ratos, bovinos e humanos. Esta miocina também está envolvida na manutenção da homeostase metabólica e na modulação do tecido adiposo. A remoção de miostatina em ratos estimula hipertrofia significativa do músculo esquelético e consequentemente modulação da função de massa do tecido adiposo (PEDERSEN et al 2012; STEWART & RITTWEGER, 2006; AVIN et al 2016).

A miostatina é manifestada nas células satélites (CS) e mioblastos, sendo um grande fator inibitório da hipertrofia muscular. Esta proteína elimina diferenciação miogênica (*MyoD*) e aumenta a capacidade de auto-renovação de CS mantendo assim CS em estado de repouso. O fato da miostatina induzir a hipertrofia muscular, esta ação parece ser independente de CS (BAZGIR et al 2017).

Em seres humanos e ratos, exercícios aeróbios e de força diminuem a expressão de miostatina, no entanto a inativação da miostatina parece potencializar os efeitos do treinamento de força sobre o metabolismo (HITTEL et al 2009; PEDERSEN et al 2012). Algumas linhas de pesquisa sugerem que a obesidade está associada ao aumento da expressão de miostatina, esta proteína, está mais expressa no sangue e no músculo em obesos; consequentemente mulheres obesas apresentam secreção de miostatina de miotubos derivados de mioblastos isolados de amostras de biópsia muscular quando comparadas à mulheres mais magras (HITTEL et al 2009).

Exercícios de resistência diminuem a expressão gênica da miostatina, conhecida como resposta de expressão genica (PGC-1 α) é um inibidor de crescimento muscular, porém exercícios de endurance não apresenta qualquer efeito sobre a miostatina. A baixa concentração de miostatina após o exercício de resistência pode ser uma resposta da indução a hipertrofia, mas a sua importância para resposta

hipertrofica em seres humanos necessita de mais evidências experimentais (Silvennoinen et al 2015).

Esta via sugere um importante papel inibitório para hipertrofia induzida pelo treinamento de força e não é muito claro para exercícios de endurance, sendo utilizada como regulador negativo da hipertrofia, entretanto ainda não se mostra bem clara sua contribuição para hipertrofia em seres humanos induzida para exercícios de resistência como endurance.

4. CONCLUSÃO

Observou-se neste estudo que o tecido muscular é um órgão com grande atividade metabólica, estas ações são muito importantes para a manutenção da massa muscular e para o desenvolvimento da mesma, além disso apresenta também forte ligação com outros tecidos do corpo humano, como por exemplo, tecido adiposo, músculo cardíaco etc., estas atividades são importantes para o crescimento, entendimento de doenças e até mesmo o processo de o envelhecimento.

Atividade física é um importante elemento para a manutenção do músculo esquelético, no entanto ela também pode contribuir para o processo de anabolismo tanto em jovens como e adultos e também auxilia de forma profilática eventos como atrofismo muscular em indivíduos doentes. Desta forma o entendimento de vias de sinalização celular como por exemplo, mTOR, Via Da Ampk/Akt, Hormonio Anabolico (Igf-1), Células Satélites, Fator De Indução De Proteolise (Pif), Interleucina -6 (Il-6)-Tnf E Miostatina, se torna de fundamental importância para a performance em atividades físicas, como em eventos patológicos.

O treinamento resistido, como o treinamento aeróbio atuam de alguma forma sobre estas vias de sinalização ativando ou inibindo alguma proteína, enzima, aminoácido envolvidos tanto no catabolismo, como no anabolismo proteico. Muitos estudos utilizam modelos animais para que se realize pesquisas, muitas vezes ratos, pois, a fácil manipulação, controle da amostra contribui para dados sólidos destes experimentos.

Apesar da grande validade entre a comunidade científica sobre estes experimentos com animais, sugere-se que mais estudos sejam realizados em seres humanos em diferentes faixas etárias e até mesmo doenças, assim se poderá confirmar os resultados encontrados em experimentos laboratoriais o que vai caracterizar melhor a influência da atividade física, sendo elas o treinamento de força como os exercícios aeróbios sobre as vias metabólicas citadas neste trabalho.

REFERÊNCIAS

- APRÓ, W.; WANG, L.; PONTÉN, M.; BLOMSTRAND, E.; SAHLIN, K. Resistance exercise induced mTORC1 signaling is not impaired by subsequent endurance exercise in human skeletal muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 305: E22–E32, 2013.
- AVIN, K. G.; CHEN, N. X.; ORGAN, J. M.; KALISHA, C. Z.; NEILL, O.; CONWAY, R. G.; KONRAD, R. J.; BACALLAO, R. L.; ALLEN, M. R.; MOE, S. M. Skeletal muscle regeneration and oxidative stress are altered in chronic kidney disease. **Journal plos one**, 2016
- BAAR, K AND ESSER, KA. Phosphorylation of p70. S6k correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. **Am J Physiol** 276: C120–C127, 1999.
- BAAR, K. Training for endurance and strength: Lessons from cell signaling. **Official Journal of the American College of Sports Medicine**, 2006.
- BACURAU, A.V.N. Contribuição da via de sinalização IGF-I/Akt/mTOR na atrofia muscular desencadeada pela insuficiência cardíaca: influência do treinamento físico aeróbico. 122 f. Tese (Doutorado) – **Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo**, São Paulo, 2013.
- BAZGIR, B.; FATHI, R.; VALOJERDI, M, R.; MOZDZIAK, P.; ASGARI, A. Satellite cells contribution to exercise mediated muscle H pertroph and repair. **Cell Journal**, Vol 18, no 4, 2017.
- COFFER, P.J. & WOODGETT, J.R. Molecular cloning and characterization of a novel putative protein-serine kinase related to the cAMP-dependent and protein kinase C families. **Eur. J. Biochem.**, v. 201, 475-481, 1991.
- D'ANTONA, G.; LANFRANCONI, F.; PELLEGRINO, A.; BROCCA, L.; ADAMI, R.; ROSSI, R.; MORO, G.; MIOTTI, D.; CANEPARI, M.; BOTTINELLI, R. Skeletal muscle hypertrophy and structure and function of skeletal muscle fibers in male body builders. **The Journal of Physiology**, v. 570, 611-627, 2006
- HELEN L. ELEY, H. L.; TISDALE, M. J.; Skeletal muscle atrophy, a link between depression of protein synthesis and increase in degradation. **The Journal Of Biological Chemistry** vol.282, no.10, pp.7087–7097, march 9, 2007.
- FERNANDES, T.; SOCI, U. P. R.; ALVES, C. R.; CARMO, E. C.; BARROS, J. G.; OLIVEIRA, E. M. Determinantes moleculares da hipertrofia do músculo esquelético mediados pelo treinamento físico: estudo de vias de sinalização. **Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte**, Vol 7 (1): 169-188, 2008.
- GEHLERT, S.; SUHR, F.; GUTSCHE, K.; WILLKOMM, L.; KERN, J.; JACKO, D.; KNICKER, A.; SCHIFFER, T.; WACKERHAGE, H.; BLOCH, W. High force development augments skeletal muscle signalling in resistance exercise modes equalized for time under tension. **Eur J Physiol**, 2014.

GUERTIN, D. A.; SABATINI, D. M.. Defining the Role of mTOR in Cancer. **Cancer Cell** 12, 9-22, 2007.

GUNDERSEM, K. Muscle memory and a new cellular model for muscle atrophy and hypertrophy. **Journal of Experimental Biology**, 219, 235-242, 2016.

GOLDSPINK, G. Gene expression in skeletal muscle. **Biochem Soc Trans** 30: 285–290, 2002.

GOMES, R. T. M. Efeitos do treinamento de salto associado à suplementação com óleo de peixe sobre o crescimento tumoral, caquexia e vias de sinalização celular em ratos portadores do tumor de walker 256. **Dissertação de Mestrado**, UFPR, Paraná, 2013.

GOMES-MARCONDES, M.C., SMITH, H.J., COOPER, J.C., TISDALE, M.J. Development of an in-vitro model system to investigate the mechanism of muscle protein catabolism induced by proteolysis inducing factor. **Br J Cancer** 86: 1628- 33, 2002.

HAMBRECHT, R., SCHULZE, P. C., GIELEN, S., LINKE, A., MOBIUS-WINKLER, S., YU, J., KRATZSCH, J. J., BALDAUF, G., BUSSE, M. W., SCHUBERT, A., ADAMS, V. e SCHULER, G. Reduction of insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of noncachectic patients with chronic heart failure. **Journal of the American College of Cardiology** 39(7): 1175- 1181. 2002

HITTEL, D. S.; BERGGREN, J. R.; SHEARER, J.; BOYLE, K.; HOUMARD, J. A. Increased secretion and expression of myostatin in skeletal muscle from extremely obese women. **Diabetes**, Vol. 58, January, 2009.

HULMI, J. J.; AHTIAINEN, J. P.; KAASALAINEN, T.; NEN, E. P. L.; KKINEN, K. H.; ALEN, M.; NNE, H. S.; KOVANEN, V.; ANTTI A. MERO, A. A. Postexercise Myostatin and Activin IIb mRNA Levels: Effects of Strength Training. **Official Journal of the American College of Sports Medicine**, 2006.

INOKI, K., LI, Y., XU, T. e GUAN, K. L. Rheb GTPase is a direct target of TSC2 GAP activity and regulates mTOR signaling. **Genes Dev** 17(15): 1829- 1834. 2003.

INOKI, K., ZHU, T. e GUAN, K. L. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. **Cell** 115(5): 577-590. 2003.

KIM, D. H., SARBASSOV, D. D., ALI, S. M., KING, J. E., LATEK, R. R., ERDJUMENT-BROMAGE, H., TEMPST, P. e SABATINI, D. M. mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery. **Cell** 110(2): 163-175. 2002.

KUCZERA, D. Suplementação o crônica da dieta com β -hidroxi β - metilbutirato (hmb) e treinamento contra-resistido reduzem a taxa de crescimento do tumor de walker 256. **Tese de Mestrado**. Universidade Federal do Paraná, 2007.

LAPLANTE, M.; DAVID M. SABATINI, D. M. mTOR signaling at a glance. **Journal of Cell Science** 122, 3589-3594, 2009.

MANZANO, C. R.; BHARGAVA, P.; DUARTE, T. A.; MARSHALL, J.; BHARGAVA, P.; WAINER, I.W. Proteolysis-inducing factor is expressed in tumours of patients with gastrointestinal cancers and correlates with weight loss. **British Journal of Cancer** 84(12), 1599–1601, 2001.

MOLDAWER, L.L.; ROGY, M. A.; LOWRY, S. F.; The role of cytokines in cancer cachexia. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**; 16(Suppl.6):43S-49S, 1992.

NADER, G.A. & ESSER, K.A. Intracellular signaling specificity in skeletal muscle in response to different modes of exercise. **J. Appl. Physiol**, v. 90, 1936-1942. 2001.

NETO, J. C.; LIRA, F. S.; OYAMA, L. M.; ZANCHI, N. E.; YAMASHITA, A. S.; BATISTA, M. L. JR.; NASCIMENTO, C. M. O.; SEELAENDER, M. Exhaustive exercise causes an anti-inflammatory effect in skeletal muscle and a pro-inflammatory effect in adipose tissue in rats. **Eur J Appl Physiol**, 106:697–704, 2009.

NETO, J. G.; ANTUNES, B. M.M.; CAMPOS, E. Z.; RODRIGUES, J.; FERRARI, G.D.; NETO, J.C.R.; BUENO, C. R. JR; LIRA, F. S. Impact of long-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training on subclinical inflammation in overweight/obese adults. **Journal of Exercise Rehabilitation**;12(6): 575-580, 2016.

NUNES, E. A.; FERNANDES, L. C. Atualizações sobre β -hidroxi- β -metilbutirato: suplementação e efeitos sobre o catabolismo de proteínas. **Rev. Nutr., Campinas**, 21(2):243-251, mar./abr., 2008.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. **Nature. Rev. Endocrinol**, 2012.

PETRELLA, J. K., KIM, J.-S., MAYHEW, D. L., CROSS, J. M. AND BAMMAN, M. M.. Potent myofiber hypertrophy during resistance training in humans is associated with satellite cell-mediated myonuclear addition: a cluster analysis. **J. Appl. Physiol**. 104, 1736-1742, 2008.

PÉREZ-SCHINDLER, J.; SUMMERMATTER, S.; SANTOS, G.; ZORZATO, F.; HANDSCHIN, C. The transcriptional coactivator PGC-1 α is dispensable for chronic overload-induced skeletal muscle for chronic overload-induced skeletal muscle. **PNAS** vol. 110, 20314–20319, 2013.

POPOV, D. V.; LYSENKO, E. A.; KUZMIN I. V.; VINOGRADOVA, O. L.; GRIGORIEV A. I. Regulation of PGC-1 α isoform expression in skeletal muscles. **Acta Nature** Vol. 7 No 1 (24) 2015.

PSILANDER, N.; DAMSGAARD, R.; PILEGAARD, H. Resistance exercise alters MRF and IGF-I mRNA content in human skeletal muscle. **J Appl Physiol** 95: 1038–1044, 2003.

ROMMEL, C.; BODINE, S. C.; CLARKE, B. A.; ROSSMAN, R.; NUNEZ, L.; STITT, T. N.; YANCOPOULOS, G. D.; GLASS, D. J. Mediation of IGF-1-induced skeletal myotube hypertrophy by PI(3)K/Akt/mTOR and PI(3)K/Akt/GSK3 pathways. **Nature Cell Biology** vol 3 november, 2001.

SMITH HJ, WYKE SM, TISDALE MJ. Role of Protein Kinase C and NF- κ B in proteolysis inducing factor induced proteasome expression in C2C12 myotubes. **Br J Cancer.**; 90(9):1850-7, 2004.

SCHNEIDER, C. M.; HSIEH, C. C.; SPROD, L. K.; CARTER, S. D.; HAYWARD, R. Cancer treatment-induced alterations in muscular fitness and quality of life: the role of exercise training. **Annals of Oncology** 18: 1957–1962, 2007.

SCHOENFELD, B. J. The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training. **Journal of Strength and Conditioning Research**, Vol. 24, NUMBER 10, 2010.

SCHOENFELD, B. J. Does exercise-induced muscle damage play a role in skeletal muscle hypertrophy? **Journal of Strength and Conditioning Research**, Vol. 26, NUMBER 5, 2012.

SCHOENFELD, B. J. Potential mechanisms for a role of metabolic stress in hypertrophic adaptations to resistance training, **Sports Med**, 2013.

SILVENNOINEN, M.; AHTIAINEN, J. P.; HULMI, J. J.; PEKKALA, S.; TAIPALE, R. S.; NINDL, B. C.; LAINE, T.; HAKKINEN, K.; SELANNE, H.; KYROLAINEN, H.; KAINULAINEN, H. PGC - 1 isoforms and their target genes are expressed differently in human skeletal muscle following resistance and endurance exercise. **Physiol Rep**, 3 (10), 2015.

STEWART, C.E. & RITTWEGER, J. Adaptive processes in skeletal muscle: molecular regulators and genetic influences. **Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions**, v. 6, 73-86, 2006.

THOMAZ, J. R.; NELSON, J. K.; SILVERMAN, S. J. Métodos de pesquisa em atividade física. **Ed Artimed**, Porto Alegre, 6^o edição, 2012.

VIERCK, J.; REILLY, B. O.; HOSSNER, H.; ANTONIO, J.; BYRNE, K.; BUCCI, L.; MICHAEL DODSON, M. Satellite cell regulation following myotrauma caused by resistance exercise. **Cell Biology International**, Vol. 24, No. 5, 263–272, 2000.

VISSING, K.; MCGEE, S. L.; FARUP, J.; KJØLHEDE, T.; VENDELBO, M. H.; JESSEN, N. Differentiated mTOR but not AMPK signaling after strength vs endurance exercise in training-accustomed individuals. **Scand J Med Sci Sports**, 2011.

VISOVSKY, C. Muscle Strength, Body Composition, and Physical Activity in Women Receiving Chemotherapy for Breast Cancer. **Integrative Cancer Therapies** 5(3); pp. 183-191, 2006.

VEZINA, C., KUDELSKI, A. e SEHGAL, S. N. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. **J Antibiot (Tokyo)** 28(10): 721-726, 1975.

WEST, D. W. D.; PHILLIPS, S.M. Associations of exercise-induced hormone profiles and gains in strength and hypertrophy in a large cohort after weight training. **Eur J Appl Physiol** 112:2693–2702, 2012.

WHITEHOUSE, AS.; TISDALE, MJ. Role of protein kinase C and NF- κ B in proteolysis-inducing factor-induced proteasome expression in C₂C₁₂ myotubes. **British Journal of Cancer** 90, 1850 – 1857, 2004.