



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA

ÁLVARO NÓBREGA DE MELO MADUREIRA

**EFEITO DO VOLUME DE TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE O MÚSCULO
ESQUELÉTICO DE CAMUNDONGOS SAUDÁVEIS**

Recife
2022

ÁLVARO NÓBREGA DE MELO MADUREIRA

**EFEITO DO VOLUME DE TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE O MÚSCULO
ESQUELÉTICO DE CAMUNDONGOS SAUDÁVEIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Fisiologia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Bioquímica e Fisiologia. Área de concentração: Ciências Biológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Vera Lúcia de Menezes Lima

Recife

2022

Catálogo na Fonte:
Bibliotecário Bruno Márcio Gouveia, CRB4/1788

Madureira, Álvaro Nóbrega de Melo

Efeito do volume de treinamento resistido sobre o músculo esquelético de camundongos saudáveis / Álvaro Nóbrega de Melo Madureira. – 2022.

66 f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Vera Lucia de Menezes Lima.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco.
Centro de Biociências. Programa de Pós-graduação em Bioquímica e
Fisiologia, Recife, 2022.

Inclui referências.

1. Exercícios físicos - Aspectos fisiológicos. 2. Força muscular. 3. Adaptação física. I. Lima, Vera Lucia de Menezes (orientadora). I. Título.

612.044

CDD (22.ed.)

FPE/CB – 2022-141

ÁLVARO NÓBREGA DE MELO MADUREIRA

**EFEITO DO VOLUME DE TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE O MÚSCULO
ESQUELÉTICO DE CAMUNDONGOS SAUDÁVEIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Fisiologia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Bioquímica e Fisiologia. Área de concentração: Ciências Biológicas.

Aprovada em: 27 / 01 / 2022.

COMISSÃO EXAMINADORA

Profa. Dra. Vera Lúcia de Menezes Lima (Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Prof. Dr. Leucio Duarte Vieira Filho (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Prof. Dr. Cesar Augusto da Silva (Examinador Externo)
Colegiado de Medicina, Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF

Prof. Dr. Tiago Ferreira da Silva Araújo (Examinador Externo)
Colegiado de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Vale do São
Francisco – UNIVASF

AGRADECIMENTOS

Esta dissertação de mestrado não poderia ter sido feita se eu não tivesse a sorte de cruzar o meu caminho com os de pessoas fantásticas, que contribuíram de diferentes formas para a minha formação acadêmica e profissional. Por este motivo, deixo aqui os meus agradecimentos:

Agradeço primeiramente à Coordenação de Aperfeiçoamentos de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa que viabilizou 2 anos de formação acadêmica de excelência. À minha orientadora Profa. Dra. Vera Lúcia de Menezes Lima, pelo acolhimento, pelo suporte, pela disponibilidade e pelo conhecimento compartilhado.

À toda a minha família, em especial aos meus pais, Carlos Alexandre e Izabella, e à minha irmã, Maria Luíza, pelo apoio incondicional, pelo suporte constante, pela compreensão quanto à prioridade que esta verdadeira jornada se tornou na minha vida, pelo acolhimento nos momentos difíceis pelos quais passei recentemente.

A Emily Oliveira, por não me deixar desistir, pela compreensão e apoio nos momentos de preocupação, pela paciência, por não sair do meu lado quando mais precisei, por acreditar em mim tanto quanto eu mesmo.

Ao meu mentor acadêmico e profissional, João Ricardhis, que me auxiliou desde a elaboração do pré-projeto. Todos os ensinamentos, questionamentos, discussões, conselhos, sua disponibilidade, exigência, e as contribuições nos experimentos e nos artigos, foram importantes para que hoje eu me enxergasse melhor do que já fui. Grande parte disso eu devo a você, e à agradável convivência, que ajudou a tornar este processo mais leve.

Agradeço aos colegas do Laboratório de Lipídios e Aplicação de Biomoléculas em Doenças Prevalentes e Negligenciadas (LAB-DPN), principalmente a Ana Paula Sant'Anna e Rebeca Xavier, pelas discussões enriquecedoras nas reuniões, pelos questionamentos relevantes e direcionamentos necessários.

À minha psicóloga, Cristiane Ferreira, que me ajudou a manter a minha saúde mental ao longo deste processo. Ao meu amigo Paulo Daywson, por ouvir meus desabaços quando precisei. A Bruno Fonseca, que me levou ao Departamento de Bioquímica pela primeira vez, e me ajudou a tomar as iniciativas que me trouxeram a este momento.

RESUMO

O treinamento resistido (TR) é uma estratégia de baixo custo e alta eficácia na promoção de diversos efeitos benéficos em variadas populações. O volume de TR é uma variável que estima o trabalho mecânico executado ao longo de uma sessão de treinamento, e está diretamente relacionada à hipertrofia muscular esquelética em humanos. O objetivo do presente trabalho foi analisar os efeitos do volume de TR sobre a força muscular e marcadores inflamatórios de adaptação em camundongos adultos saudáveis submetidos a 4 semanas de TR. A força máxima foi avaliada pelo teste de capacidade máxima de carregamento (CMC), que também foi utilizada para a prescrição da intensidade de treino. Inicialmente, os animais foram alocados em 4 grupos: o grupo Controle, não executou o TR; o grupo G1S, submetido a 1 série de TR; o G2S, executou 2 séries de TR; o G4S, executou 4 séries de TR por sessão. Os grupos foram treinados com intensidade proporcional a 75% da CMC em 3 sessões semanais. Após as 4 semanas de TR, houve diferenças significativas na força muscular em função do volume de TR, o que caracterizou uma relação dose-resposta. Esses resultados permitiram delinear um modelo matemático de predição da força muscular pós-TR, para o qual, dois grupos adicionais de camundongos foram incluídos: grupo LIG, animais treinados com intensidade baixa (40% da CMC); grupo HIG, camundongos treinados com intensidade alta (80% da CMC); para ambos os grupos o mesmo volume de TR foi estabelecido, tendo sido observado ganho similar na força muscular. Os resultados demonstraram que o modelo conseguiu prever os níveis de força pós-TR, confirmando a forte relação entre volume de TR e ganho de força. Adicionalmente, análise das concentrações séricas de interleucina 6 e óxido nítrico demonstraram que ambos responderam ao exercício (volume de TR) de maneira dose-dependente. Estes achados demonstram a relevância do volume de TR na promoção dos resultados desejados com o treinamento, seja o aumento de força ou da massa muscular, haja vista que os marcadores analisados se relacionam com mecanismos moleculares de hipertrofia muscular

Palavras-chave: Trabalho mecânico; Força; Adaptação.

ABSTRACT

Resistance training (RT) is a low-cost, highly effective strategy to promote several beneficial effects across varied populations. RT volume is a variable that estimates mechanical work performed at a training session, and is directly related to skeletal muscle hypertrophy in humans. The objective of the present study was to analyze the effects of RT volume on muscle strength and inflammatory markers of training adaptation in healthy adult mice submitted to 4 weeks of RT. The maximum strength was assessed by Maximal Carrying Capacity test (MCC), and was used to prescribe the training intensity. The animals were randomly allocated in 4 groups: Control group, which did not performed RT; G1S was submitted to 1 set of RT per session; G2S performed 2 sets of RT, and G4S submitted to 4 sets of RT, per session. Groups were trained with intensity proportional to 75% of MCC in 3 sessions weekly. After 4 weeks of RT, there were significant differences for muscle strength as a function of RT volume, which characterized a dose-response relationship. These results made it possible to design a mathematical model for the prediction of post-RT muscle strength, for which two additional groups of mice were included: LIG group, animals trained with low intensity (40% of MCC); HIG group, mice trained with high intensity (80% of the MCC); same RT volume was determined for both groups, and similar increases in muscle strength were observed. The model was able to predict the post-RT strength levels, confirming the strong relationship between RT volume and strength enhancement. Moreover, analysis of serum interleukin 6 and nitric oxide concentrations showed that both of them responded to RT volume in a dose-dependent manner. These findings denote the relevance of RT volume as the promoter of desired results with training, either strength enhancement or increase in muscle mass, as makers analyzed herein are related to molecular mechanisms of muscle hypertrophy.

Keywords: Mechanical work; Strength; Adaptation.

LISTA DE FIGURAS

2 INTRODUÇÃO

Figura 1 – Morfologia e ultraestrutura do músculo esquelético	12
Figura 2 – Mecanismo molecular da contração do músculo esquelético	13
Figura 3 – Classificação dos músculos esqueléticos de acordo com a sua morfologia	14
Figura 4 – Tipos de contração muscular	16
Figura 5 – Mecanismo de adaptação neural responsável por aumentar a força muscular	17
Figura 6 – Contribuição das células satélite na reparação do tecido muscular e na transcrição	18
Figura 7 – Via de sinalização da hipertrofia muscular induzida pela sobrecarga mecânica do treinamento resistido	23

4 RESULTADOS

4.1 CAPÍTULO DE LIVRO - BENEFÍCIOS DO TREINAMENTO RESISTIDO COM MANIPULAÇÃO DO VOLUME DE TREINO

Figura 1 – Mecanismo de aumento da síntese proteica em resposta ao treino resistido	36
---	----

4.2 ARTIGO 1 - THE ROLE OF IL-6 RELEASED DURING EXERCISE TO INSULIN SENSITIVITY AND MUSCLE HYPERTROPHY

Figure 1 – Tertiary structure and binding sites of Interleukin-6	47
Figure 2 – Role of IL-6 as myokine on insulin sensitivity and skeletal muscle cell contraction	50
Figure 3 – IL-6 in mTOR activation, and subsequent initiation of translation and muscle signaling for hypertrophy	55

LISTA DE TABELAS

2 INTRODUÇÃO

Tabela 1 – Métodos de estimativa e mensuração do volume de treinamento resistido	25
--	----

4 RESULTADOS

4.1 CAPÍTULO DE LIVRO - BENEFÍCIOS DO TREINAMENTO RESISTIDO COM MANIPULAÇÃO DO VOLUME DE TREINO

Tabela 1 – Principais desfechos clínicos decorrentes da manipulação do volume.....	38
--	----

4.2 ARTIGO 1 - THE ROLE OF IL-6 RELEASED DURING EXERCISE TO INSULIN SENSITIVITY AND MUSCLE HYPERTROPHY

Table 1 – Main stimulations of IL-6 and their influences on glucose metabolism and skeletal muscles	46
---	----

SUMÁRIO

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	10
2 INTRODUÇÃO	11
2.1 MÚSCULO ESQUELÉTICO	11
2.2 FUNDAMENTOS DO TREINAMENTO RESISTIDO E EFEITOS SOBRE O MÚSCULO ESQUELÉTICO	15
2.3 MECANISMOS MOLECULARES DA HIPERTROFIA MUSCULAR	19
2.4 VOLUME DE TREINAMENTO RESISTIDO	22
2.5 BENEFÍCIOS DO VOLUME DE TREINAMENTO RESISTIDO	26
3 OBJETIVOS	29
3.1 OBJETIVO GERAL	29
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
4 RESULTADOS	30
4.1 CAPÍTULO DE LIVRO - BENEFÍCIOS DO TREINAMENTO RESISTIDO COM MANIPULAÇÃO DO VOLUME DE TREINO	30
4.2 ARTIGO 1 - THE ROLE OF IL-6 RELEASED DURING EXERCISE TO INSULIN SENSITIVITY AND MUSCLE HYPERTROPHY	43
4.3 ARTIGO 2 - VOLUME DE TREINAMENTO RESISTIDO DETERMINA AS ADAPTAÇÕES NA FORÇA MÁXIMA, E AFETA OS NÍVEIS SÉRICOS DE INTERLEUCINA 6 E ÓXIDO NÍTRICO EM CAMUNDONGOS ADULTOS	64
5 CONCLUSÃO	82
REFERÊNCIAS	83
ANEXOS E APÊNDICES	100
ANEXO A – APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS.....	100
APÊNDICE A – RESUMO APRESENTADO NA I JORNADA BRASILEIRA DE PATOLOGIA LABORATORIAL	101

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A inatividade física obrigou os sistemas públicos de saúde ao redor do mundo a gastarem cerca de US\$ 31 bilhões, apenas em 2013, com hospitalizações relacionadas a doenças crônicas não-transmissíveis para as quais a inatividade física é um fator de risco, como diabetes mellitus, hipertensão, câncer de mama, câncer de cólon, doença coronariana e acidente vascular (DING et al., 2016). Ademais, a inatividade é responsável por 8 % das mortes atribuídas a estas doenças, com maior número absoluto de mortes ocorrendo em países de renda média, como o Brasil, em que a inatividade física está atribuída a 11 % das mortes (KATZMARZYK et al., 2021).

Adicionalmente, a inatividade física acelera o declínio natural da força e da massa muscular, contribuindo com o desenvolvimento da sarcopenia, uma doença que atinge principalmente indivíduos idosos, caracterizada pela redução gradativa da força e da massa muscular, gerando consequências negativas sobre a função física (CRUZ-JENTOFT et al., 2019; FERRUCCI et al., 2012). Um baixo nível de massa muscular – massa magra apendicular < 20 kg em homens e < 15 kg em mulheres (STUDENSKI et al., 2014) – é, *per se*, um fator de risco para hospitalização (ZHANG et al., 2018), e está relacionado à mortalidade de pacientes geriátricos 2 anos após a hospitalização, havendo chances 4,3 vezes mais altas de morte neste período, em comparação a pacientes com maior nível de massa muscular (SIPERS et al., 2019).

Estima-se que, quando a massa muscular se encontra reduzida, os gastos com hospitalizações aumentem em 52,7 % (SOUSA et al., 2016). A adoção de estratégias de tratamento, além de reduzir os gastos com hospitalizações, pode desacelerar e/ou mitigar os efeitos negativos do declínio, gerando uma reserva funcional que poderia ser perdida sem gerar prejuízos significativos à independência do indivíduo (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

2 INTRODUÇÃO

2.1 MÚSCULO ESQUELÉTICO

A origem embrionária do tecido muscular esquelético se dá na mesoderme, através de células mononucleadas especializadas denominadas mioblastos, que se fundem para formar a fibra muscular multinucleada imatura, chamada de miotubo (BENTZINGER; WANG; RUDNICKI, 2012). A continuidade deste processo, assim como o acúmulo de proteína contráteis formam as fibras musculares maduras (ABOFILA et al., 2021). Estas fibras são agrupadas nos chamados fascículos, os quais, também agrupados, formam o músculo esquelético (TRIPLETT, 2016).

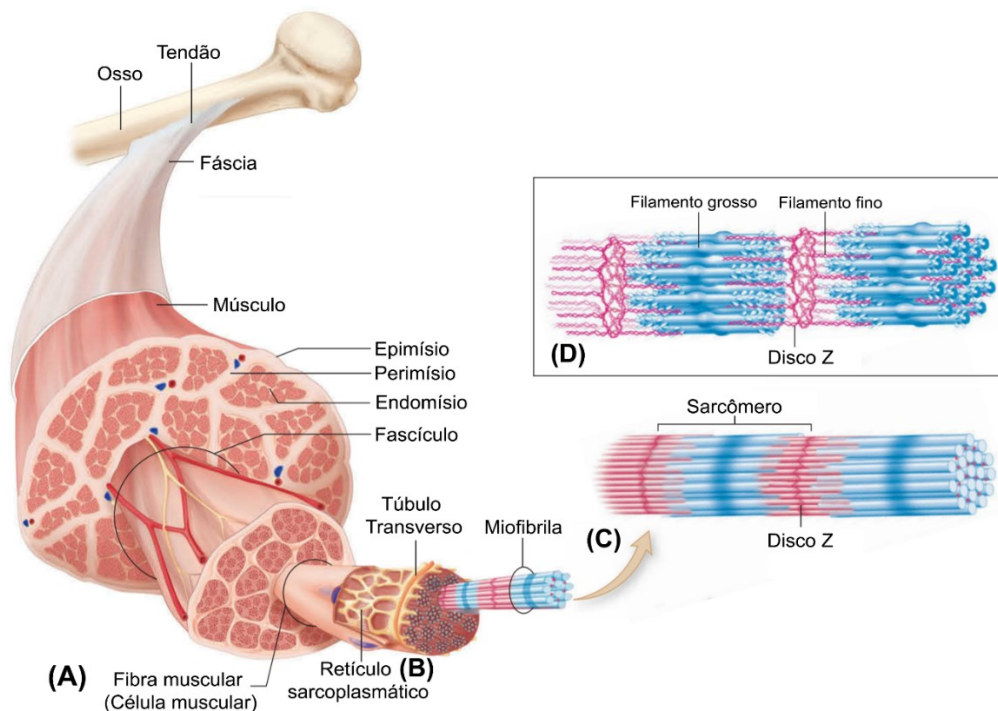
Cada um destes compartimentos se encontra envolvido por uma camada de tecido conjuntivo: o músculo é envolvido pelo epimísio; semelhantemente, os fascículos são envoltos pelo perimísio e as fibras, pelo endomísio (GOLLAPUDI; MICHAEL; CHANDRA, 2014). Estes envoltórios ultrapassam a extensão das fibras musculares, e encontram-se formando, juntos, o tendão – estrutura através da qual a força produzida pela contração muscular é transmitida aos ossos, gerando movimento (PATTON; THIBODEAU, 2013a).

As fibras musculares possuem as chamadas miofibrilas, proteínas contráteis responsáveis pela produção de força por parte do músculo, constituindo aproximadamente 80% do volume das fibras musculares (Figura 1) (HOPPELER et al., 1973). As principais proteínas contráteis são actina e miosina, que interagem diretamente para produzir força, enquanto as troponinas e a tropomiosina regulam esta interação (MUKUND; SUBRAMANIAM, 2020).

Para além das proteínas contráteis, proteínas estruturais fornecem a base de sustentação para o movimento dos miofilamentos contráteis. Os filamentos de miosina se originam na linha M, formada por diferentes isoformas da proteína miomesina (LANGE et al., 2020), e ancoram-se nos discos Z pela titina, que se estende da linha M ao disco Z (FEHER, 2017). Os discos Z são formados pelos filamentos finos, juntamente a uma proteína denominada actinina (DEL COSO et al., 2019).

Em se tratando do processo de contração muscular, este ocorre com a chegada do potencial de ação transmitido aos músculos pelos motoneurônios, após estes liberarem o neurotransmissor acetilcolina (DESCHENES, 2019). O músculo possui receptores de acetilcolina que funcionam como canais iônicos controlados por ligante, os quais se abrem após ligação da acetilcolina, induzindo ambos o influxo de Na^+ no sarcoplasma e o efluxo de K^+ à matriz extracelular (BERG et al., 2019). Com isto, altera-se o potencial elétrico da membrana (despolarização), que induz mudanças conformacionais nos receptores DHPR encontrados nos túbulos transversos, causando a liberação de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático no sarcoplasma (PROENZA et al., 2002).

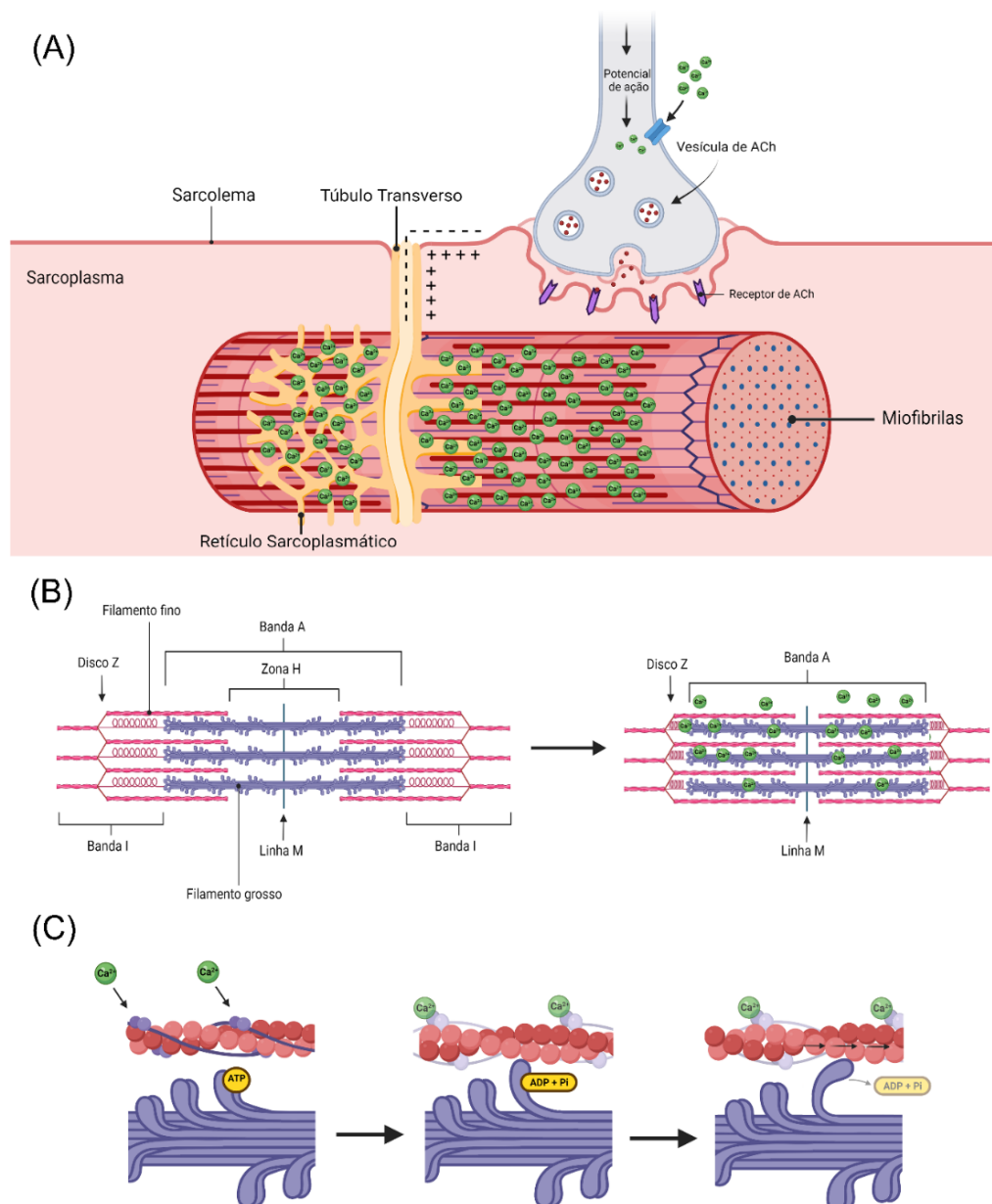
Figura 1 – Morfologia e ultraestrutura do músculo esquelético.



Legenda: (A) Músculo esquelético, envolto por uma camada de tecido conjuntivo chamada fáscia e também pelo epimísio, formado por conjuntos de fibras musculares agrupadas nos fascículos; (B) fibra (célula) muscular com retículo sarcoplasmático e túbulo transverso, ambos essenciais na indução dos eventos que culminam na contração muscular pelas proteínas contráteis (miofibrilas); (C) Ampliação das miofibrilas e da unidade contrátil do músculo esquelético, os sarcômeros, presentes entre discos Z sucessivos; (D) Estrutura molecular das miofibrilas.

O Ca^{2+} liberado pelo retículo sarcoplasmático se liga à troponina C, que interage com as troponinas I, T e com a tropomiosina, alterando a conformação deste complexo, e liberando os sítios de ligação da miosina no filamento de actina (GOLLAPUDI; MICHAEL; CHANDRA, 2014). Subsequentemente, com a ligação e hidrólise do ATP pela atividade ATPase da cabeça da molécula de miosina, e após a liberação do resultante ADP e P_i deste sítio, ocorre a conversão de energia química em energia mecânica, concretizando o ciclo das pontes cruzadas e, portanto, a contração muscular (Figura 2) (SUNDBERG; FITTS, 2019).

Figura 2 – Mecanismo molecular da contração do músculo esquelético.

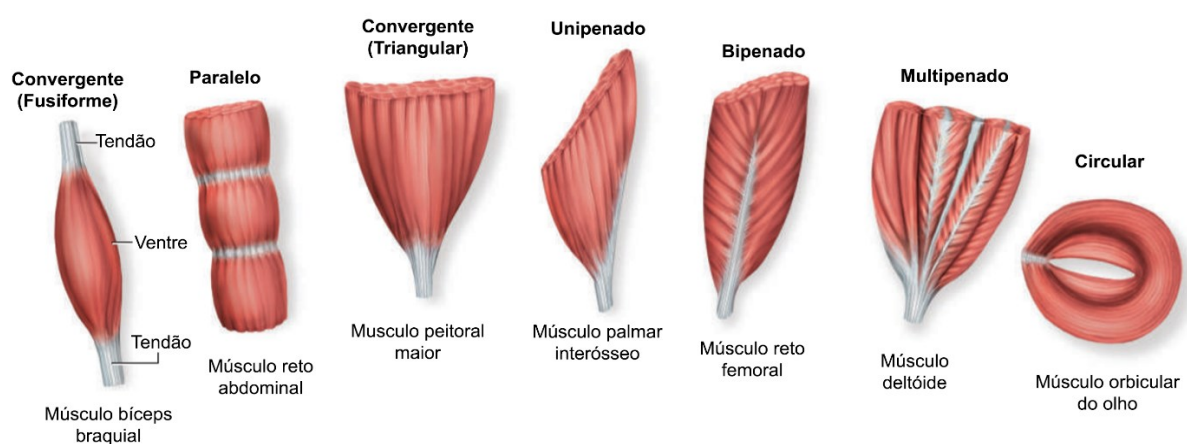


Legenda: O potencial de ação conduzido pelo motoneurônios chega ao terminal do axônio da célula pré-sináptica, que transmite o estímulo à célula pós-sináptica (músculo) através da liberação de acetilcolina (ACh) na fenda sináptica (A). A despolarização induzida pela ligação da ACh ao receptor na membrana da célula muscular (sarcolema) induz a liberação de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático, que induz a contração muscular. Representação esquemática em 2D da interação entre proteínas miofibrilares nos sarcômeros durante a contração muscular (B). O Ca^{2+} se liga à troponina C, alterando a conformação da tropomiosina, e liberando o sítio de ligação da miosina no filamento de actina. A cabeça da miosina possui atividade ATPase, e através da clivagem do ATP em ADP e P_i , muda sua conformação, alcançando e interagindo com o filamento de actina; após liberados ADP e P_i , a cabeça da miosina muda novamente sua conformação, tracionando o filamento de actina, e fazendo o músculo contrair. A ligação de uma nova molécula de ATP à cabeça da miosina desfaz a interação entre miosina e actina, permitindo o início de um novo ciclo (C).

Fonte: O autor (2022).

Para além de gerar movimento, o músculo também atua como reserva metabólica, tendo em vista que este tecido constitui uma das maiores reservas de glicogênio (polímero de glicoses) do corpo humano, juntamente ao fígado (ØRTENBLAD; NIELSEN, 2015). Ademais, apesar do mecanismo de contração ser constante, os músculos variam de acordo com o arranjo de suas fibras, morfologia através da qual estes podem ser classificados (Figura 3) (PATTON; THIBODEAU, 2013a).

Figura 3 – Classificação dos músculos esqueléticos de acordo com a sua morfologia



Legenda: A distribuição e a orientação das fibras musculares são responsáveis pela variação na morfologia do músculo esquelético. A classificação de cada músculo se encontra na parte superior, e na parte inferior, encontram-se exemplos de músculos contidos nas classificações respectivas.

Fonte: Adaptado de Saladin, Gan e Cushman (2021).

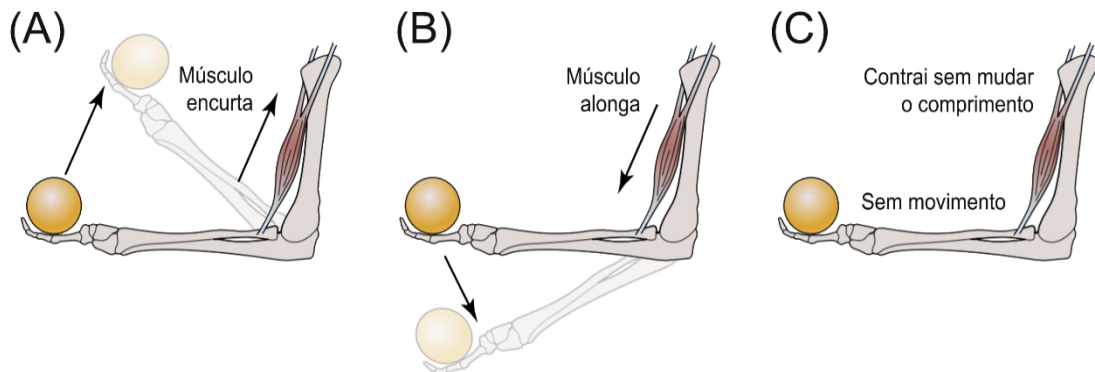
2.2 FUNDAMENTOS DO TREINAMENTO RESISTIDO E EFEITOS SOBRE O MÚSCULO ESQUELÉTICO.

A atividade física é frequentemente definida como qualquer movimento corporal que induza gasto energético acima do nível de repouso, podendo ocorrer durante o lazer, como meio de locomoção, e também como parte da atividade laboral do indivíduo (BULL et al., 2020). Desta forma, as atividades físicas não variam apenas quanto ao domínio em que são executadas, mas também quanto à frequência com que é realizada, quanto à magnitude das demandas impostas pela atividade (intensidade) e também quanto ao tipo – e.g. caminhada, corrida, ciclismo, esportes (RHODES et al., 2017).

Tanto atividades de alta intensidade, quanto as de baixa intensidade são capazes de promover benefícios à saúde de indivíduos em diferentes faixas etárias (FÜZÉKI; ENGEROFF; BANZER, 2017). Dentre estes benefícios figuram-se a melhora no perfil lipídico (VOGEL et al., 2009), redução do risco cardiovascular (NYSTORIAK; BHATNAGAR, 2018), e redução da mortalidade (RHODES et al., 2017). Considerando o acima exposto, a atividade física é uma estratégia de baixo custo e alta eficácia na promoção da saúde de populações diversas.

Um outro tipo de atividade física denominado treinamento resistido (TR) é caracterizado por atividades que exijam ações musculares executadas contra uma força resistente – produzida por uma resistência elástica, halteres, barras, anilhas – que se oponha ao movimento produzido, ou não, por estas ações (DANKEL; LOENNEKE; LOPRINZI, 2015). As ações musculares podem ser de três tipos: concêntricas, quando o músculo se encurta, na direção contrária à da força resistente; excêntricas, quando o músculo é alongado, na mesma direção da força resistente; e isométricas, quando o músculo produz força, mas não gera movimento na articulação (Figura 4) (JEFFREY M. MCBRIDE, 2016).

Figura 4 – Tipos de contração muscular.



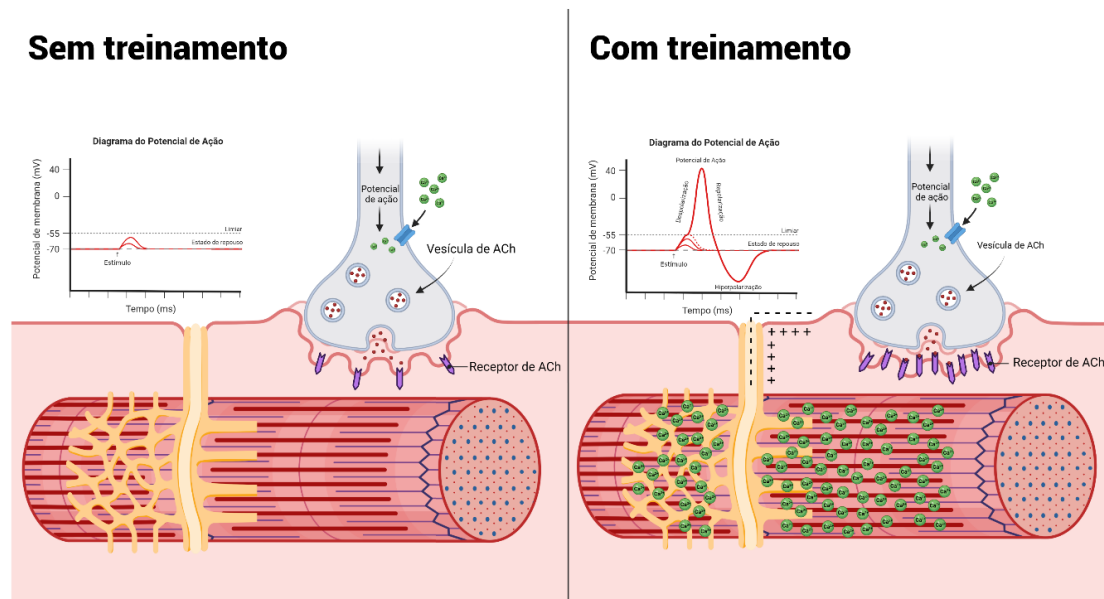
Legenda: Em contrações musculares isotônicas, o músculo sofre alteração do seu comprimento e produz movimento. Quando o movimento ocorre no sentido contrário ao da força resistente, a contração é concêntrica (A); quando o movimento ocorre no mesmo sentido da força resistente, a contração é excêntrica (B); caso o músculo produza força, mas não altere seu comprimento, consequentemente não gerando movimento, a contração é chamada isométrica (C).

Fonte: Adaptado de Fleck e Kraemer (2014)

Ademais, exemplificando suas variáveis componentes, os exercícios que compõem uma sessão de TR são executados contra uma resistência de intensidade variável através de repetições, definidas como um movimento completo de um exercício, geralmente composto por uma ação concêntrica seguida de uma ação excêntrica, ou vice-versa (RATAMESS, 2012). Tradicionalmente, as repetições são executadas em sequência, com número fixo pré-determinado ou margem específica; agrupadas nas chamadas séries, que são separadas por períodos de recuperação de duração fixa ou variável, chamados de intervalos (FLECK; KRAEMER, 2014).

Quanto aos seus efeitos fisiológicos, o TR aumenta a força muscular, além de gerar hipertrofia neste tecido (SCHOENFELD et al., 2014). Os aumentos na força podem ser explicados por intermédio de mecanismos de adaptação neural que potencializam o *input* sináptico excitatório, como a maior distribuição de receptores de acetilcolina na placa motora (DESCHENES et al., 2000), incremento da área de superfície da placa motora pós-sináptica (DESCHENES et al., 2015), aumento da velocidade de condução do potencial de ação no músculo (DEL VECCHIO et al., 2018), que podem contribuir para a redução do limiar de ativação dos músculos, aumentando o número de unidades motoras recrutadas e, consequentemente, a produção de força (Figura 5) (DEL VECCHIO et al., 2019).

Figura 5 – Mecanismo de adaptação neural responsável por aumentar a força muscular.



Legenda: O aumento no número de receptores de acetilcolina (ACh) na junção neuromuscular pode reduzir o limiar de recrutamento das fibras musculares, já que estes receptores são canais de sódio (Na^+) controlados por ligante, diretamente responsáveis pela despolarização da célula. Com a otimização da transmissão sináptica, mais fibras musculares podem ser recrutadas concomitantemente, o que resulta no aumento da produção de força.

Fonte: O autor (2022).

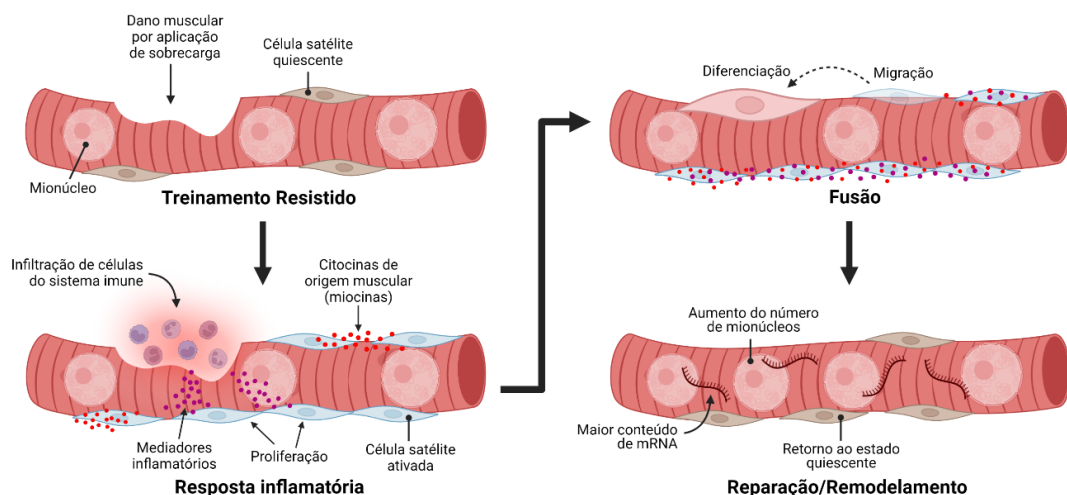
A aplicação de sobrecarga durante o TR também pode causar microtraumas ao tecido muscular (LAURITZEN et al., 2009). O dano tecidual induz a infiltração de células do sistema imune, que, juntamente ao músculo, produzem e liberam citocinas que recrutam células satélite miogênicas ao local lesionado (HAWKE; GARRY, 2001; LAURITZEN et al., 2009; SERRANO et al., 2008). As citocinas promovem a ativação e a proliferação das células satélite (FU; WANG; HU, 2015), que, uma vez saindo de seu estado quiescente, migram ao local lesionado, se diferenciam e se fundem àquela região para reparar o tecido; enquanto aquelas que, apesar de ativadas, não chegam a sofrer diferenciação, voltam ao estado quiescente (DHAWAN; RANDO, 2005).

Ademais, tendo em vista que as células satélites são mononucleares, cada célula que se funde à célula muscular doa a esta o seu núcleo (PETRELLA et al., 2008). Isto aumenta a capacidade transcrricional da célula muscular, já que esta pode fornecer um maior conteúdo de mRNA para ser traduzido em proteínas (Figura

6), o que contribui com a hipertrofia muscular pelo acréscimo de proteínas contráteis (GOH et al., 2019; WANG; RUDNICKI, 2012).

Dentre os fatores que influenciam este processo de reparação tecidual induzido por células satélite figura-se o óxido nítrico (NO) (DE PALMA; CLEMENTI, 2012). Em resposta ao dano muscular, a enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS) – isoforma presente em macrófagos recrutados ao local da lesão – produz NO a partir do aminoácido L-arginina (EPSTEIN; MONCADA; HIGGS, 1993), o que parece mediar a ativação das células satélite (RIGAMONTI et al., 2013). Ademais, o NO também auxilia o processo de reparo do tecido muscular ao participar da diferenciação de células precursoras miogênicas (DE PALMA et al., 2010).

Figura 6 – Contribuição das células satélite na reparação do tecido muscular e na transcrição.



Legenda: Mediante estímulo por parte das células do sistema imune, as células satélites são ativadas, se proliferam e migram ao local do dano tecidual induzido pelo treinamento, para reparar o tecido. A reparação ocorre conforme a célula satélite se diferencia e se funde com a célula muscular danificada, doando seu núcleo a esta última, o que aumenta a capacidade de transcrição da célula muscular. Células satélite não diferenciadas voltam ao estado quiescente.

Fonte: O autor (2022).

Para além do recrutamento de células satélite, a sinalização de citocinas, como a interleucina 6 (IL-6) – que é produzida e liberada não apenas por células do sistema imune, mas também pelo músculo esquelético em contração – também pode influenciar diretamente a síntese proteica muscular e contribuir com o processo de hipertrofia (HOJMAN et al., 2019; PEDERSEN; FEBBRAIO, 2012). A ligação da

IL-6 ao seu receptor ativa a glicoproteína 130 (gp130), e subsequentemente, uma via central no aumento da síntese proteica e da hipertrofia, o eixo PI3K-Akt-mTORC1 (GAO et al., 2017; NAKAOKA et al., 2003). Como discutido na seção 1.4, este eixo é responsável pelo aumento da eficiência e da capacidade de tradução de mRNA em proteínas, um outro passo da síntese proteica influenciado pelo TR que resulta em hipertrofia muscular.

2.3 MECANISMOS MOLECULARES DA HIPERTROFIA MUSCULAR

O TR induz hipertrofia muscular através da ativação do eixo PI3K-Akt, que ativa o complexo 1 do alvo mecanístico de rapamicina (mTORC1), evento central na regulação da hipertrofia muscular (SCHIAFFINO et al., 2021). A ativação da mTORC1 ocorre em função da transmissão de força gerada pelas proteínas contráteis para os costâmeros, regiões compostas, principalmente, pelos complexos distrofina-glicoproteína (DGC) e integrina-talina-vinculina, responsáveis pela ligação de componentes do citoesqueleto à matriz extracelular (BOPPART; MAHMASSANI, 2019; JAKA et al., 2015; MUTLAK et al., 2020).

O mTORC1 é determinante durante o processo de hipertrofia muscular, visto que este complexo regula a tradução de proteínas em resposta ao treinamento (GOODMAN, 2019). O mTORC1 é composto pelas subunidades Raptor, PRAS40, mLST8, DEPTOR e mTOR quinase (MARCOTTE; WEST; BAAR, 2015). A estrutura do mTORC1 e o sítio ativo da mTOR quinase são estabilizados pela subunidade mLST8, que pode influenciar a afinidade da mTOR aos seus substratos (KAKUMOTO et al., 2015; YANG et al., 2013).

A via PI3K-Akt é ativada pelo receptor de insulina, que interage com o DGC e a desmina, ambos os quais ligam o aparelho contrátil ao sarcolema, podendo representar o elo entre a atividade contrátil e a atividade do receptor de insulina, ativação da via PI3K-Akt, e hipertrofia muscular esquelética (MUTLAK et al., 2020). Boppart e Mahmassani (2019) propõem um mecanismo em que a integrina $\alpha 7 \beta 1$, a mais abundante do músculo esquelético, se liga à quinase ligada à integrina (ILK), que posteriormente ativa o mTORC2. O mTORC2, diferente do mTORC1, não é sensível à rapamicina, e fosforila a proteína Akt no resíduo Ser⁴⁵⁰, facilitando a fosforilação de resíduos determinantes para a sua ativação (BAFFI et al., 2021).

A PI3K é ativada pelo substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1), e como consequência de sua ativação, sintetiza o fosfolipídio PIP3 na face citoplasmática do sarcolema, recrutando PDK1 e Akt a este sítio (ALESSI et al., 1997; HEMMING; RESTUCCIA, 2012). Ali, a Akt sofre autofosforilação no resíduo Ser⁴⁷³, onde a PDK1 se associa e fosforila o resíduo Thr³⁰⁸ da Akt, induzindo sua ativação completa (HEMMINGS; RESTUCCIA, 2012; SCHEID; WOODGETT, 2003). Após ativada, a Akt fosforila a subunidade PRAS40 - inibidora do mTORC1 - no resíduo Thr²⁴⁶, enquanto a subunidade mTOR quinase fosforila o resíduo Ser¹⁸³ da PRAS40, causando sua dissociação do domínio FRB do mTORC1, e o recrutamento e fosforilação de substratos como a 4E-BP1 e S6K1 neste sítio (NASCIMENTO et al., 2010; WIZA; NASCIMENTO; OUWENS, 2012; YANG et al., 2017).

Assim como a PRAS40, a subunidade DEPTOR também inibe a atividade da mTOR quinase, a subunidade DEPTOR é fosforilada pela mTOR quinase nos resíduos Ser²⁹³ e Ser²⁹⁹ em estado de alta energia (GAO et al., 2011), promovendo a fosforilação dos resíduos Ser²⁸⁶, Ser²⁸⁷ e Ser²⁹¹ pela proteína S6K1, um substrato do mTORC1 (ZHAO; XIONG; SUN, 2011). A fosforilação dos resíduos Ser²⁸⁶, Ser²⁸⁷ e Ser²⁹¹ permite o reconhecimento da DEPTOR pela subunidade β TrCP do complexo ubiquitina E3 ligase SCF, evento que induz a degradação da DEPTOR pelo proteassoma (CATENA; FANCIULLI, 2017; DUAN et al., 2011).

A Akt fosforila múltiplos resíduos da TSC2, que desempenha atividade GAP sobre a proteína Rheb, uma ativadora direta da mTORC1 (DIBBLE; MANNING, 2013). A fosforilação múltipla da TSC2 pela Akt causa a dissociação do complexo TSC – formado pelas subunidades TSC1, TSC2 e TBC1D7 (DIBBLE et al., 2012) - da membrana lisossomal, afastando-o da Rheb, e impedindo que este complexo o iniba, mas sem influenciar a sua estrutura e sua atividade GAP (MENON et al., 2014). Após a fosforilação e dissociação do complexo TSC, a Rheb se liga a GTP, e ao mTORC1, alterando a conformação deste complexo de maneira a favorecer o recrutamento de substratos ao sítio catalítico do mTORC1 (YANG et al., 2017).

A mTORC1 interage com a Rheb após a ligação da subunidade Raptor com o heterodímero formado pelas GTPases RagA/B e RagC/D (ANANDAPADAMANABAN et al., 2019). O complexo de RagGTPases é ancorado na membrana lisossomal pelo pentâmero Ragulator, o qual sofre lipidação na subunidade p18 (BAR-PELED et al., 2012; NADA et al., 2009; SANCAK et al., 2010), além de se ligar a uma H⁺-ATPase vacuolar (v-ATPase) (ZONCU et al., 2011). A

ligação da v-ATPase com a Ragulator é enfraquecida pelo acúmulo de aminoácidos no lúmen lisossomal, evento que induz alterações conformacionais que podem ativar a atividade GEF da Ragulator sobre o complexo de RagGTPases, gerando a conformação que recruta o mTORC1 a este sítio (BAR-PELED et al., 2012; ZONCU et al., 2011).

Após ativação, a mTOR quinase fosforila a 4E-BP1 e dissocia esta proteína do fator eucariótico de iniciação 4E (eIF4E) (HOLZ et al., 2005). O eIF4E se encontra no quepe 7-metilGTP do terminal 5' do mRNA, e juntamente ao eIF4A e ao eIF4G, forma o eIF4F (RICHTER; SONENBERG, 2005). O eIF4G se liga ao eIF4E após a dissociação da 4E-BP1 (HOLZ et al., 2005), e ancora o eIF4A, que tem atividade RNA helicase estimulada pelo eIF4B (HARMS et al., 2014); e a PABP, que circulariza e liga a cauda de poliadenilato ao terminal 3' do mRNA (WANG; PROUD, 2006). O eIF4G também se liga ao eIF3, que juntamente ao eIF1, eIF1A, ao complexo ternário eIF2-GTP-tRNA^{Met}, e à subunidade ribossomal 40S, forma o complexo 43S (JACKSON; HELLEN; PESTOVA, 2010).

Ademais, o eIF3 também se liga ao eIF4G, ligando, portanto, a subunidade 43S ao mRNA (VILLA et al., 2013), e permitindo a varredura e a busca pelo códon de iniciação AUG por este complexo (HINNEBUSCH, 2011), sob controle do eIF4B, na direção 5'-3' (SPIRIN, 2009). O eIF3 também se liga diretamente ao mTORC1, após a qual a mTOR quinase fosforila a proteína S6K1 no resíduo Thr³⁸⁹, evento que dissocia esta proteína do eIF3, e possibilita a sua interação com a PDK1, com subsequente fosforilação do resíduo Thr²²⁹ pela PDK1, e ativação da S6K1 (HOLZ et al., 2005). Assim como a Akt, a S6K1 fosforila o resíduo Ser⁴²² do eIF4B, ativando este fator, que estimula a atividade helicase do eIF4A e controla a varredura unidirecional do mRNA (HARMS et al., 2014; RAUGHT et al., 2004; VAN GORP et al., 2009).

Adicionalmente, a S6K1 fosforila a proteína ribossomal S6, presente na subunidade ribossomal 40S, o que pode recrutar esta subunidade ao mRNA (HOLZ et al., 2005). Portanto, através dos mecanismos já descritos, a mTOR influencia a eficiência de tradução, mas parece influenciar, também, a capacidade de tradução, através da biogênese ribossomal (FIGUEIREDO; MCCARTHY, 2019). A mTOR se liga à região promotora do rDNA (VON WALDEN et al., 2016a), fosforila o resíduo Ser⁴⁴ do TIF-IA, o qual ancora a Pol I ao fator de seletividade 1 (SL-1) diretamente ligado à região promotora do rDNA (MAYER et al., 2004). Outro fator, o UBF é

fosforilado na região C-terminal pela S6K1 - ativada pela mTOR -, e interage com o SL-1 na região promotora (HANNAN et al., 2003).

Juntos, o TIF-IA, o UBF e o SL-1 formam o complexo de pré-iniciação, recrutam a Polimerase I (Pol I) à região promotora, e por fim, ocorre a transcrição do pré-RNA 47S (GOODFELLOW; ZOMERDIJK, 2013), o qual é processado nas subunidades rRNA 5.8S, 18S e 28S, reguladoras da estrutura e da função ribossomal (TSCHOCHNER; HURT, 2003). Ainda, a mTOR ativa fatores como Spf1, Fhl1 e Ifh1, que se ligam aos promotores e regulam a transcrição de proteínas ribossomais ao recrutarem a Pol II (JORGENSEN, 2004; MARION et al., 2004; RUDRA; ZHAO; WARNER, 2005). Por fim, a mTOR regula a Pol III ao se ligar a regiões transcritas por esta polimerase – genes do rRNA 5S, e do RNA transportador –, a um fator de transcrição que também se liga a regiões transcritas pela Pol III, o TFIIIC; além de inibir o regulador negativo da Pol III, o Maf1 (KANTIDAKIS et al., 2010).

Desta forma, a estimulação mecânica do mTORC1 pelo TR influencia ambas a eficiência e a capacidade de tradução, otimiza e aumenta a síntese proteica, culminando na adição de proteínas contráteis às fibras musculares (Figura 7). Com um maior conteúdo de proteínas contráteis, aumenta-se a capacidade de produção de força, e também ocorre a hipertrofia do tecido muscular (FRONTERA; OCHALA, 2015; SCHIAFFINO et al., 2021).

2.4 VOLUME DE TREINAMENTO RESISTIDO

O volume de TR é uma estimativa do trabalho mecânico, ou seja, da energia transferida pela aplicação de uma força sobre um objeto, calculado através do produto da força exercida (em Newtons) pela distância de deslocamento do objeto (em metros), caracterizando-o como a variável quantitativa para o estímulo do exercício resistido (MCBRIDE et al., 2009). Do ponto de vista prático, a mensuração do volume de TR proporciona um maior controle sobre as “doses de TR administradas”, evitando ambos aumentos e reduções exagerados.

Ademais, quando o movimento é linear, mas a trajetória é inclinada - como no exercício Leg Press - deve-se considerar o cosseno do ângulo de inclinação desta trajetória, além da força peso e da distância de deslocamento. Caso o movimento executado seja angular, a força a ser considerada não é a força peso, mas o torque,

Legenda: α -DG: alfa-distroglicana ; β -DG: beta-distroglicana; 40S: subunidade ribossomal eucariótica pequena; 60S: subunidade ribossomal eucariótica grande; 4EBP-1: proteína de ligação 1 ao fator eucariótico de iniciação da tradução 4E; AA: Aminoácidos; AKT: proteína quinase B; AUG: códon de iniciação; DEPTOR: proteína de interação com a mTOR contendo domínio DEP; eIF2, eIF3, eIF4A, eIF4B, eIF4E, eIF4G: fatores eucarióticos de iniciação da tradução; H⁺ v-ATPase: H⁺-ATPase vacuolar; IRS-1: substrato 1 do receptor de insulina; m⁷GTP: 7-metil guanosina trifosfato do terminal 5' do mRNA; Met: metionina; mLST8: subunidade LST8 do complexo de rapamicina; PABP1: proteína ligadora 1 da cauda de poliadenilato; PDK1: quinase 1 dependente de fosfoinositídeo; PI3K: fosfoinositídeo 3-quinase; PIC: complexo de pré-iniciação da tradução; PIP3: trifosfato de fosfatidilinositol; PRAS40: Substrato da Akt de 40 kDa rico em prolina; RagA/B, RagC/D: heterodímeros Rag GTPase; Raptor: proteína associada à regulação da mTOR; Rheb: homólogo da Ras enriquecido no cérebro; S6K1: Proteína ribossomal S6 quinase beta-1; SCF ^{β TrCP}: Subunidade β TrCP do complexo SCF ubiquitina E3 ligase; STOP: códon de parada; TSC2: complexo da esclerose tuberosa 2; Ub: ubiquitina.

Fonte: O autor (2022).

O volume de carga considera variáveis como a carga, que estima a magnitude da força resistente, apesar de não a fazer diretamente por não considerar a aceleração da gravidade; e o número total de repetições, que afeta diretamente a distância de deslocamento deste objeto. Sendo assim, este método se aproxima da mensuração direta do trabalho mecânico realizado durante uma série, um exercício, uma sessão ou um período específico, sendo uma medida adequada de mensuração do volume quando utilizados aparatos de carga externa (MCBRIDE et al., 2009).

Ademais, o volume de carga pode não representar uma medida comparativa adequada quando comparados grupos com valores de força inicial diferentes, tendo em vista que aqueles com menores níveis de força mobilizam menos carga, resultando num volume de carga mais baixo. Uma alternativa para tal é substituir o valor da carga por um percentual relativo à carga máxima mobilizada pelo indivíduo (1RM), que representa o percentual de exigência da força máxima (%1RM) (GUY GREGORY HAFF, 2010).

Apesar das limitações metodológicas, outros métodos também podem mensurar satisfatoriamente o volume de TR em cenários específicos (NUNES et al., 2021). Quando comparadas diferentes frequências de treinamento (número de sessões por semana), ou quando se monitora um programa de TR em que a carga se mantém constante, poderiam variar o número de séries e/ou o número de repetições

executadas, ambos podendo ser utilizados para mensurar o volume de TR neste cenário (BAZ-VALLE; FONTES-VILLALBA; SANTOS-CONCEJERO, 2018; NUNES et al., 2021). A Tabela 1 sumariza os diferentes métodos de mensuração do volume de TR, e destaca aspectos técnicos relevantes à sua aplicação.

Tabela 1 – Métodos de estimativa e mensuração do volume de treinamento resistido.

Método	Cálculo	Aspectos técnicos
Volume de séries	VS = S₁ + S₂... + S_n	Baixa precisão em estimar o volume, mas conveniente para comparar e monitorar programas de TR com frequências distintas, e intensidade e margem de repetições constantes.
Volume de repetições	VR = R₁ + R₂... + R_n (quando o número de repetições for variável entre as séries); VR = S_n . R_n (quando o número de repetições for constante entre as séries)	Baixa precisão em estimar o volume, porém, relativamente apropriado para comparar e monitorar programas de TR com frequências significativamente diferentes, e intensidade constante.
Volume de carga	VC = m . S_n . R_n (para cada exercício, com número de repetições constante); VC = m . R_n (para cada série)	Maior precisão na estimativa do volume, por considerar fatores que afetam diretamente o trabalho mecânico resultante do movimento, como a carga e o número de repetições.
Trabalho mecânico	T = f . d (movimentos lineares); T = f . cosθ . d (movimentos lineares inclinados, e.g. leg press); T = t . θ (movimentos angulares)	Mensuração direta, com aplicação prática em campo limitada, pois exige a utilização de aparelhos de mensuração das variáveis incluídas no cálculo.

β = ângulo beta em graus; **d** = distância em metros; **f** = força resistente em newtons; **m** = massa; **R** = número de repetições executadas em cada série; **S** = número de séries executadas para cada exercício; **θ** = ângulo teta em radianos; **t** = torque; **VC** = volume de carga; **VR** = volume de repetições; **VS** = volume de séries; **T** = trabalho mecânico.

2.5 BENEFÍCIOS DO VOLUME DE TREINAMENTO RESISTIDO

O volume de TR parece estar relacionado a uma série de adaptações positivas, como o ganho de força muscular (HEASELGRAVE et al., 2019) e de massa muscular (SCHOENFELD; OGBORN; KRIEGER, 2017). Desta forma, a manipulação do volume TR poderia beneficiar não apenas indivíduos jovens saudáveis (COLQUHOUN et al., 2018), mas também populações de idade mais avançada (NUNES et al., 2017). A relação dose-resposta entre o volume de treino e as adaptações neuromusculares foi observada com manipulação do volume através do número de séries, com um maior número de séries gerando ganhos de força mais significativos (ROBBINS; MARSHALL; MCEWEN, 2012), e também maiores ganhos em hipertrofia muscular em indivíduos jovens saudáveis (SCHOENFELD et al., 2019).

Em revisão sistemática com meta-análise, esta relação foi confirmada, estabelecendo que pelo menos 10 séries semanais por grupamento muscular seriam necessárias para maximizar os ganhos em hipertrofia muscular (SCHOENFELD; OGBORN; KRIEGER, 2017). No entanto, se o indivíduo tiver experiência prévia com programas de TR, será necessário submetê-lo a volumes de TR ainda mais altos, além de realizar aumentos progressivos no volume de TR, para garantir que as demandas do programa de TR continuem estimulando o músculo a continuar se adaptando (SCARPELLI et al., 2020).

Adicionalmente, neste mesmo sentido, estudos com equalização do volume de TR, ou seja, em que os grupos acumularam o mesmo volume de TR – porém, com diferentes intensidades – observaram ganhos similares em hipertrofia (ANGLERI; UGRINOWITSCH; LIBARDI, 2017; KLEMP et al., 2016; LASEVICIUS et al., 2018; SCHOENFELD et al., 2014). O estudo de Lasevicius et al. (2018) observou níveis similares de hipertrofia muscular promovidos por programas de TR com diferentes intensidades – equivalentes a 80%, 60% e 40% de 1RM –, e com volumes similares.

O mesmo foi observado por Schoenfeld et al. (2014), e por Klempe et al. (2016) que também compararam diferentes intensidades de TR com volume equalizado; e por Angleri, Ugrinowitsch e Libardi (2017), que compararam diferentes métodos de TR (resultantes da manipulação da intensidade e da distribuição de intervalos de recuperação ao longo das séries) com volume equalizado. Estudos que compararam diferentes frequências de TR (e.g. 4 séries/exercício/sessão 1x por semana vs. 1

série/exercício/sessão 4x por semana) número de sessões de treino por semana) também observaram ganhos similares entre diferentes frequências quando o volume de TR está equalizado (GRGIC; SCHOENFELD; LATELLA, 2019).

Além disso, o volume de TR também parece ter relevância clínica para indivíduos idosos, haja vista que volumes mais altos produziram maiores ganhos de força e de massa muscular nesta população (CUNHA et al., 2018). Um maior número de séries, e consequentemente, um volume de TR mais alto também foi associado à melhora de parâmetros de capacidade funcional em mulheres na menopausa (NUNES et al., 2017). Por fim, programas de TR com volumes equalizados, mas com diferentes frequências (2 séries/exercício/sessão 3x por semana vs. 3 séries/exercício/sessão 2x por semana) melhoram similarmente a capacidade funcional de idosos (RAMIREZ-CAMPILLO et al., 2016).

Os eventos moleculares que medeiam estas respostas podem estar diretamente relacionados à hipertrofia muscular, tendo em vista que o grau de fosforilação e ativação da S6K1 e do seu alvo – a proteína ribossomal S6 – é dependente do volume de TR (TERZIS et al., 2010), assim como a atividade do eIF2B, um regulador do complexo ternário eIF2-GTP-tRNA^{Met}, responsável pela iniciação da tradução (BURD et al., 2010; PROUD, 2005). Tendo em vista que a cascata ativada pelo receptor de insulina culmina nestes efeitos, é possível que estes tenham sido observados em função da transmissão de força mecânica das proteínas contráteis ao receptor de insulina (MUTLAK et al., 2020).

Um outro fator que pode influenciar a atividade do receptor de insulina é a viscosidade da membrana que o circunda – no caso do músculo esquelético, do sarcolema –, diretamente afetada pela composição de fosfolipídios desta membrana (NADIV et al., 1994; PILON, 2016). O aumento do conteúdo de fosfatidiletanolamina (PE) em relação ao conteúdo de fosfatidilcolina (PC), que ocorre em resposta ao exercício agudo e crônico, está associado a uma maior fluidez da membrana plasmática, bem como a uma maior sensibilidade à insulina (LEE et al., 2018; NEWSOM et al., 2016). Além da fluidez, a estrutura química dos fosfolipídios também pode influenciar a atividade do receptor de insulina através de interações fosfolipídio-proteína (SEU et al., 2006).

Por conseguinte, uma maior fluidez da membrana proporcionada pelo exercício, resultante da alteração da composição de fosfolipídios de membrana, poderia

facilitar a ativação do receptor de insulina frente ao estímulo mecânico das proteínas contráteis transmitido a este receptor pela desmina (LEE et al., 2018; MUTLAK et al., 2020; NADIV et al., 1994).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

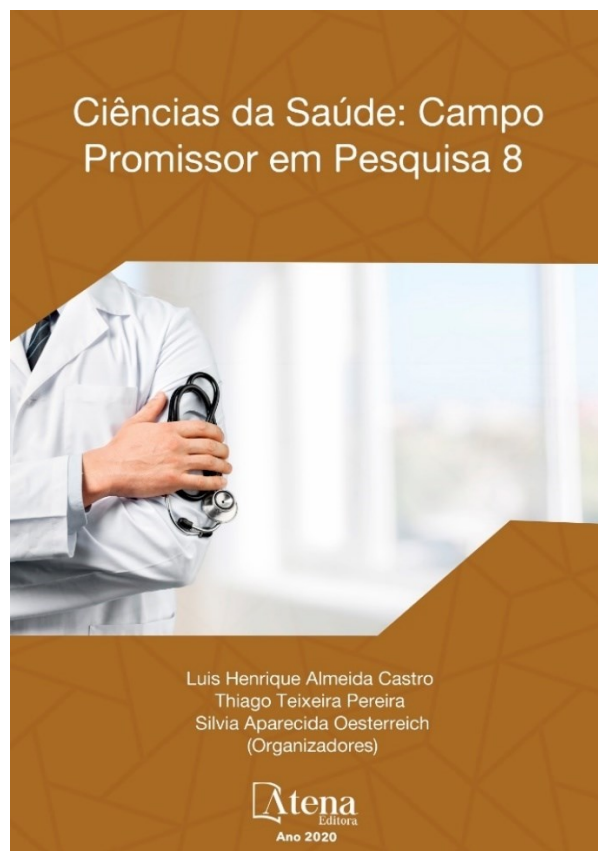
Analisar os efeitos do treinamento resistido progressivo com manipulação do volume de treinamento sobre as adaptações musculares de camundongos machos adultos saudáveis.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Investigar os efeitos da manipulação do volume de treinamento resistido sobre a força máxima de camundongos machos adultos saudáveis;
- b. Analisar a influência do volume de treinamento resistido sobre a concentração de marcadores séricos de adaptação em camundongos machos adultos saudáveis;
- c. Propor um modelo de predição do ganho de força a partir das variáveis incluídas para a modulação do volume de treinamento resistido de camundongos saudáveis;
- d. Confirmar o papel do volume de treino em grupos treinados com diferentes intensidades, mas o mesmo volume de treino.

4 RESULTADOS

4.1 CAPÍTULO DE LIVRO - BENEFÍCIOS DO TREINAMENTO RESISTIDO COM MANIPULAÇÃO DO VOLUME DE TREINO



Publicado (2020) no livro Ciências da Saúde: Campo Promissor em Pesquisa 8

ISBN 978-85-7247-990-5

Capítulo 4 (pp. 25–36).

Atena Editora (Ponta Grossa, PR).

DOI: 10.22533/at.ed.9052011024

CAPÍTULO 4

BENEFÍCIOS DO TREINAMENTO RESISTIDO COM MANIPULAÇÃO DO VOLUME DE TREINO

Data de aceite: 05/02/2020

Data de submissão: 09/12/19

Álvaro Nóbrega de Melo Madureira

Departamento de Bioquímica, Universidade
Federal de Pernambuco
Recife-PE

<http://lattes.cnpq.br/5425501772713445>

João Ricardhis Saturnino de Oliveira

Departamento de Bioquímica, Universidade
Federal de Pernambuco
Recife-PE

<http://lattes.cnpq.br/0295659137782141>

Wildberg Alencar Lima

Departamento de Bioquímica, Universidade
Federal de Pernambuco
Recife-PE

<http://lattes.cnpq.br/2558291734321905>

Vera Lúcia de Menezes Lima

Departamento de Bioquímica, Universidade
Federal de Pernambuco
Recife-PE

<http://lattes.cnpq.br/8429792710135888>

variáveis, das quais o volume tem se mostrado determinante para a hipertrofia muscular esquelética. Diversos estudos compararam diferentes volumes de TR, e observaram uma relação dose-resposta entre este e a hipertrofia muscular. Ou seja, quanto maior o volume, maior é a hipertrofia promovida pelo TR. Esta resposta é controlada por mecanismos moleculares de regulação da síntese proteica. Assim como a hipertrofia muscular, a sinalização para a hipertrofia também apresenta uma relação dose-resposta para com o volume de TR. No entanto, não apenas a hipertrofia e a sinalização apresentam esta característica. Alterações metabólicas, como a sensibilidade à insulina e o perfil lipídico também apresentam relação semelhante com o volume de TR. Por fim, o volume de TR se mostra eficaz na promoção de melhorias à capacidade funcional e qualidade de vida, atestando a ampla gama de fatores alterados e importância da manipulação desta variável.

PALAVRAS-CHAVE: Volume; Treinamento Resistido; Hipertrofia; Sinalização Celular; Qualidade de Vida.

RESUMO: O treinamento resistido (TR) é realizado através de contrações musculares executadas contra uma força oposta. Este tipo de treinamento é composto por uma série de

BENEFITS OF RESISTANCE TRAINING

WITH MANIPULATION OF TRAINING VOLUME

ABSTRACT: Resistance training (RT) is performed through muscle contractions that occur against an opposite force. This type of training consists of a series of variables, of which volume has been shown to be determinant for skeletal muscle hypertrophy. Several studies compared different volumes of RT, and observed a dose-response relationship between the volume and muscle hypertrophy. That is, the larger the volume, the greater the hypertrophy promoted by RT. This response is controlled by molecular mechanisms of protein synthesis regulation. As with muscle hypertrophy, signaling for hypertrophy also has a dose-response relationship to RT volume. However, hypertrophy is not the only result. Metabolic changes, such as insulin sensitivity and lipid profile also have a similar relationship with RT volume. Finally, the RT volume is effective in promoting improvements in functional capacity and quality of life, at testing to the wide range of altered factors and the importance of manipulating this variable.

KEYWORDS: Volume; Resistance training; Hypertrophy; Cellular signaling; Quality of life.

INTRODUÇÃO

Treinamento resistido (TR) é um tipo de exercício em que os músculos se movimentam contra uma carga, seja esta exercida pelo próprio peso corporal, por elásticos ou por equipamentos. Este tipo de exercício é executado com movimentos consecutivos, chamados de repetições, que em conjunto dão origem às séries (KRAEMER; RATAMESS, 2004). Para cada exercício há um número ou uma margem determinada de séries, e o mesmo é válido para as repetições que compõem cada série (FLECK; KRAEMER, 2014). Estes valores podem ser utilizados para calcular o volume do TR.

O volume de cada série pode ser calculado através do número de repetições executadas pela carga utilizada (RIBEIRO et al., 2016) ou através do número de repetições pela intensidade (a porcentagem da carga máxima para um determinado exercício, ex. % de uma repetição máxima) (CHESTNUT; DOCHERTY, 1999). A soma dos volumes de cada série executada na sessão representa o volume total da sessão, assim como a soma dos volumes de cada sessão realizada ao longo da semana representa o volume semanal, e sucessivamente (RIBEIRO et al., 2016).

Deste modo, o TR é composto por uma série de variáveis que, quando manipuladas corretamente, conferem especificidade ao estímulo aplicado e à adaptação subsequente (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 2009). Comparações realizadas anteriormente demonstraram que diferentes protocolos de TR induzem o mesmo nível de hipertrofia muscular, quando o volume acumulado em ambos os protocolos é o mesmo (ANGLERI; UGRINOWITSCH; LIBARDI, 2017;

RIBEIRO et al., 2016; SCHOENFELD et al., 2014).

Estes resultados demonstram que o volume do TR parece ser determinante na indução da hipertrofia muscular, fator que atribui grande importância à manipulação desta variável e que traz grandes benefícios ao corpo (FIGUEIREDO; DE SALLES; TRAJANO, 2018). No entanto, o TR induz respostas sistêmicas que podem influenciar diferentes fatores, além da hipertrofia muscular. Sendo assim, outras respostas que o volume de TR pode promover também serão discutidas ao longo deste capítulo.

1 | ALTERAÇÕES MUSCULARES DECORRENTES DO TREINAMENTO

O volume de TR apresenta uma relação dose-resposta para com a hipertrofia, ou seja, quanto maior o volume acumulado (dose), maior será a hipertrofia (resposta) induzida pelo programa de treinamento. Esta relação foi observada em recente metanálise, na qual 15 estudos compararam diferentes volumes de TR, e mostraram tendência a maior hipertrofia quanto maior foi o volume de TR acumulado. O estudo recomenda a realização de, pelo menos, 10 séries por grupamento muscular a cada semana para maximização dos resultados (SCHOENFELD; OGBORN; KRIEGER, 2017). Além deste, o estudo de Schoenfeld et al. (2019) comparou os efeitos de 1 série, 3 séries e 5 séries por exercício na espessura muscular de homens treinados e, observou hipertrofia muscular esquelética mais significativa nos indivíduos que executaram mais séries por exercício.

Klemp et al. (2016) compararam dois programas de TR com intensidades diferentes, mas com volumes equalizados - ou seja, apesar da carga ser diferente entre os grupos, o volume acumulado foi o mesmo. Foi utilizado o modelo de periodização ondulatória em ambos os grupos, no qual cada um treinou três vezes por semana com intensidade crescente a cada dia. Não foram identificadas diferenças entre os grupos no que diz respeito à hipertrofia. Tendo em vista que a intensidade era diferente entre os grupos, bem como a quantidade de repetições executadas, é provável que o responsável pelas similaridades entre os grupos no quesito hipertrofia se deva ao volume, que foi também similar.

Em outro estudo (LASEVICIUS et al., 2018), foram comparados programas de TR com intensidades de 20%, 40%, 60% e 80% de uma repetição máxima (RM), com volume equalizado. A hipertrofia muscular induzida foi similar entre os grupos que treinaram com intensidades de 40% de RM ou maior, enquanto o TR executado com 20% de RM não apresentou resultados da mesma magnitude, apesar da hipertrofia ter ocorrido.

Angleri, Ugrinowitsch e Libardi (2017) compararam dois métodos de TR diferenciados, com o TR tradicional. Os métodos utilizados no estudo foram o drop-set e o método piramidal crescente. O drop-set consiste na realização de

uma série até a falha concêntrica momentânea, pausa curta, redução da carga em 20%, repetições até a falha, pausa curta, redução de 20% da carga, e assim sucessivamente. O método piramidal crescente consiste no aumento da carga, e na concomitante diminuição da margem de repetições a cada série executada. Não foram observadas diferenças na hipertrofia induzida pelos diferentes protocolos. Visto que a única variável constante entre os grupos foi o volume de TR, esta parece ser determinante na indução da hipertrofia.

Por fim, foram comparados dois protocolos de TR com diferentes manipulações de carga e volumes equalizados. Um grupo executou 7 séries de 3 RM, enquanto o outro executou 3 séries de 10 RM para 9 exercícios, durante 8 semanas. Não houveram diferenças entre a hipertrofia promovida pelos dois protocolos. Portanto, os autores concluíram que a manipulação da carga não interfere a hipertrofia muscular, quando o volume acumulado é o mesmo entre protocolos (SCHOENFELD et al., 2014).

2 | MECANISMOS MOLECULARES DE INDUÇÃO DA HIPERTROFIA

A estimulação das vias de sinalização indutoras de hipertrofia muscular pode se dar através de fatores de crescimento, ou da aplicação de sobrecarga (MCGLORY; PHILLIPS, 2015). Uma molécula central nas alterações da síntese proteica pós-exercício é a proteína mTOR. Esta proteína é uma serina/treonina quinase, mediador principal controlador da proteossíntese, que interage com outras proteínas formando o complexo proteico mTORC1. O mTORC1 é formado pelas proteínas mTOR (subunidade catalítica), mLST8 (função desconhecida), DEPTOR (inibidor da mTOR), raptor (regula a conformação, localização e ligação do substrato à mTORC1), PRAS40 (inibidor da mTOR) e pelo complexo Tti1/Tel2 (estabiliza a mTORC1) (LAPLANTE; SABATINI, 2012).

Um dos fatores de crescimento que estimula a suprarregulação da mTORC1 é o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) (MIYAZAKI; MCCARTHY; ESSER, 2010). O IGF-1 liga-se ao seu receptor tirosina quinase na membrana, que sofre uma autofosforilação, criando um sítio de ancoragem para o substrato do receptor de insulina 1/2 (IRS-1/2) (YONEYAMA et al., 2018). O IRS-1/2 recruta o fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), que sintetiza o fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3) a partir da fosforilação do fosfolípido de membrana fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (STEPHENS et al., 1993). O PIP3 na membrana plasmática funciona como um sítio de ancoragem para a proteína quinase B (Akt/PKB) (JAMES et al., 1996). Neste sítio de ancoragem, a Akt/PKB é fosforilada pela proteína quinase 1 dependente de 3-fosfatidil inositol em um sítio (DANGELMAIER et al., 2014), e

pela mTORC2 em outro (SARBASSOV, 2005). Esta dupla fosforilação resulta na ativação completa da Akt/PKB, que fosforila a tuberina (TSC2), inativando-a.

No estado de repouso, a TSC2 encontra-se ligada à Rheb (Ras homologue enriched in brain) GTPase, mantendo-a inativa através da ligação de uma molécula de GDP à mesma (INOKI et al., 2003). Quando fosforilada, a TSC2 é inativada, e se dissocia da Rheb, permitindo a sua ativação através da ligação desta ao GTP (TEE et al., 2003). Tanto a sinalização induzida por fatores de crescimento, quanto aquela induzida por sobrecarga possuem a característica de induzir a fosforilação da TSC2, e a dissociação entre esta e a Rheb (MARCOTTE; WEST; BAAR, 2015). Sendo assim, a Rheb ligada ao GTP ativa a mTORC1, estimulando a atividade quinase da mTOR, e sua sinalização ladeira abaixo (HUANG; MANNING, 2009).

Por sua vez, a mTORC1 controla a síntese proteica pela fosforilação da proteína ribossomal de 70-kDa S6 quinase 1 (p70s6k1) (MARTIN et al., 2014). O exercício aumenta a atividade quinase da mTORC1, aumentando a síntese proteica. No entanto, acredita-se que a ativação da mTORC1 induzida pelo exercício seja independente da Akt/PKB (FIGUEIREDO; MARKWORTH, 2015) não necessita portanto do IGF-1 (SPANGENBURG et al. 2008; MIYAZAKI et al., 2011). A p70s6k1 é fosforilada pela mTORC1 no resíduo de treonina 389 (p70s6k1^{Thr389}), o que suprarregula tanto a iniciação da tradução pela proteína SKAR (RICHARDSON et al., 2004), quanto o alongamento pela quinase do fator eucariótico de alongação 2 (EEF2K) (WANG et al., 2014). Já foi demonstrado que o grau de fosforilação da p70s6k1^{Thr389} é dependente do volume de TR. No estudo de Terzis et al.(2010), foi feita uma comparação entre a execução de 1, 3 ou 5 séries, o que representa um volume progressivamente maior e, quanto maior foi o volume acumulado, maior foi o grau de fosforilação da p70s6k1^{Thr389}. Estes resultados corroboram os do estudo de Kumar et al. (2012), onde foi observada maior fosforilação da p70s6k1^{Thr389}, bem como maior síntese proteica, quanto maior foi o volume acumulado em indivíduos idosos.

A 4EBP1 inibe a função do fator eucariótico de iniciação 4E (EIF4E), e é inibida quando fosforilada pela mTORC1 no resíduo Thr37/46 (GINGRAS et al., 1999). Burd et al. (2010) compararam três programas de TR, onde um grupo executou 4 séries de extensão de joelhos com 90% de 1RM até a falha; um segundo grupo executou as 4 séries com 30% de 1RM, de maneira que o volume fosse o mesmo do grupo anterior; e o terceiro grupo executou as 4 séries com 30% de 1RM até falha. Este último foi o grupo que acumulou o maior volume de TR entre os 3, e também apresentou uma maior fosforilação de 4EBP1 em até 4 horas após a sessão. A fosforilação e inativação da 4EBP1 permite a interação do EIF4E com o fator eucariótico de iniciação 4G (EIF4G), suprarregulando, também, a síntese proteica (GRÜNER et al., 2016), sendo este mais um ponto no qual o volume de TR

pode regular a síntese proteica.

Outros possíveis mecanismos de ativação da mTORC1 pelo exercício são a ligação direta do ácido fosfatídico sintetizado a partir da membrana do músculo esquelético à mTOR (HORNBERGER et al., 2006). As quinases focais de adesão (FAK) apresentam sensibilidade à aplicação de sobrecarga, e também se figuram entre os potenciais ativadores da mTORC1 (GORDON; FLÜCK; BOOTH, 2001). A fosfolipase D e o diacilglicerol quinase zeta também são responsivas a estímulos mecânicos (YOU et al., 2014), mas evidências futuras confirmarão se estas moléculas são responsáveis pela ativação da mTORC1, bem como da sua cascata.

Em 2005, BYFIELD; MURRAY; BACKER, relataram uma via localizada acima da via mTORC1, classe 3 da fosfatidilinositol quinase (Vps34) e que a sua inibição na depleção de aminoácidos, também comprometia a via mTORC1. MACKENZIE et al., 2009, demonstraram que o estímulo resultante de uma sessão de exercício de força foi suficiente para estimular a sinalização do mTORC1, além de aumentar a atividade de Vps34 pós exercício.

Estas alterações na síntese proteica são preditoras de adaptações fenotípicas (ADEGOKE; ABDULLAHI; TAVAJOH-FINI, 2012), visto que maior síntese proteica implica em maior conteúdo de proteínas musculares, o que pode indicar a indução ou potencialização da hipertrofia muscular esquelética (MCGLODY; PHILLIPS, 2015), demonstrando a importância do volume de treinamento no processo de indução desta resposta.

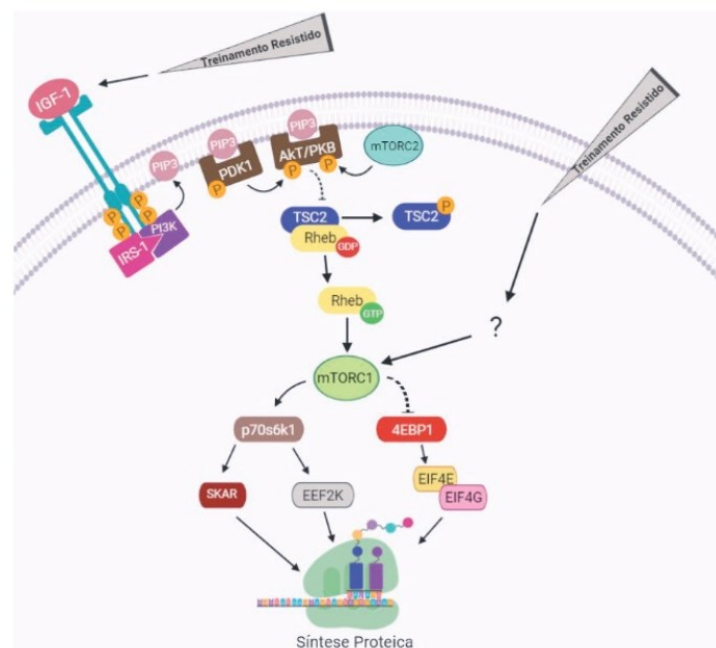


Figura 1. Mecanismo de aumento da síntese proteica em resposta ao treino resistido.

3 | RELEVÂNCIA CLÍNICA DA MANIPULAÇÃO DO VOLUME

Alterações bioquímicas

No estudo de Reed et al. (2012), o grupo que executou 3 séries obteve melhorias de maior magnitude no teste oral de tolerância, bem como no índice de sensibilidade à insulina, em comparação aos grupos controle e que executou apenas 1 série por exercício, após 2 sessões de TR. Já no estudo de Phillips et al. (2010), quando comparadas a execução de 1 ou 3 séries por exercício, não foram observadas diferenças na glicemia entre os tratamentos. No entanto, a concentração de insulina no grupo que executou mais séries foi significativamente menor, o que demonstra a importância do volume de TR na indução de melhorias na sensibilidade à insulina. Estes resultados se somam aos observados por Black, Swan e Alvar (2010), no estudo em que avaliaram os efeitos da intensidade e do volume de TR na glicemia. Neste estudo, maior volume de TR foi eficaz em reduzir agudamente a glicemia, havendo uma maior captação de glicose, independente da ação da insulina após o exercício.

Correa et al. (2014) analisaram os efeitos do volume de TR no perfil lipídico com volumes diferentes - um com alto volume, e outro com baixo volume - em mulheres após a menopausa. Neste estudo, o TR com alto volume foi mais eficaz em melhorar o perfil lipídico após 12 semanas de treinamento. Nunes et al. (2016) observaram maior redução das concentrações totais de colesterol, e de LDL-c em mulheres na pós-menopausa que realizaram o TR com maior volume (6 séries), em comparação àquelas que realizaram o TR com menor volume (3 séries) após 16 semanas de intervenção. Em outro estudo, Correa et al. (2015) compararam os efeitos de diferentes volumes de treinamento na lipídemia pós-prandial, e quem executou o TR com maior volume obteve melhora das concentrações lipídicas pós-prandiais de maior magnitude em comparação ao grupo que acumulou menor volume.

Cunha et al. (2019) compararam protocolos de treinamento com diferentes volumes em mulheres idosas sedentárias. Um grupo executou 1 série por exercício, para um total de 8 exercícios, enquanto o outro grupo executou 3 séries por exercício. O grupo que executou mais séries obteve melhorias mais significativas na glicemia e no perfil lipídico.

Capacidade Funcional

Além de alterações moleculares e bioquímicas, o TR consegue influenciar em variáveis mais palpáveis e de importância para desfechos clínicos. Em um estudo, com mulheres na pós-menopausa, o TR realizado com 6 séries foi superior àquele realizado com 3 séries na melhoria de parâmetros abdominais de obesidade,

influenciando, em parte, a velocidade de caminhada das participantes, pois permitia maior capacidade de transferência de carga aos indivíduos (NUNES et al., 2017). No estudo de Farinatti et al. (2013), foram comparadas frequências distintas de treinamento (1, 2 ou 3 sessões por semana) em mulheres idosas treinando por 16 semanas. Em cada sessão, foi realizada apenas 1 série por exercício, de modo que, quanto maior fosse a frequência, maior seria o volume semanal. De acordo com os resultados, maior frequência e consequentemente maior volume de TR semanal, induzem melhorias mais significativas na capacidade funcional e na força de mulheres idosas. Ramirez-Campillo et al. (2016) submeteram mulheres idosas a frequências de treinamento de 2 ou 3 sessões por semana, durante 12 semanas. Ao mesmo tempo que o volume de TR foi o mesmo entre os grupos, as alterações funcionais também foram semelhantes, das quais são exemplos o teste de sentar e levantar, sprint de caminhada de 10 metros, equilíbrio e força de preensão manual. Este estudo também avaliou a qualidade de vida, através do Questionário de Qualidade de Vida Específico para a Menopausa, no qual ambos os grupos obtiveram melhorias significativas na qualidade de vida (domínios físico, psicossocial e geral), com a mesma magnitude.

Benefícios da manipulação do volume	
Metabólico: Redução da glicemia; Melhora do perfil lipídico.	Prevenção: Redução do risco cardiovascular; Redução de riscos metabólicos.
Muscular: Aumento da força máxima; Hipertrofia muscular.	Promoção: Melhora da qualidade de vida; Melhora da funcionalidade.

Tabela 1. Principais desfechos clínicos decorrentes da manipulação do volume

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O volume no treinamento resistido tem sido reportado como determinante para hipertrofia muscular. Além disso, evidências mostram sua relação direta com melhora metabólica e funcional, apesar de não haver elucidação clara dos riscos e benefícios da manipulação desta variável do treinamento físico.

REFERÊNCIAS

ADEGOKE, O. A. J.; ABDULLAHI, A.; TAVAJOHI-FINI, P. **mTORC1 and the regulation of skeletal muscle anabolism and mass**. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, v. 37, n. 3, p. 395–406, jun. 2012.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. **Progression Models in Resistance Training for**

- Healthy Adults.** *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 41, n. 3, p. 687–708, mar. 2009.
- ANGLERI, V.; UGRINOWITSCH, C.; LIBARDI, C. A. **Crescent pyramid and drop-set systems do not promote greater strength gains, muscle hypertrophy, and changes on muscle architecture compared with traditional resistance training in well-trained men.** *European Journal of Applied Physiology*, v. 0, n. 0, p. 0, 2017.
- BLACK, L. E.; SWAN, P. D.; ALVAR, B. A. **Effects of Intensity and Volume on Insulin Sensitivity During Acute Bouts of Resistance Training.** *Journal of Strength and Conditioning Research*, v. 24, n. 4, p. 1109–1116, abr. 2010.
- BYFIELD, M.P.; MURRAY, J.T.; BACKER, J.M. **hVps34 is a nutrient-regulated lipid kinase required for activation of p70 S6 kinase.** *J Biol Chem*. 2005;38:33076-33082
- BURD, N. A. et al. **Low-load high volume resistance exercise stimulates muscle protein synthesis more than high-load low volume resistance exercise in young men.** *PLoS ONE*, v. 5, n. 8, 2010.
- CHESTNUT, J. L.; DOCHERTY, D. **The Effects of 4 and 10 Repetition Maximum Weight-Training Protocols on Neuromuscular Adaptations in Untrained Men.** *Journal of Strength and Conditioning Research*, v. 13, n. 4, p. 353–359, 1999.
- CORREA, C. S. et al. **Effects of high and low volume of strength training on muscle strength, muscle volume and lipid profile in postmenopausal women.** *Journal of Exercise Science & Fitness*, v. 12, n. 2, p. 62–67, dez. 2014.
- CORREA, C. S. et al. **High-volume resistance training reduces postprandial lipaemia in postmenopausal women.** *Journal of Sports Sciences*, v. 33, n. 18, p. 1890–1901, 2015.
- CUNHA, P. M. et al. **Comparision of Low and High Volume of Resistance Training on Body Fat and Blood Biomarkers in Untrained Older Women.** *Journal of Strength and Conditioning Research*, n. May, p. 1, jul. 2019.
- DANGELMAIER, C. et al. **PDK1 selectively phosphorylates Thr(308) on Akt and contributes to human platelet functional responses.** *Thrombosis and Haemostasis*, v. 111, n. 03, p. 508–517, 22 nov. 2014.
- FARINATTI, P. T. V. et al. **Effects of different resistance training frequencies on the muscle strength and functional performance of active women older than 60 years.** *Journal of Strength and Conditioning Research*, v. 27, n. 8, p. 2225–2234, 2013.
- FIGUEIREDO, V. C.; DE SALLES, B. F.; TRAJANO, G. S. **Volume for Muscle Hypertrophy and Health Outcomes: The Most Effective Variable in Resistance Training.** *Sports Medicine*, v. 48, n. 3, p. 499–505, 11 mar. 2018.
- FIGUEIREDO, V. C.; MARKWORTH, J. F. **Mechanisms of protein synthesis activation following exercise: new pieces to the increasingly complex puzzle.** *The Journal of Physiology*, v. 593, n. 21, p. 4693–4695, 2015.
- FLECK, S. J.; KRAEMER, W. J. **Designing Resistance Training Programs.** 4th. ed. [s.l.] HumanKinetics, 2014.
- GINGRAS, A.-C. et al. **Regulation of 4E-BP1 phosphorylation: a novel two-step mechanism.** *Genes & Development*, v. 13, n. 11, p. 1422–1437, 1 jun. 1999.
- GORDON, S. E.; FLÜCK, M.; BOOTH, F. W. **Selected Contribution: Skeletal muscle focal adhesion kinase, paxillin, and serum response factor are loading dependent.** *Journal of Applied*

Physiology, v. 90, n. 3, p. 1174–1183, 1 mar. 2001.

GRÜNER, S. et al. **The Structures of eIF4E-eIF4G Complexes Reveal an Extended Interface to Regulate Translation Initiation.** Molecular Cell, v. 64, n. 3, p. 467–479, 3 nov. 2016.

HORNBERGER, T. A. et al. **The role of phospholipase D and phosphatidic acid in the mechanical activation of mTOR signaling in skeletal muscle.** Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 103, n. 12, p. 4741–4746, 21 mar. 2006.

HUANG, J.; MANNING, B. D. **A complex interplay between Akt, TSC2 and the two mTOR complexes.** Biochemical Society Transactions, v. 37, n. 1, p. 217–222, 1 fev. 2009.

INOKI, K. et al. **RhebGTPase is a direct target of TSC2 GAP activity and regulates mTOR signaling.** Genes & development, v. 17, n. 15, p. 1829–34, 1 ago. 2003.

JAMES, S. R. et al. **Specific binding of the Akt-1 protein kinase to phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate without subsequent activation.** Biochemical Journal, v. 315, n. 3, p. 709–713, 1 maio 1996.

KLEMP, A. et al. **Volume-equated high- and low-repetition daily undulating programming strategies produce similar hypertrophy and strength adaptations.** Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, v. 41, n. 7, p. 699–705, jul. 2016.

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.

KUMAR, V. et al. **Muscle protein synthetic responses to exercise: Effects of age, volume, and intensity.** Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences, v. 67, n. 11, p. 1170–1177, 2012.

LAPLANTE, M.; SABATINI, D. M. **mTOR Signaling in Growth Control and Disease.** Cell, v. 149, n. 2, p. 274–293, abr. 2012.

LASEVICIUS, T. et al. **Effects of different intensities of resistance training with equated volume load on muscle strength and hypertrophy.** European Journal of Sport Science, v. 18, n. 6, p. 772–780, 2018.

MARCOTTE, G. R.; WEST, D. W. D.; BAAR, K. **The Molecular Basis for Load-Induced Skeletal Muscle Hypertrophy.** Calcified Tissue International, v. 96, n. 3, p. 196–210, 31 mar. 2015.

MARTIN, T. D. et al. **mTORC1 and JNK coordinate phosphorylation of the p70S6K1 autoinhibitory domain in skeletal muscle following functional overloading.** American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, v. 306, n. 12, p. E1397–E1405, 15 jun. 2014.

MACKENZIE, M.G.; HAMILTON, D.L.; MURRAY, J.T.; TAYLOR, P.M.; BAAR, K. **mVps34 is activated following high-resistance contractions.** J Physiol. 2009;587(1):253-250

MCGLORY, C.; PHILLIPS, S. M. **Exercise and the Regulation of Skeletal Muscle Hypertrophy.** Progress in Molecular Biology and Translational Science, n. February, 2015.

MIYAZAKI, M.; MCCARTHY, J. J.; ESSER, K. A. **IGF-1-induced phosphorylation and altered distribution of TSC1/ TSC2 in C2C12 myotubes.** Febs J., v. 277, n. 9, p. 2180–2191, 2010.

MIYAZAKI, M.; MCCARTHY, J.J.; FEDELE, M.J.; ESSER, K.A. **Early activation of mTORC1 signalling in response to mechanical overload is independent of phosphoinositide 3-kinase / Akt signaling.** J Physiol. 2011;589:1831-1846.

NUNES, P. R. P. et al. **Effect of resistance training on muscular strength and indicators of abdominal adiposity, metabolic risk, and inflammation in postmenopausal women: controlled and randomized clinical trial of efficacy of training volume.** AGE, v. 38, n. 2, p. 40, 17 abr. 2016.

NUNES, P. R. P. et al. **Effect of resistance training volume on walking speed performance in postmenopausal women: A randomized controlled trial.** Experimental Gerontology, v. 97, n. May, p. 80–88, 2017.

PHILLIPS, M. D. et al. **Influence of commonly employed resistance exercise protocols on circulating IL-6 and indices of insulin sensitivity.** Journal of Strength and Conditioning Research, v. 24, n. 4, p. 1091–1101, abr. 2010.

RAMIREZ-CAMPILLO, R. et al. **Effects of different doses of high-speed resistance training on physical performance and quality of life in older women: a randomized controlled trial.** Clinical interventions in aging, v. 11, p. 1797–1804, dez. 2016.

REED, M. E. et al. **The effects of two bouts of high- and low volume resistance exercise on glucose tolerance in normoglycemic women.** Journal of Strength and Conditioning Research, v. 26, n. 1, p. 251–260, jan. 2012.

RIBEIRO, A. S. et al. **Effects of traditional and pyramidal resistance training systems on muscular strength, muscle mass, and hormonal responses in older women.** Journal of Strength and Conditioning Research, n. October, p. 1, 2016.

RICHARDSON, C. J. et al. **SKAR Is a Specific Target of S6 Kinase 1 in Cell Growth Control.** Current Biology, v. 14, n. 17, p. 1540–1549, set. 2004.

SARBASSOV, D. D. **Phosphorylation and Regulation of Akt/PKB by the Rictor-mTORComplex.** Science, v. 307, n. 5712, p. 1098–1101, 18 fev. 2005.

SCHOENFELD, B. J. et al. **Effects of Different Volume-Equated Resistance Training Loading Strategies on Muscular Adaptations in Well-Trained Men.** Journal of Strength and Conditioning Research, v. 28, n. 10, p. 2909–2918, out. 2014.

SCHOENFELD, B. J. et al. **Resistance Training Volume Enhances Muscle Hypertrophy but Not Strength in Trained Men.** Medicine and Science in Sports and Exercise, v. 51, n. 1, p. 94–103, 2019.

SCHOENFELD, B. J.; OGBORN, D.; KRIEGER, J. W. **Dose-response relationship between weekly resistance training volume and increases in muscle mass: A systematic review and meta-analysis.** Journal of Sports Sciences, v. 35, n. 11, p. 1073–1082, 2017.

SCHOENFELD, B. J.; OGBORN, D.; KRIEGER, J. W. **Effects of Resistance Training Frequency on Measures of Muscle Hypertrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Sports Medicine, v. 46, n. 11, p. 1689–1697, 2016.

SPANGENBURG, 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.** J Physiol. 2008;586(1):283-291.

STEPHENS, L. et al. **Receptor stimulated accumulation of phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate by G-protein mediated pathways in human myeloid derived cells.** The EMBO Journal, v. 12, n. 6, p. 2265–2273, 1993.

TEE, A. R. et al. **Tuberous Sclerosis Complex Gene Products, Tuberin and Hamartin, Control mTOR Signaling by Acting as a GTPase-Activating Protein Complex toward Rheb.** Current Biology, v. 13, n. 15, p. 1259–1268, ago. 2003.

TERZIS, G. et al. **The degree of p70S6k and S6 phosphorylation in human skeletal muscle in response to resistance exercise depends on the training volume.** European Journal of Applied Physiology, v. 110, n. 4, p. 835–843, 2010.

WANG, X. et al. **Eukaryotic Elongation Factor 2 Kinase Activity Is Controlled by Multiple Inputs from Oncogenic Signaling.** Molecular and Cellular Biology, v. 34, n. 22, p. 4088–4103, 15 nov. 2014.

YONEYAMA, Y. et al. **IRS-1 acts as an endocytic regulator of IGF-I receptor to facilitates sustained IGF signaling.** eLife, v. 7, p. 1–34, 2018.

YOU, J.-S. et al. **The Role of DiacylglycerolKinase ζ and Phosphatidic Acid in the Mechanical Activation of Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Signaling and Skeletal Muscle Hypertrophy.** Journal of Biological Chemistry, v. 289, n. 3, p. 1551–1563, 17 jan. 2014.

4.2 ARTIGO 1 - THE ROLE OF IL-6 RELEASED DURING EXERCISE TO INSULIN SENSITIVITY AND MUSCLE HYPERTROPHY



Aceito pela revista Mini-Reviews in Medicinal Chemistry em 27/01/2022

ISSN: 1875-5607 (Online)

ISSN: 1389-5575 (Impresso)

Qualis (2013-2016): Ciências Biológicas II – B1

Novo Qualis: A3

Fator de Impacto: 3.862

DOI: 10.2174/1389557522666220309161245

The Role of IL-6 Released During Exercise to Insulin Sensitivity and Muscle Hypertrophy

Álvaro Nóbrega de Melo Madureira¹, João Ricardhis Saturnino de Oliveira¹, Vera Lúcia de Menezes Lima^{1*}.

¹Laboratory of Lipids and Application of Biomolecules to Prevalent and Neglected Diseases (LAB-DPN), Department of Biochemistry, Federal University of Pernambuco (UFPE).

ABSTRACT

Interleukin-6 (IL-6) influences both inflammatory response and anti-inflammatory processes. This cytokine can be released by the exercising skeletal muscle, which characterizes it as a myokine. Unlike what is observed in inflammation, IL-6 produced by skeletal muscle is not preceded by the release of other pro-inflammatory cytokines, but it seems to be dependent on the lactate produced during exercise, thus causing different effects from those seen in inflammatory state. After binding to its receptor, myokine IL-6 activates the PI3K-Akt pathway. One consequence of this upregulation is the potentiation of insulin signaling, which enhances insulin sensitivity. IL-6 increases GLUT-4 vesicle mobilization to muscle cell periphery, increasing the glucose transport into the cell, and also glycogen synthesis. Muscle glycogen provides energy for the ATP resynthesis, and regulates Ca^{2+} release by the sarcoplasmic reticulum, influencing muscle contraction, and, hence, muscle function by multiple pathways. Another implication for the upregulation of PI3K-Akt pathway is the activation of mTORC1, which regulates mRNA translational efficiency by regulating translation machinery, and translational capacity by inducing ribosomal biogenesis. Thus, IL-6 may contribute for skeletal muscle hypertrophy and function by increasing contractile protein synthesis.

Keywords: cytokine, diabetes, glucose, hypertrophy, TNF- α , glycogen.

1. INTRODUCTION

Detrimental effects of systemic increased IL-6 concentrations are related to chronic inflammation, because it induces tissue damage and is correlated to disease activity in many conditions, such as dyslipidemia [1,2]. Also, IL-6 activates JAK-STAT-SOCS3 pathway, impairing insulin signaling in chronic inflammatory conditions, such as obesity [3]. However, the identification of interleukin 6 (IL-6) as a myokine was determinant to break the paradigm that its function is strictly pro-inflammatory.

IL-6 release during inflammation is preceded by the release of tumor necrosis factor alpha (TNF- α), which does not occur at the same proportion during exercise [4]. IL-6 concentration in plasma increases up to 100 times after exercise [5], this situation used to be previously associated to muscle damage, given the classical vision of IL-6 as a pro-inflammatory cytokine [6]. These observations were refuted afterwards, suggesting that IL-6 release is regulated by other mechanisms, and could play a benefic role [7].

Release of IL-6 by skeletal muscle is independent of TNF- α release, and this promotes different effects from those seen in inflammation, since the cytokine environment is different [8]. IL-6 limits pro-inflammatory gene expression, reducing cytokine production, and enhances macrophage responsivity to IL-4, an anti-inflammatory cytokine [9]. It also stimulates IL-1ra and IL-10 production, which inhibit expression and signaling of pro-inflammatory cytokines, such as IL-1 α , IL-1 β and TNF- α [10-13].

Additionally, IL-6 influences glucose homeostasis in skeletal muscle by increasing insulin sensitivity in response to exercise, and playing important role to glucose metabolism and muscle function [14]. Therefore, the aim of the present review is to describe the elucidated mechanisms for insulin sensitivity induced by IL-6 produced by skeletal muscle during contraction, as well as to discuss possible influences mediated by IL-6 for skeletal muscle function and hypertrophy.

2. INTERLEUKIN-6 SIGNALING PATHWAY

IL-6 is a protein expressed by *IL6* gene, located at chromosome 7p15-21 [15], which encodes 212 amino acids, cleaved at N-terminal portion to produce a 184-amino acid peptide with molecular weight of 21-28 kDa [16]. Models of chronic inflammation demonstrated that IL-6 may cause impaired muscle cell differentiation [17] and skeletal muscle atrophy [18].

IL-6-induced muscle atrophy could be attributed to increased JAK-STAT3 signaling [19], that results in SOCS3 upregulation, which degrades insulin receptor substrate 1 (IRS-1) and negatively correlates with muscle protein content [20,21]. Moreover, IL-6 downregulates mTOR and p70S6K1 signaling, both involved in regulation of muscle protein synthesis and hypertrophy [17].

Among many tissues, IL-6 is also produced and stored by skeletal muscle in intracellular vesicles [22]. When released by the skeletal muscle during exercise, IL-6 generates effects different from those when it is produced by other tissues under distinct stimuli, such as the promotion of endothelial function and revascularization, bone formation and muscle hypertrophy [23]. The duality of IL-6 seems to be related to the mechanism of release as shown in Table 1.

Table 1. Main stimulations of IL-6 and their influences on glucose metabolism and skeletal muscles.

IL-6 origin	Pathway	Glucose	Muscle
Inflammation	Activation of JAK-STAT-SOCS3 [19]	Impaired insulin signaling [21]	Reduction in protein synthesis [20]
Inflammation	Inhibition of mTOR [17]	ND	Reduction in protein content [20]
Muscle contraction	Activation of AMPK [45]	GLUT-4 mobilization and insertion in muscle cell membrane [46]	Enhancement in muscle contraction [51, 52]
Muscle contraction	Activation of Akt [39]	GLUT-4 mobilization, insertion [40] and increased glycogen synthesis [39]	Enhancement in muscle contraction [51, 52]
Muscle contraction	Activation of Akt-mTOR [53]	ND	Hypertrophy [53]

GLUT-4: glucose transporter type 4; ND: no data reported.

This protein has 4 helices, which contains 3 binding sites (Figure 1) [24]. Site 1 binds to IL-6 receptor (IL-6R), whereas sites 2 and 3 interact with an inactive dimer of glycoprotein 130 (gp130), a signal transducer transmembrane protein [25]. After IL-6/IL-6R complex formation, site 2 of IL-6 binds to one of gp130₂ dimer subunits, and site 3 interacts with the remaining subunit, forming the tetramer IL-6/IL-6R/gp130₂ [26].

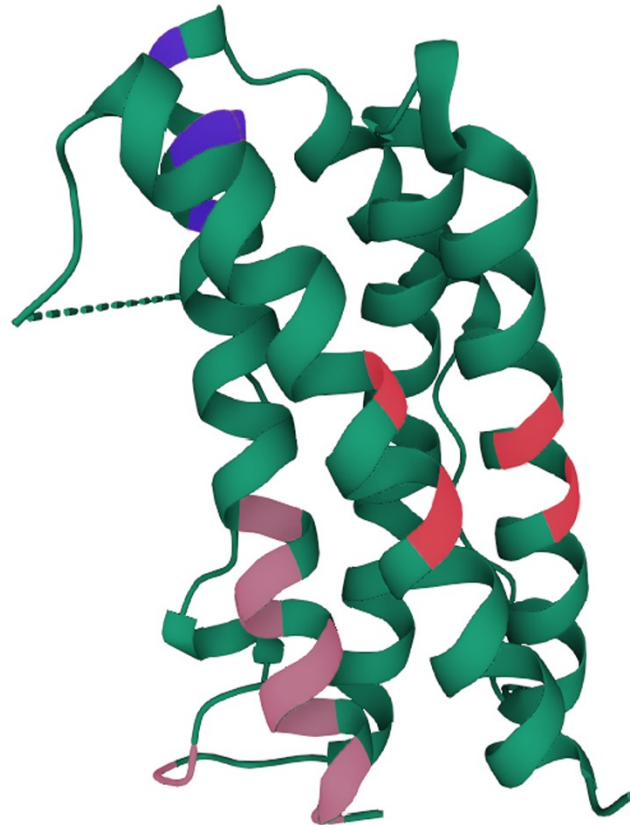


Figure 1. Tertiary structure and binding sites of Interleukin-6. A polypeptide cytokine with molecular mass of 21 to 28 kDa, a four- α -helix structure, and three binding sites. Site 1 in pink (Gln⁷⁵, Ser⁷⁶, Phe¹⁷³, Gln¹⁷⁵, Ser¹⁷⁶, Leu¹⁷⁸, Arg¹⁷⁹, Ala¹⁸⁰, Arg¹⁸², Gln¹⁸³); site 2 in red (Tyr³¹, Gly³⁵, Ser¹¹⁸, Val¹²¹); site 3 in purple (Trp¹⁵⁷, Gln¹⁵⁹, Asp¹⁶⁰, Thr¹⁶²). Figure created by the authors.

The release of IL-6 by skeletal muscle depends on the action of specific proteinases, as matrix metalloproteinase 9 (MMP9) [22]. MMP9 may be involved in conformational changes in the sarcolemma, which allows the mobilization of intracellular IL-6 storage vesicles, and

releases the myokine in extracellular space [27]. Exercise increases production and activity of MMP9, possibly inducing post-transcriptional changes by reducing the pH as a result from release of H^+ ions from the hydrolysis of ATP [22,28].

Therefore, it is possible that the direct proportional relation observed between IL-6 release and parameters of exercise, such as intensity and duration [29], also occurs in function of the pH changing. After released to extracellular fluids, IL-6 may act in paracrine, endocrine and autocrine ways. With the binding to IL-6R in this particular situation, it activates Akt and AMPK, consequently increasing insulin sensitivity.

Skeletal muscle content of IL-6 is positively autoregulated by an autocrine mechanism, since IL-6 infusion increases its own mRNA levels in muscle [30]. Accordingly, human skeletal muscle shows enhanced expression of IL-6R after exercise, which could represent a sensitization for IL-6 signaling in skeletal muscle as a response to training and to the effects of the released IL-6 in such conditions [31,32]. Thereby, after a continuous program of exercise, a lower IL-6 concentration would be enough to activate sufficiently its signaling pathway by IL-6/IL-6R/gp130₂ formation.

3. IL-6 REGULATION OF INSULIN SENSITIVITY

After the binding of IL-6/IL-6R is formed, gp130 is activated, and is phosphorylated at Tyr⁷⁵⁹ residue (Tyr⁷⁵⁷ in mice), recruiting protein SHP-2 [33]. Subsequently, SHP-2 binds to Grb2-associated binding protein 1 (Gab1), which is recruited towards plasma membrane by phosphatidylinositol trisphosphate (PIP₃), a membrane phospholipid synthesized by PI3K [34]. PI3K is activated by insulin receptor substrate 1 (IRS-1) [35], and by the formation of the SHP-2/Gab1/PI3K complex after activation of gp130 by IL-6/IL-6R complex [36].

PIP₃ synthesized by PI3K also recruits Akt and PDK1 to plasma membrane [37]. On this site, possibly by autophosphorylation or by the action of a specific Ser⁴⁷³ kinase, Akt is

phosphorylated at Ser⁴⁷³ residue, site where PDK1 associates to the complex, catalyzing phosphorylation at Thr³⁰⁸ residue of Akt [38]. IL-6 also induces Akt Ser⁴⁷³ phosphorylation [30], increasing its susceptibility to full activation, which occurs after phosphorylation at Thr³⁰⁸ residue [35].

After its activation, one of the targets of Akt is Akt substrate of 160 kDa (AS160) [40]. AS160 protein has a GTPase activating domain (GAP) for Rabs, G proteins that participate in formation, traffic and merging of intracellular vesicles, such as glucose transporter type 4 (GLUT-4) storage vesicles [41]. When linked to GTP, Rab proteins found in the membrane of these vesicles are activated, allowing the movement of the vesicles toward sarcolemma, inserting GLUT-4 transporters in sarcolemma and transverse tubules, and glucose transport into the skeletal muscle cell [42,43].

AS160 stimulates GTPase activity of Rab8A and Rab13 proteins, inducing GTP hydrolysis to GDP, which inactivates the Rabs, and prevents vesicle movement and merging, and GLUT-4 transporter insertion [44]. When phosphorylated, AS160 is inhibited and does not stimulate GTPase activity of Rabs, allowing the insertion of GLUT-4 transporter to the sarcolemma [40]. As well as Akt, AMP-activated protein kinase (AMPK), also seems to be influenced by IL-6 [45]. AMPK is responsible for phosphorylation and inhibition of AS160 after exercise, representing a possible second pathway for maintenance of glucose uptake by skeletal muscle cell [46].

IL-6 potentiates the effects of insulin on glycogen synthase kinase 3 α (GSK3 α) phosphorylation at Ser²¹ residue, which is mediated by Akt [39]. GSK3 α inhibits glycogen synthase (GS) action - responsible for glycogen synthesis - by phosphorylating Ser⁶⁴¹, Ser⁶⁴⁵, Ser⁶⁴⁹ and Ser⁶⁵³ residues of GS [47]. Phosphorylation at Ser²¹ residue of GSK3 α inhibits this enzyme, releasing GS to potentiate glycogen synthesis, following the signaling of both IL-6 and insulin [39].

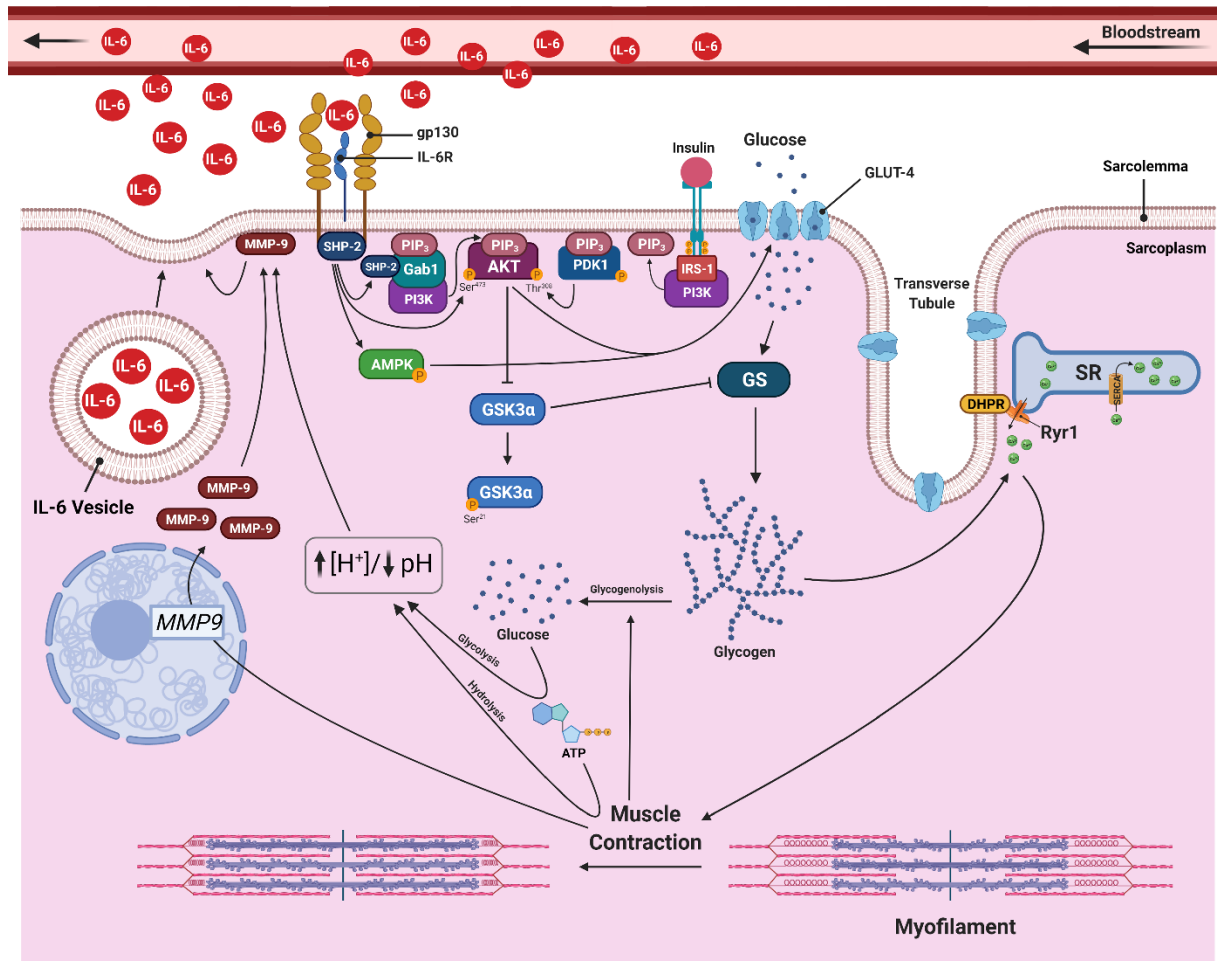


Figure 2. Role of IL-6 as myokine on insulin sensitivity and skeletal muscle cell contraction. Muscle contraction stimulates acidosis and MMP9, which induces IL-6 liberation and autocrine signaling through IL-6R to increase GLUT-4 expression via the AMPK and Akt pathways. This mechanism increases glucose intake by myocytes and enhances muscle contraction. AMPK: AMP-activated protein kinase; Akt: Protein kinase B; DHPR: dihydropyridine receptor; GLUT-4: glucose transporter type 4; Gab1: Grb2-associated binding protein 1; gp130: glycoprotein 130; IL-6: interleukin 6; IRS-1: insulin receptor substrate 1; GSa: activated glycogen synthase; GSK3 α : glycogen synthase kinase 3 α ; MMP-9: matrix metalloproteinase 9; PDK1: *Phosphoinositide-dependent kinase-1*; PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase; PIP3: phosphatidylinositol trisphosphate; SR: sarcoplasmic reticulum; Ryr1: ryanodine receptor 1; SERCA: sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase; SHP-2: Src homology region 2 domain-containing phosphatase-2. Figure created by the authors.

4. IL-6, GLYCOGEN AND MUSCLE FUNCTION

IL-6 may also enhance muscle function through greater insulin sensitivity. The increase in glucose uptake and glycogen formation augments muscle glycogen content, enhancing substrate availability for ATP resynthesis, thus letting the muscle prepared to exercise [48]. Skeletal muscle excitability is determined by the concentration of ATP specifically resynthesized by glycolytic pathway, as this ATP is used by Na⁺-K⁺ ATPase found in transverse tubules for muscle cell repolarization [49].

This mechanism releases stored Ca²⁺, and starts excitation-contraction coupling [50]. Ca²⁺ release by sarcoplasmic reticulum is reduced when muscle glycogen content is depleted, negatively affecting excitation-contraction coupling and, hence, reducing force production by the muscle (Figure 2) [51]. With reduced intracellular Ca²⁺, there is lower availability for Ca²⁺ to bind to troponin C in sarcomeres, reducing cross-bridges formation between actin and myosin, culminating in weaker muscle contractions [52].

Both the metabolic and non-metabolic roles for muscle glycogen related to ATP resynthesis and excitation-contraction coupling highlight the importance of this polypeptide for muscle function maintenance. By increasing glucose uptake and glycogen formation, myokine IL-6 promotes benefits to insulin sensitivity and skeletal muscle function.

5. INFLUENCES OF IL-6 TO SKELETAL MUSCLE HYPERTROPHY

5.1. Activation of mTOR complex 1

IL-6 induces muscle hypertrophy by activating gp130-Akt axis, which activates mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1), a central event to regulation of muscle hypertrophy [53]. mTORC1 regulates mRNA translation in response to training, with a determinant role in skeletal muscle hypertrophy [54]. mTORC1 is formed by mLST8, PRAS40, Raptor, DEPTOR and mTOR kinase subunits [55]. mLST8 subunit stabilizes

mTORC1 structure [56], and mTOR active site, influencing mTOR affinity to phosphorylation targets [57].

Proline-rich Akt substrate of 40 kDa (PRAS40) binds to Raptor subunit of mTORC1 and inhibits the complex [58]. As its name suggests, this subunit is phosphorylated by Akt, specifically at Thr²⁴⁶, which facilitates Ser¹⁸³ phosphorylation by mTOR kinase [59], that causes dissociation of PRAS40 from mTORC1 [60]. PRAS40 dissociation from FRB domain of mTORC1 allows the recruitment and phosphorylation of substrates, such as 4E-BP1 and S6K1, to this same site [57].

Another inhibitor of mTOR kinase, DEPTOR subunit, is phosphorylated by mTOR kinase at Ser²⁹³ and Ser²⁹⁹ in high-energy state [61], promoting phosphorylation at Ser²⁸⁶, Ser²⁸⁷ and Ser²⁹¹ by S6K1, a substrate of mTORC1 [62]. Phosphorylation at Ser²⁸⁶, Ser²⁸⁷ and Ser²⁹¹ of DEPTOR allows the recognition of these sites by β TrCP, a subunit of SCF E3 ubiquitin ligase complex, that induces DEPTOR degradation by proteasome [63,64].

After myocyte stimulation by IL-6 through gp130, Akt is activated (Figure 3) [53]. Phosphorylated Akt inactivates TSC2, which has GAP activity towards Rheb, a direct activator of mTORC1 [65]. Previous observations suggest that TSC2 phosphorylation inhibits the GAP activity, allowing GTP to bind to Rheb, and, as a consequence, activates mTORC1 [66]. However, multiple residue phosphorylations at TSC2 by Akt cause its dissociation from TSC complex – formed by TSC1, TSC2 and TBC1D7 subunits from lysosomal membrane [67], keeping it distant and preventing this complex to act over Rheb, but with no influences over TSC complex structure and GAP activity [68].

Rheb binds to GTP and to mTORC1, after TSC complex phosphorylation and dissociation, inducing conformational changes that favors substrate recruitment to catalytic site of mTORC1 [57]. Interaction with Rheb occurs after mTORC1 translocation to the lysosome, where Raptor subunit binds to the heterodimer formed by GTPases RagA or RagB,

complexed to RagC or RagD [69]. Amino acid uptake causes GTP binding to RagA or RagB, whereas RagC or RagD bind to GDP, leading to the recruitment of mTORC1 to the lysosomal membrane. Afterwards, mTORC1 becomes closer to its activator Rheb, and starts the signaling [70].

RagGTPases complex binds to Raptor subunit at mTORC1 with the help of a lipid-anchored protein located at the lysosomal membrane, since this complex has no motifs that may bind directly to lipids [71]. Anchoring protein is the pentamer Ragulator, which is myristoylated and palmitoylated at p18 subunit, and anchors the heterodimer formed by RagGTPases at the lysosomal membrane, allowing the mTORC1 recruitment [72,73].

Ragulator also binds to vacuolar H⁺-ATPase (v-ATPase), a protein that induces proton influx to lysosomal lumen after ATP hydrolysis, and has its interaction with Ragulator weakened when amino acids are accumulated in the lysosome [74]. It is possible that conformational changes that weakens this interaction are sufficient to activate guanine nucleotide exchange factor (GEF) activity of Ragulator, activating Rag GTPases heterodimer [71].

Upregulation of mTORC1 may be potentiated by IL-6 signaling, since this myokine can sensitize insulin action by activating Akt [39]. Through this mechanism, IL-6 could potentiate mTORC1 initial activation, increasing mTORC1 complexes availability to be recruited to the lysosome by RagGTPases and to be activated by Rheb, after TSC complex inhibition by Akt [68]; and releasing mTOR kinase active site to substrate binding after PRAS40 inhibition, also by Akt [60].

5.2.Regulation of protein synthesis by mTOR

When activated, mTOR phosphorylates 4E-BP1, a protein that inhibits eukaryotic initiation factor (eIF) 4F formation, as it binds to eIF4E subunit, found at 5'-cap 7-methylGTP of mRNA, which prevents the binding with eIF4A and eIF4G subunits [75]. After

phosphorylation by mTOR kinase, 4E-BP1 dissociates from eIF4E, allowing the association of eIF4G at this site [76]. Additionally, eIF4G works as an anchoring protein for eIF4A, which has RNA helicase activity stimulated by eIF4B [77], and for polyadenylate binding protein (PABP), responsible for mRNA circulation and by poly(A) tail binding at 3' terminal of mRNA [78].

Isolated ribosomal subunits are necessary for the initiation of translation, as 40S subunit, which binds to eIF1, eIF1A and eIF3, and, afterwards, to ternary complex eIF2-GTP-tRNA^{Met}, to form 43S complex [79]. eIF3 binds to eIF4G, promoting mRNA binding to 43S complex [80], that can scan mRNA in order to find the initiation codon AUG [81]. The scanning occurs in 5'-3' direction, a process that seems to be controlled by eIF4B [82].

Following mTORC1 binding to eIF3, mTOR kinase phosphorylates S6K1 at Thr³⁸⁹, dissociating it from eIF3, and allowing its interaction with PDK1, which phosphorylates S6K1 at Thr²²⁹, causing its activation [76]. When activated, S6K1 phosphorylates eIF4B at Ser⁴²², which is also an activity of Akt [83], upregulating its activity, and favoring initiation of translation by increasing eIF4A helicase activity, and by scanning unidirectional control, both regulated by eIF4B [77,84]. S6K1 also phosphorylates ribosomal protein S6, at 40S ribosomal subunit, an event that can be responsible for the recruitment of this subunit to mRNA (Figure 3) [76].

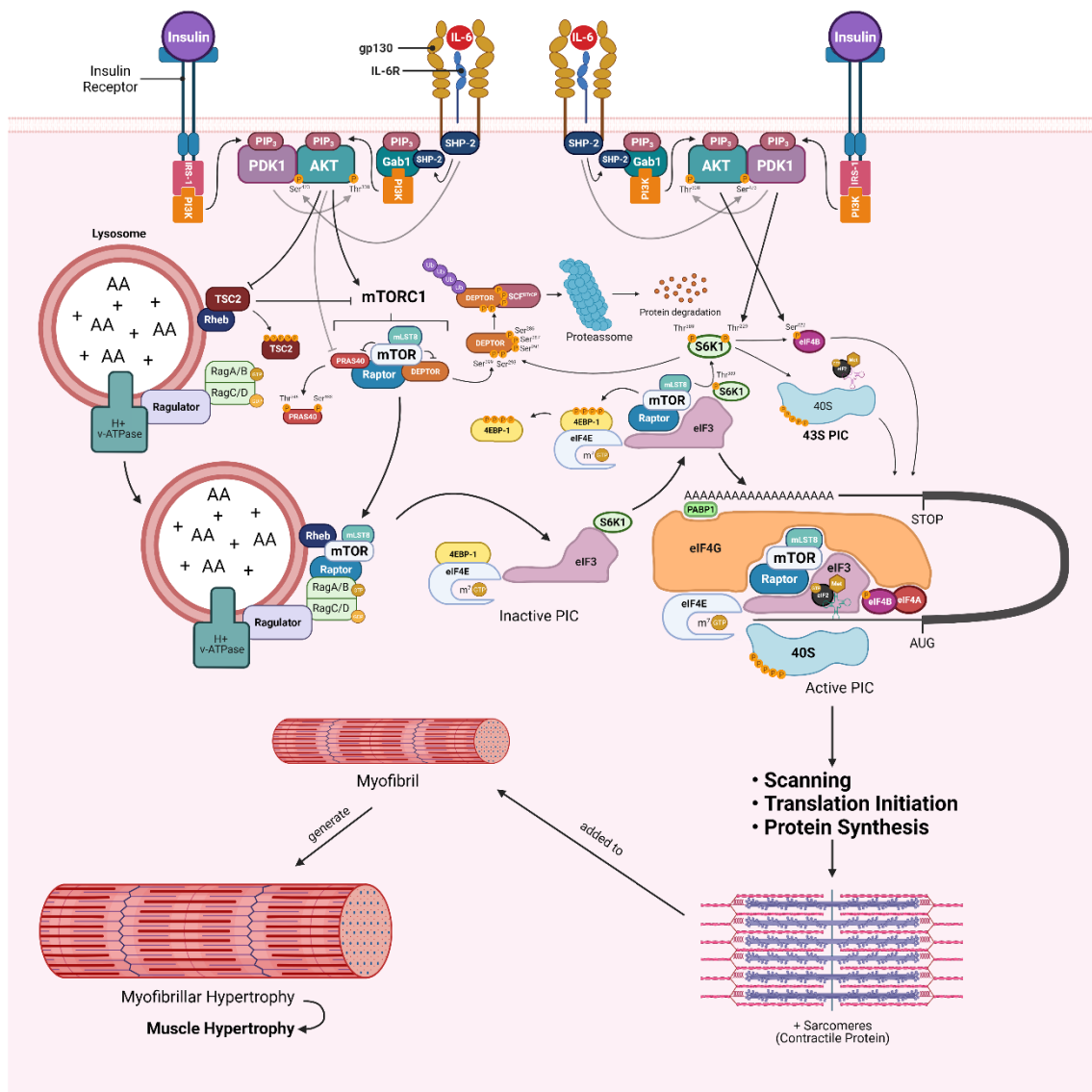


Figure 3. IL-6 in mTOR activation, and subsequent initiation of translation and muscle signaling for hypertrophy. IL-6R signaling activates the mTOR pathways via Akt phosphorylation. When activated by IL-6, mTOR may initiate lysosomal activity, increasing the availability of amino acids for building muscle fibers. Besides that, mTOR activation also may upregulate ribosome and mRNA activity, which responds in part the transcriptional mechanisms of muscle hypertrophy via IL-6. 40S: small ribosome subunit; 4EBP-1: eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1; AA = amino acids; Akt: protein kinase B; AUG: start codon (adenine, uracil, guanine); DEPTOR: DEP domain-containing mTOR-interacting protein; eIF2, eIF3, eIF4A, eIF4B, eIF4E, eIF4G: eukaryotic translation initiation factors; gp130: glycoprotein 130; IL-6: interleukin-6; IL-6R: interleukin-6 receptor; mLST8: mammalian lethal with SEC13 protein 8; Met: methionine; PIC: preinitiation complex; PABP1: polyadenylate-binding protein 1; PDK1: phosphoinositide-dependent kinase-1; PI3K: phosphoinositide 3-kinase; PIP3: phosphatidylinositol trisphosphate; PRAS40: proline-rich Akt substrate of

40kDa; RagA/B, RagC/D: Rag GTPase heterodimers; Raptor: regulatory-associated protein of mTOR; Rheb: Ras homolog enriched in brain; S6K1: ribosomal protein S6 kinase 1; SCF^{βTrCP}: βTrCP subunit of the SCF E3 ubiquitin ligase complex; SHP-2: Src homology region 2 domain-containing phosphatase-2; STOP: stop codon; TSC2: *tuberous sclerosis complex*; Ub: ubiquitin. Figure created by the authors.

In addition to direct influences on translational efficiency by mechanism described above, mTOR seems to influence, also, translational capacity by regulating ribosomal biogenesis [85]. This process depends on ribosomal DNA (rDNA) transcription by RNA polymerase I (Pol I) in nucleolus, that possesses activation depending on the formation of the transcription pre-initiation complex (PIC) by three different subunits: transcription initiation factor IA (TIF-IA), selectivity factor 1 (SL-1) and upstream binding factor (UBF) [86].

mTOR binds directly to the promoter region of rDNA, and is involved in TIF-IA activation, which depends on the phosphorylation at Ser⁴⁴ [87], this also regulates nucleolar chromatin structure in order to maintain the transcription of specific rDNA genes [88]. Another factor influenced by mTOR activity is UBF, which is phosphorylated at C-terminal domain by S6K1, allowing its interaction with SL-1 in the promoter region [89]. After PIC formation, Pol I is recruited to the promoter region, transcribing pre-rRNA 47S [90], which is processed in three subunits (rRNAs 5.8S, 18S e 28S), all essential to ribosomal structure and function [91].

mTOR regulates transcription of ribosomal protein genes by activating factors such as Sfp1, Fhl1 and Ifh1, which recruit Pol II after binding to promoters of genes that transcribe ribosomal proteins [92-94]. Finally, mTOR is associated with Pol III transcribed regions, as in 5S rRNA genes, transporter RNA (tRNA) genes, and also associating itself and Raptor subunit of mTORC1 to transcription factor IIIC (TFIIIC), a transcription factor that binds to Pol III promoters, in addition to phosphorylating and inhibiting Maf1, a negative regulator of Pol III, indicating that mTOR plays a regulatory role over Pol III [95].

Thus, IL-6 induces events responsible for the upregulation of muscle protein synthesis through activation of gp130-Akt axis, and subsequent activation of mTORC1, which enhances both translational capacity and translational efficiency (Figure 3) [53], not only promoting benefits on insulin sensitivity, as described above (Figure 2), but also potentiating contractile protein addition to sarcomeres and facilitating skeletal muscle hypertrophy and function.

6. CONCLUSION

When released in response to exercise, IL-6 enhances insulin sensitivity by increasing GLUT-4 vesicle mobilization and GLUT-4 transporter insertion to the sarcolemma, which increases glucose transport into the cell and contributes to a greater control of blood glucose and synthesis of muscle glycogen. This plays both metabolic and non-metabolic roles, by increasing substrate availability for ATP resynthesis and increasing Ca^{2+} release by sarcoplasmic reticulum for excitation-contraction coupling, respectively. IL-6 can also increase muscle protein synthesis by stimulating PI3K/Akt/mTORC1 pathway, and enhancing translational efficiency with the regulation of mRNA transcription machinery and enhancing translational capacity with the upregulation ribosomal biogenesis. Both events facilitate skeletal muscle function and hypertrophy. Therefore, IL-6 can cause muscle depletion in response to inflammation, but the release of IL-6 by the exercising skeletal muscle might benefit skeletal muscle through multiple mechanisms.

CONSENT FOR PUBLICATION

Not applicable.

FUNDING

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

REFERENCES

- [1] Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Research and therapy*. 2006 July 8(S3).
- [2] Neurath MF, Finotto S. IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and inflammation-associated cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011 Apr 22(2):83-9.
- [3] Jorgensen SB, O'Neill HM, Sylow L, Honeyman J, Hewitt KA, Palanivel R, Fullerton MD, Oberg L, Balendran A, Galic S, van der Poel C, Trounce IA, Lynch GS, Schertzer JD, Steinberg GR. Deletion of skeletal muscle SOCS3 prevents insulin resistance in obesity. *Diabetes*. 2013 Jan 62(1):56-64.
- [4] Uum JPH, Uum SHM, Deuren M, Pesman GJ, van der Ven-Jongekrijg J, Meer JW. Endurance run increases circulating IL-6 and IL-1ra but downregulates ex vivo TNF-alpha and IL-1 beta production. *Journal of Applied Physiology*. 1995 Nov 1;79(5):1497–503.
- [5] Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological Reviews*. 2008;88(4):1379–406.
- [6] Bruunsgaard H, Galbo H, Halkjaer-Kristensen J, Johansen TL, MacLean DA, Pedersen BK. Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage. *The Journal of Physiology*. 1997 Mar 15;499(3):833–41.
- [7] Peake JM, Suzuki K, Wilson G, Hordern M, Nosaka K, Mackinnon L, et al. Exercise-Induced Muscle Damage, Plasma Cytokines, and Markers of Neutrophil Activation. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2005 May;37(5):737–45.
- [8] Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases - Myokine regulation. *Nature Reviews Rheumatology*. 2015;11(2):86–97.
- [9] Mauer J, Chaurasia B, Goldau J, Vogt MC, Ruud J, Nguyen KD, et al. Signaling by IL-6 promotes alternative activation of macrophages to limit endotoxemia and obesity-associated resistance to insulin. *Nature Immunology*. 2014 May 30;15(5):423–30.
- [10] Batista Jr. ML, Rosa JC, Lopes RD, Lira FS, Martins Jr. E, Yamashita AS, et al. Exercise training changes IL-10/TNF- α ratio in the skeletal muscle of post-MI rats. *Cytokine*. 2010 Jan;49(1):102–8.
- [11] Eisenberg SP, Brewer MT, Verderber E, Heimdal P, Brandhuber BJ, Thompson RC. Interleukin 1 receptor antagonist is a member of the interleukin 1 gene family: evolution of a cytokine control mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1991 Jun 15;88(12):5232–6.
- [12] Ip WKE, Hoshi N, Shouval DS, Snapper S, Medzhitov R. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science*. 2017 May 5;356(6337):513–9.

- [13] Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Møller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2003 Aug;285(2):E433–7.
- [14] Peppler WT, Townsend LK, Wright DC. Recent advances in the role of interleukin-6 in health and disease. *Current Opinion in Pharmacology*. 2020;52(Figure 1):47–51.
- [15] Ferguson-Smith AC, Chen YF, Newman MS, May LT, Sehgal PB, Ruddle FH. Regional localization of the interferon- β 2 B-cell stimulatory factor 2/hepatocyte stimulating factor gene to human chromosome 7p15-p21. *Genomics*. 1988;2(3):203–8.
- [16] HEINRICH PC, BEHRMANN I, MÜLLER-NEWEN G, SCHAPER F, GRAEVE L. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway1. *Biochemical Journal*. 1998 Sep 1;334(2):297–314.
- [17] Pelosi M, Rossi M, Barberi L, Musarò A. IL-6 impairs myogenic differentiation by downmodulation of p90RSK/eEF2 and mTOR/p70S6K axes, without affecting AKT activity. *BioMed Research International*. 2014 2014(206026).
- [18] Janssen SPM, Gayan-Ramirez G, Bergh AVD, Herijgers P, Maes K, Verbeken E, Decramer M. Interleukin-6 causes myocardial failure and skeletal muscle atrophy in rats. *Circulation*. 2005 111:996-1005.
- [19] Bonetto A, Aydogdu T, Jin X, Zhang Z, Zhan R, Puzis L, Koniaris LG, Zimmers TA. JAK-STAT3 pathway inhibition blocks skeletal muscle wasting downstream of IL-6 and in experimental cancer cachexia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012 Aug 1;303(3):E410-21.
- [20] Haddad F, Zaldivar F, Cooper DM, Adams GR. IL-6-induced skeletal muscle atrophy. *J Appl Physiol*. 2005 98:911-917.
- [21] Rui L, Yuan M, Frantz D, Shoelson S, White MF. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2. *J Biol Chem*. 2002 Nov 1;277(44):42394-8.
- [22] Hojman P, Brolin C, Nørgaard-Christensen N, Dethlefsen C, Lauenborg B, Olsen CK, et al. IL-6 release from muscles during exercise is stimulated by lactate-dependent protease activity. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2019;316(5):E940–7.
- [23] Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle–Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocrine Reviews*. 2020 Aug 1;41(4):594–609.
- [24] Simpson RJ, Hammacher A, Smith DK, Matthews JM, Ward LD. Interleukin-6: Structure-function relationships. *Protein Science*. 1997 May;6(5):929–55.
- [25] Horsten U, Müller-Newen G, Gerhartz C, Wollmer A, Wijdenes J, Heinrich PC, et al. Molecular Modeling-guided Mutagenesis of the Extracellular Part of gp130 Leads to the Identification of Contact Sites in the Interleukin-6 (IL-6)·IL-6 receptor·gp130 Complex. *Journal of Biological Chemistry*. 1997 Sep 19;272(38):23748–57.
- [26] Pflanz S, Kurth I, Grötzinger J, Heinrich PC, Müller-Newen G. Two Different Epitopes of the Signal Transducer gp130 Sequentially Cooperate on IL-6-Induced Receptor Activation. *The Journal of Immunology*. 2000;165(12):7042–9.
- [27] Vandooren J, van den Steen PE, Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): The next decade. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2013;48(3):222–72.
- [28] Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2004;287(3):R502-16.
- [29] Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: What is the biological relevance? *Exercise Immunology Review*. 2006;12(May):6–33.

- [30] Keller P, Keller C, Carey AL, Jauffred S, Fischer CP, Steensberg A, Pedersen BK. Interleukin-6 production by contracting human skeletal muscle: autocrine regulation by IL-6. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Oct 17;310(2):550-4.
- [31] Keller C, Steensberg A, Hansen AK, Fischer CP, Plomgaard P, Pedersen BK. Effect of exercise, training, and glycogen availability on IL-6 receptor expression in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*. 2005;99(6):2075-9.
- [32] Keller P, Penkowa M, Keller C, Steensberg A, Fischer CP, Giralt M, et al. Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6. *The FASEB Journal*. 2005 Jul 18;19(9):1181-3.
- [33] Eulendorf R, Dittrich A, Khouri C, Müller PJ, Mütze B, Wolf A, et al. Interleukin-6 signalling: More than Jaks and STATs. *European Journal of Cell Biology*. 2012;91(6-7):486-95.
- [34] Nakaoka Y, Nishida K, Fujio Y, Izumi M, Terai K, Oshima Y, et al. Activation of gp130 transduces hypertrophic signal through interaction of scaffolding/docking protein Gab1 with tyrosine phosphatase SHP2 in cardiomyocytes. *Circulation Research*. 2003;93(3):221-9.
- [35] Hemmings BA, Restuccia DF. PI3K-PKB/Akt pathway. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2012;4(9).
- [36] Takahashi-Tezuka M, Yoshida Y, Fukada T, Ohtani T, Yamanaka Y, Nishida K, et al. Gab1 Acts as an Adapter Molecule Linking the Cytokine Receptor gp130 to ERK Mitogen-Activated Protein Kinase. *Molecular and Cellular Biology*. 1998 Jul 1;18(7):4109-17.
- [37] Alessi DR, James SR, Downes CP, Holmes AB, Gaffney PRJ, Reese CB, et al. Characterization of a 3-phosphoinositide-dependent protein kinase which phosphorylates and activates protein kinase B α . *Current Biology*. 1997 Apr;7(4):261-9.
- [38] Scheid MP, Woodgett JR. Unravelling the activation mechanisms of protein kinase B/Akt. *FEBS Letters*. 2003 Jul 3;546(1):108-12.
- [39] Weigert C, Hennige AM, Brodbeck K, Häring HU, Schleicher ED. Interleukin-6 acts as insulin sensitizer on glycogen synthesis in human skeletal muscle cells by phosphorylation of Ser473 of Akt. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2005;289(2 52-2):251-7.
- [40] Sano H, Kane S, Sano E, Miinea CP, Asara JM, Lane WS, et al. Insulin-stimulated phosphorylation of a Rab GTPase-activating protein regulates GLUT4 translocation. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(17):14599-602.
- [41] Miinea CP, Sano H, Kane S, Sano E, Fukuda M, Peränen J, et al. AS160, the Akt substrate regulating GLUT4 translocation, has a functional Rab GTPase-activating protein domain. *Biochemical Journal*. 2005;391(1):87-93.
- [42] Lauritzen HPMM. In vivo imaging of GLUT4 translocation. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. 2009;34(3):420-3.
- [43] Zerial M, McBride H. Rab proteins as membrane organizers. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2001 Feb;2(2):107-17.
- [44] Sun Y, Bilan PJ, Liu Z, Klip A. Rab8A and Rab13 are activated by insulin and regulate GLUT4 translocation in muscle cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010 Nov 16;107(46):19909-14.
- [45] Kelly M, Keller C, Avilucea PR, Keller P, Luo Z, Xiang X, et al. AMPK activity is diminished in tissues of IL-6 knockout mice: The effect of exercise. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2004;320(2):449-54.
- [46] Schweitzer GG, Arias EB, Cartee GD. Sustained postexercise increases in AS160 Thr642 and Ser588 phosphorylation in skeletal muscle without sustained increases in kinase phosphorylation. *Journal of Applied Physiology*. 2012;113(12):1852-61.

- [47] Jensen J, Lai Y-C. Regulation of muscle glycogen synthase phosphorylation and kinetic properties by insulin, exercise, adrenaline and role in insulin resistance. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2009 Feb;115(1):13–21.
- [48] Shulman RG. Glycogen Turnover Forms Lactate during Exercise. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 2005 Oct;33(4):157–62.
- [49] Dutka TL, Lamb GD. Na⁺ -K⁺ pumps in the transverse tubular system of skeletal muscle fibers preferentially use ATP from glycolysis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2007 Sep;293(3):C967–77.
- [50] Stephenson DG. Tubular system excitability: an essential component of excitation–contraction coupling in fast-twitch fibres of vertebrate skeletal muscle. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*. 2006 Aug 28;27(5–7):259–74.
- [51] Ørtenblad N, Westerblad H, Nielsen J. Muscle glycogen stores and fatigue. *The Journal of Physiology*. 2013 Sep;591(18):4405–13.
- [52] Ørtenblad N, Nielsen J. Muscle glycogen and cell function - Location, location, location. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2015 Dec;25:34–40.
- [53] Gao S, Durstine JL, Koh H-J, Carver WE, Frizzell N, Carson JA. Acute myotube protein synthesis regulation by IL-6-related cytokines. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2017 Nov 1;313(5).
- [54] Goodman CA. Role of mTORC1 in mechanically induced increases in translation and skeletal muscle mass. *Journal of Applied Physiology*. 2019 Aug 1;127(2):581–90.
- [55] Marcotte GR, West DWD, Baar K. The Molecular Basis for Load-Induced Skeletal Muscle Hypertrophy. *Calcified Tissue International*. 2015 Mar 31;96(3):196–210.
- [56] Kakumoto K, Ikeda JI, Okada M, Morii E, Oneyama C. MLST8 promotes mTOR-mediated tumor progression. *PLoS ONE*. 2015;10(4):1–15.
- [57] Yang H, Jiang X, Li B, Yang HJ, Miller M, Yang A, et al. Mechanisms of mTORC1 activation by RHEB and inhibition by PRAS40. *Nature*. 2017;552(7685):368–73.
- [58] Sancak Y, Thoreen CC, Peterson TR, Lindquist RA, Kang SA, Spooner E, et al. PRAS40 Is an Insulin-Regulated Inhibitor of the mTORC1 Protein Kinase. *Molecular Cell*. 2007;25(6):903–15.
- [59] Nascimento EBM, Snel M, Guigas B, van der Zon GCM, Kriek J, Maassen JA, et al. Phosphorylation of PRAS40 on Thr246 by PKB/AKT facilitates efficient phosphorylation of Ser183 by mTORC1. *Cellular Signalling*. 2010;22(6):961–7.
- [60] Wiza C, Nascimento EBM, Ouwens DM. Role of PRAS40 in Akt and mTOR signaling in health and disease. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2012;302(12):1453–60.
- [61] Gao D, Inuzuka H, Tan MKM, Fukushima H, Locasale JW, Liu P, et al. MTOR drives its own activation via SCF β TrCP-dependent degradation of the mTOR inhibitor DEPTOR. *Molecular Cell* [Internet]. 2011;44(2):290–303. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2011.08.030>
- [62] Zhao Y, Xiong X, Sun Y. DEPTOR, an mTOR Inhibitor, Is a Physiological Substrate of SCF β TrCP E3 Ubiquitin Ligase and Regulates Survival and Autophagy. *Molecular Cell*. 2011 Oct;44(2):304–16.
- [63] Catena V, Fanciulli M. Deptor: not only a mTOR inhibitor. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2017 Dec 13;36(1):12.
- [64] Duan S, Skaar JR, Kuchay S, Toschi A, Kanarek N, Ben-Neriah Y, et al. MTOR generates an auto-amplification loop by triggering the β TrCP- and CK1 α -dependent degradation of DEPTOR. *Molecular Cell*. 2011;44(2):317–24.

- [65] Dibble CC, Manning BD. Signal integration by mTORC1 coordinates nutrient input with biosynthetic output. *Nature Cell Biology*. 2013 Jun 3;15(6):555–64.
- [66] Tee AR, Manning BD, Roux PP, Cantley LC, Blenis J. Tuberous Sclerosis Complex Gene Products, Tuberin and Hamartin, Control mTOR Signaling by Acting as a GTPase-Activating Protein Complex toward Rheb. *Current Biology*. 2003 Aug;13(15):1259–68.
- [67] Dibble CC, Elis W, Menon S, Qin W, Klekota J, Asara JM, et al. TBC1D7 Is a Third Subunit of the TSC1-TSC2 Complex Upstream of mTORC1. *Molecular Cell*. 2012 Aug;47(4):535–46.
- [68] Menon S, Dibble CC, Talbott G, Hoxhaj G, Valvezan AJ, Takahashi H, et al. Spatial Control of the TSC Complex Integrates Insulin and Nutrient Regulation of mTORC1 at the Lysosome. *Cell*. 2014 Feb;156(4):771–85.
- [69] Anandapadamanaban M, Masson GR, Perisic O, Berndt A, Kaufman J, Johnson CM, et al. Architecture of human Rag GTPase heterodimers and their complex with mTORC1. *Science*. 2019 Oct 11;366(6462):203–10.
- [70] Sancak Y, Peterson TR, Shaul YD, Lindquist RA, Thoreen CC, Bar-Peled L, et al. The rag GTPases bind raptor and mediate amino acid signaling to mTORC1. *Science*. 2008;320(5882):1496–501.
- [71] Bar-Peled L, Schweitzer LD, Zoncu R, Sabatini DM. Ragulator is a GEF for the rag GTPases that signal amino acid levels to mTORC1. *Cell*. 2012;150(6):1196–208.
- [72] Nada S, Hondo A, Kasai A, Koike M, Saito K, Uchiyama Y, et al. The novel lipid raft adaptor p18 controls endosome dynamics by anchoring the MEK–ERK pathway to late endosomes. *The EMBO Journal*. 2009 Mar 4;28(5):477–89.
- [73] Sancak Y, Bar-Peled L, Zoncu R, Markhard AL, Nada S, Sabatini DM. Ragulator-Rag Complex Targets mTORC1 to the Lysosomal Surface and Is Necessary for Its Activation by Amino Acids. *Cell*. 2010 Apr;141(2):290–303.
- [74] Zoncu R, Bar-Peled L, Efeyan A, Wang S, Sancak Y, Sabatini DM. mTORC1 senses lysosomal amino acids through an inside-out mechanism that requires the vacuolar H⁺-ATPase. *Science*. 2011;334(6056):678–83.
- [75] Richter JD, Sonenberg N. Regulation of cap-dependent translation by eIF4E inhibitory proteins. *Nature*. 2005 Feb;433(7025):477–80.
- [76] Holz MK, Ballif BA, Gygi SP, Blenis J. mTOR and S6K1 Mediate Assembly of the Translation Preinitiation Complex through Dynamic Protein Interchange and Ordered Phosphorylation Events. *Cell*. 2005 Nov;123(4):569–80.
- [77] Harms U, Andreou AZ, Gubaev A, Klostermeier D. eIF4B, eIF4G and RNA regulate eIF4A activity in translation initiation by modulating the eIF4A conformational cycle. *Nucleic Acids Research*. 2014 Jul 8;42(12):7911–22.
- [78] Wang X, Proud CG. The mTOR Pathway in the Control of Protein Synthesis. *Physiology*. 2006 Oct;21(5):362–9.
- [79] Jackson RJ, Hellen CUT, Pestova T v. The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its regulation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2010;11(2):113–27.
- [80] Villa N, Do A, Hershey JWB, Fraser CS. Human eukaryotic initiation factor 4G (eIF4G) protein binds to eIF3c, -d, and -e to promote mRNA recruitment to the ribosome. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(46):32932–40.
- [81] Hinnebusch AG. Molecular Mechanism of Scanning and Start Codon Selection in Eukaryotes. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2011;75(3):434–67.
- [82] Spirin AS. How does a scanning ribosomal particle move along the 5'-untranslated region of eukaryotic mRNA? Brownian ratchet model. *Biochemistry*. 2009;48(45):10688–92.

- [83] van Gorp AGM, van der Vos KE, Brenkman AB, Bremer A, van den Broek N, Zwartkruis F, et al. AGC kinases regulate phosphorylation and activation of eukaryotic translation initiation factor 4B. *Oncogene*. 2009 Jan 6;28(1):95–106.
- [84] Raught B, Peiretti F, Gingras AC, Livingstone M, Shahbazian D, Mayeur GL, et al. Phosphorylation of eucaryotic translation initiation factor 4B Ser422 is modulated by S6 kinases. *EMBO Journal*. 2004;23(8):1761–9.
- [85] Figueiredo VC, McCarthy JJ. Regulation of ribosome biogenesis in skeletal muscle hypertrophy. *Physiology*. 2019;34(1):30–42.
- [86] Grummt I. Life on a planet of its own: regulation of RNA polymerase I transcription in the nucleolus. *Genes & Development*. 2003 Jul 15;17(14):1691–702.
- [87] Mayer C, Zhao J, Yuan X, Grummt I. mTOR-dependent activation of the transcription factor TIF-IA links rRNA synthesis to nutrient availability. *Genes & development*. 2004 Feb 15;18(4):423–34.
- [88] von Walden F, Liu C, Aurigemma N, Nader GA. mTOR signaling regulates myotube hypertrophy by modulating protein synthesis, rDNA transcription, and chromatin remodeling. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2016 Oct 1;311(4):C663–72.
- [89] Hannan KM, Brandenburger Y, Jenkins A, Sharkey K, Cavanaugh A, Rothblum L, et al. mTOR-Dependent Regulation of Ribosomal Gene Transcription Requires S6K1 and Is Mediated by Phosphorylation of the Carboxy-Terminal Activation Domain of the Nucleolar Transcription Factor UBF†. *Molecular and Cellular Biology*. 2003 Dec 1;23(23):8862–77.
- [90] Goodfellow SJ, Zomerdijs JCBM. Basic Mechanisms in RNA Polymerase I Transcription of the Ribosomal RNA Genes. 2013. 2013:211–36.
- [91] Tschochner H, Hurt E. Pre-ribosomes on the road from the nucleolus to the cytoplasm. *Trends in Cell Biology*. 2003 May;13(5):255–63.
- [92] Jorgensen P. A dynamic transcriptional network communicates growth potential to ribosome synthesis and critical cell size. *Genes & Development*. 2004 Oct 1;18(20):2491–505.
- [93] Marion RM, Regev A, Segal E, Barash Y, Koller D, Friedman N, et al. Sfp1 is a stress- and nutrient-sensitive regulator of ribosomal protein gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004 Oct 5;101(40):14315–22.
- [94] Rudra D, Zhao Y, Warner JR. Central role of Ifh1p–Fhl1p interaction in the synthesis of yeast ribosomal proteins. *The EMBO Journal*. 2005 Feb 9;24(3):533–42.
- [95] Kantidakis T, Ramsbottom BA, Birch JL, Dowding SN, White RJ. mTOR associates with TFIIC, is found at tRNA and 5S rRNA genes, and targets their repressor Maf1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010 Jun 29;107(26):11823–8.

4.3 ARTIGO 2 - VOLUME DE TREINAMENTO RESISTIDO DETERMINA AS ADAPTAÇÕES NA FORÇA MÁXIMA, E AFETA OS NÍVEIS SÉRICOS DE INTERLEUCINA 6 E ÓXIDO NÍTRICO EM CAMUNDONGOS ADULTOS.



Proposta de submissão à revista European Journal of Sport Science

Fator de Impacto: 4.050

ISSN: 1536-7290 (Online)

ISSN: 1746-1391 (Impresso)

Qualis CAPES (2013-2016): Ciências Biológicas II – B2

Novo Qualis: A1

VOLUME DE TREINAMENTO RESISTIDO DETERMINA AS ADAPTAÇÕES NA FORÇA MÁXIMA, E AFETA OS NÍVEIS SÉRICOS DE INTERLEUCINA 6 E ÓXIDO NÍTRICO EM CAMUNDONGOS ADULTOS.

Autores: ÁLVARO NÓBREGA DE MELO MADUREIRA^{†1}, JOÃO RICARDHIS SATURNINO DE OLIVEIRA ^{†1}, e VERA LUCIA DE MENEZES LIMA ^{‡1}

Afiliação: ¹ Laboratório de Lipídeos e Aplicação de Biomoléculas em Doenças Prevalentes e Negligenciadas, Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, CEP 50670-901, Brasil.

RESUMO

Este estudo investigou os efeitos da manipulação de volume do treinamento de resistência (TR) na força muscular em camundongos adultos saudáveis. O TR de escalada em escada foi usado como método de treinamento. O volume do TR foi manipulado pelo número de subidas (séries) realizadas e pela intensidade do TR. Os camundongos foram divididos em quatro grupos: o grupo controle não realizou TR, o grupo G1S fez 1 série, o grupo G2S fez 2 séries e o grupo G4S fez 4 séries por sessão de RT. O teste de capacidade máxima de carga (CMC) mediu a força muscular, que foi utilizada para prescrever cargas de TR, na intensidade de 70% da CMC para todos os grupos treinados. Todos os grupos treinados tiveram seus valores de CMC significativamente aumentados. Diferenças significativas foram observadas entre grupo controle e G2S, grupo controle e G4S e G1S e G4S. As mesmas diferenças foram observadas para as concentrações séricas de interleucina 6 (IL-6). A presença de óxido nítrico (NO) sérico também mostrou dose-resposta ao volume de RT. De acordo com os resultados, maiores volumes de RT induzem maiores ganhos de força, bem como maior liberação de IL-6 e NO em camundongos adultos saudáveis, evidenciando uma relação dose-resposta. Além disso, foi desenvolvido um modelo de predição de força muscular, que poderia prever satisfatoriamente os valores de força pós-intervenção. Esses resultados confirmam a relação dose-resposta entre volume de TR e força muscular, IL-6 sérico e NO em camundongos adultos saudáveis.

PALAVRAS-CHAVE: Trabalho mecânico; Força; Interleucina 6; Óxido nítrico.

INTRODUÇÃO

A força muscular é um fator importante para o desempenho das atividades de vida diária, e sua redução pode levar à inatividade física, o que induz maior força muscular e redução da massa (1,2). Reduções significativas de força e massa muscular são os principais sinais de sarcopenia (3,4) que está associada a um aumento de 53% nos custos de hospitalização (5). A relação inversa entre força muscular e inflamação crônica é um mecanismo potencial pelo qual a força pode influenciar a saúde (6). Além disso, a força muscular é um forte marcador de mortalidade, destacando sua relevância e múltiplas influências (7).

O TR é frequentemente usado para melhorar a força muscular e pode ser manipulado para potencializar certos efeitos por meio de mudanças específicas nas variáveis dos componentes (8). Essas variáveis são volume, intensidade, intervalos de descanso e frequência semanal (9). O volume de TR é uma estimativa do trabalho mecânico realizado em uma determinada sessão de TR, e pode ser calculado pelo produto entre a carga externa - ou força resistente (N) -, e a distância de deslocamento (m) (10).

Sabe-se que o volume do TR tem relação dose-resposta com a hipertrofia do músculo esquelético (11). Essa relação pode influenciar a força muscular, uma vez que o aumento do conteúdo muscular de proteínas contráteis é um mecanismo para melhorar a força (12). No entanto, outros fatores parecem determinar a melhora da força, como as adaptações neurais (13). Essa multiplicidade de fatores pode explicar os resultados controversos observados quando comparados os efeitos de diferentes volumes de TR sobre a força muscular, com alguns estudos confirmando uma relação dose-resposta (14,15), enquanto outros divergem (16,17).

Além dos parâmetros morfológicos e funcionais, o volume do TR parece influenciar as vias de sinalização envolvidas nas respostas da síntese protéica ao TR, que modula o conteúdo de proteína muscular (18). Além disso, uma vez que a liberação

de fatores como interleucinas e espécies reativas de oxigênio é necessária para o reparo muscular após lesão (19,20) e resposta ao exercício (21,22), o volume de TR pode ser responsável pela liberação proporcional de tais fatores, o que também pode contribuir para a hipertrofia muscular. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar como a variação no volume de TR pode afetar os parâmetros funcionais e bioquímicos de camundongos adultos saudáveis.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

Camundongos machos albinos Swiss (*Mus musculus*) com 3 meses de idade foram recebidos do Laboratório de Immunopatologia Keizo Asami (LIKA). Todos os animais foram mantidos em ambiente com temperatura controlada (22 ± 2 °C), ciclo claro-escuro 12h/12h, dieta padrão para roedores (Purina, Brasil) e água ad libitum. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Pernambuco e realizado de acordo com seu regulamento (Processo nº 0032/2020).

Protocolo

Para analisar os efeitos do volume de TR na força muscular e morfologia muscular, os animais foram alocados em um dos quatro grupos: grupo controle ($n = 5$), grupo 1-série (G1S; $n = 6$), grupo 2-séries (G2S; $n = 6$) e grupo 4 conjuntos (G4S; $n = 6$). A familiarização com o protocolo de TR de escada foi feita em cinco sessões consecutivas. Após 72 horas, os animais foram pesados e foi realizado o teste de Capacidade Máxima de Carga (CMC). O protocolo de TR iniciou-se dois dias depois, com 3 sessões semanais com duração de 4 semanas. Um dia após a última sessão de TR, o teste de CMC foi repetido e amostras de músculo e sangue foram coletadas.

Protocolo de Treinamento Resistido: O protocolo de TR foi adaptado de (23), com escada (1m de altura; 0,14m de largura; ~2 cm de degraus; 85° de inclinação). Um aparelho de carga foi fixado na porção proximal da cauda do animal, proporcionando resistência adicional. A carga de treino foi proporcional a 70 % da CMC, e a partir da semana 2, foram adicionados 5 g semanalmente, o que garante o caráter progressivo do programa de TR. Cada subida representou uma série, portanto, G1S realizou 1 subida, G2S realizou 2 subidas e G4S realizou 4 subidas. Os intervalos entre as séries foram de 120 segundos para G2S e G4S. Se o animal não conseguisse completar o conjunto, a carga seria reduzida em 5 g. No entanto, todos os animais deste estudo foram capazes de realizar todas as séries com as cargas prescritas.

O teste de Capacidade Máxima de Carga (CMC) foi realizado na escada utilizada para o protocolo de TR. O teste começou com um aquecimento, no qual os animais realizaram uma série sem carga externa. Para o teste CMC, cada subida foi considerada uma tentativa. Após o aquecimento, foi realizada a primeira tentativa, com aparelho de carga fixado na porção proximal da cauda, e carga proporcional a 75% da massa corporal do animal. Caso o animal não conseguisse percorrer a distância designada (0,7m), não completando a tentativa, a carga era reduzida para 50% da massa corporal do animal e, posteriormente, para 25% da sua massa corporal. Se a 25% da massa corporal o animal não conseguisse realizar a tentativa, o teste CMC era interrompido e este animal iniciava o protocolo de TR sem carga externa. Quando o animal conseguiu completar a tentativa, um incremento de 5 g foi sucessivamente adicionado à carga anterior. O intervalo entre as tentativas foi de no mínimo 180 segundos, e os incrementos foram feitos até que a carga impedisse o animal de completar a tentativa. O animal falhou ao completar a tentativa quando não percorreu a distância de 0,7 m. O CMC foi considerado a maior carga levantada ao longo do teste.

O volume do TR foi determinado por uma estimativa do trabalho mecânico realizado na sessão (10), obtido a partir de:

$$V = \{[(BM_{(g)} + TL_{(g)}) \cdot \cos 85^\circ \cdot G] \cdot d_{(m)}\} \cdot S$$

No qual:

V = volume (trabalho mecânico realizado na sessão em J x 10⁻³); BM = massa corporal em gramas; TL = carga de treinamento em gramas; G = 9,807 m/s²; d = distância percorrida em metros; S = número de séries (subidas).

A massa corporal e a carga de treinamento são somadas e depois multiplicadas pelo cosseno do ângulo de 85° e pela aceleração gravitacional, para determinar a força de atração resistente ao movimento. Essa força é multiplicada pela distância percorrida para estimar o trabalho mecânico da subida. O resultado é, então, multiplicado pelo número de subidas para estabelecer o trabalho mecânico de toda a sessão de RT.

Para investigar melhor a relação entre volume de TR e força muscular, dois grupos adicionais foram divididos: Grupo de Baixa Intensidade (LIG; n = 6) e Grupo de Alta Intensidade (HIG, n = 5). Ambos os grupos realizaram 4 semanas de RT com 4 séries e volumes de RT equalizados, porém, LIG treinou com 40% de CMC e HIG treinou com 80% de CMC. Para equalizar os volumes de RT, o LIG percorreu uma distância de 0,6 m, enquanto o HIG percorreu 0,5 m.

Análise de soro

Um dia após a última avaliação do CMC, os camundongos foram anestesiados e amostras de sangue foram coletadas via plexo retroorbital utilizando um capilar sem anticoagulante. Após a coleta, o sangue foi centrifugado a 550 xg por 10 minutos (FANEM® Ltda., Brasil) e o soro foi separado para quantificação de óxido nítrico

com Griess Reagent, e Interleking-6 foi quantificado com kit ELISA (GE Healthcare, EUA) (24).

Análise estatística

A variância foi analisada por ANOVA de uma via ou ANOVA de duas vias, quando apropriado. Em ambos os casos, a análise de variância foi seguida pelo teste post-hoc de Bonferroni. A regressão linear múltipla foi realizada para estabelecer correlações entre volume de TR e força, bem como desenvolver um modelo matemático pelo qual a manipulação do volume de TR poderia prever ganhos de força. O teste t não pareado foi realizado para comparar os valores médios de força observados e os valores médios de força preditos pelo modelo matemático. A homocedasticidade foi avaliada pelo teste F para comparar as variâncias dos valores observados e preditos, enquanto o teste de Kolmogorov-Smirnov comparou as distribuições desses valores. As correlações entre o volume de TR e os níveis séricos de IL-6 e NO foram avaliadas pelo teste de correlação de Pearson. Os softwares utilizados para realizar a análise foram Statistica 12 (StatsoftTM, Tulsa, Oklahoma, EUA) e GraphPad Prism 9.0.0 for Windows (GraphPad Inc., San Diego, Califórnia, EUA). Os dados são apresentados como Média $\pm$ Erro Padrão da Média (SEM); $p < 0,05$ foi considerado para significância estatística.

RESULTADOS

O volume médio por sessão de RT para o grupo controle foi de $0 \text{ J} \times 10^{-3} \pm 0 \text{ J} \times 10^{-3}$. G1S acumulou $44,72 \text{ J} \times 10^{-3} \pm 3,55 \text{ J} \times 10^{-3}$ por sessão, G2S apresentou volume médio de $89,71 \text{ J} \times 10^{-3} \pm 6,79 \text{ J} \times 10^{-3}$, e volume médio de G4S foi de $185,15 \text{ J} \times 10^{-3} \pm 17,57 \text{ J} \times 10^{-3}$. O volume de TR foi aumentado em 22% para todos os grupos treinados, como consequência do aumento semanal de 5 g na carga de treinamento. Não houve diferenças significativas entre os grupos para massa corporal, massa dos músculos sóleo e gastrocnêmio.

Os valores iniciais de CMC não foram diferentes entre os grupos. A CMC do grupo controle não se alterou após quatro semanas de observação. Todos os grupos treinados melhoraram significativamente a CMC após quatro semanas, com variações médias absolutas de $24,66 \text{ g} \pm 4,63 \text{ g}$ para G1S, $31,77 \text{ g} \pm 6,38 \text{ g}$ para G2S e $40,07 \text{ g} \pm 7,00 \text{ g}$ para G4S. No entanto, apenas os CMCs de G2S e G4S alcançaram diferenças estatisticamente significativas quando comparados ao grupo controle. Entre os grupos treinados, houve diferenças significativas para CMCs de G1S e G4S. O aumento médio da CMC para G4S foi 62% maior do que o observado para G1S, após quatro semanas de RT.

A manipulação de RT induziu aumento significativo da força máxima relativa em camundongos adultos. Após quatro semanas de TR, a carga levantada no teste CMC foi proporcional a 111% da massa corporal para G1S, 155% para G2S e atingiu proporções de 189% da massa corporal para G4S. Diferenças significativas entre G1S e G4S para força muscular relativa, e os resultados de G2S entre G1S e G4S indicam a relação dose-resposta entre o volume de RT e os aumentos de força muscular de camundongos adultos após um mês de RT.

Além disso, a regressão linear múltipla foi realizada para correlacionar a manipulação do volume do TR e os ganhos de força. A variável dependente a ser predita pelo modelo matemático foi o CMC pós-TR ($\text{CMC}_{\text{pós-TR}}$), pois representa o nível de força após o programa de TR. As variáveis independentes usadas para prever os níveis de força pós-TR, que poderiam determinar as adaptações de força, foram volume inicial de TR (VTR, em $\text{J} \times 10^{-3}$), aumento percentual do volume de TR ($\Delta\% \text{RTV}$) e CMC inicial (em gramas).

A análise de regressão linear múltipla apresentou valores como $R \text{ múltiplo} = 0,92$, $R^2 \text{ múltiplo} = 0,85$ e $p < 0,0001$. O modelo matemático foi usado para prever $\text{CMC}_{\text{pós-TR}}$ de LIG e HIG. Não houve diferenças entre os valores de $\text{CMC}_{\text{pós-TR}}$ medidos de HIG e LIG, bem como para os valores de $\text{CMC}_{\text{pós-TR}}$ preditos e observados.

Os níveis séricos de IL-6 foram diferentes entre os grupos, enquanto o NO sérico foi dose-dependente. Os níveis de G1S e G2S de IL-6 foram significativamente maiores do que o grupo Controle, enquanto G4S apresentou os maiores níveis séricos de IL-6. Os níveis de IL-6 foram fortemente correlacionados com o volume médio de TR. Para NO sérico, todos os grupos diferiram entre si, e também houve forte correlação com o volume médio de TR.

DISCUSSÃO

O volume de TR parece ser determinante para ganhos de força muscular (31,32). Uma meta-análise recente concluiu que a RT de alto volume é superior à RT de baixo volume para aumento de força (33). Em concordância com estudos anteriores (14,15), os resultados do presente estudo confirmam o papel central do volume do TR para o aumento da força, dados os maiores níveis de força observados após o TR de alto volume, como treinamento com volumes iguais e diferentes intensidades promoveram os mesmos níveis de força.

De acordo com o modelo matemático proposto neste estudo para prever a variância da CMC pós-TR, o volume é responsável por 85% ($r^2 = 0,85$, $p < 0,001$), do aumento da força, o que também denota forte relação entre a manipulação do volume do TR e os níveis de força (34), os outros 15% poderiam estar associados a outros aspectos, como genética, nutrição e meio ambiente. Do ponto de vista prático, o modelo destaca a relevância de se estabelecer um ponto de partida no programa de TR e as capacidades físicas de cada indivíduo (volume inicial de TR e níveis iniciais de força, respectivamente), e também de uma progressão planejada (aumento percentual no volume de TR), ambos os quais permitirão que adaptações razoáveis sejam esperadas e, portanto, promovidas.

Além disso, o volume de TR também pode influenciar o conteúdo sistêmico de IL-6, uma vez que foram observadas diferentes concentrações séricas de IL-6 entre os grupos. Isso pode ser atribuído tanto à sinalização do reparo muscular pelas células imunes (19), quanto à liberação de estoques de IL-6 muscular (21). A IL-6 derivada do músculo é armazenada em vesículas intracelulares e é liberada em resposta à produção de lactato e alterações de pH, ambas ocorrendo durante as contrações musculares (21,25). A ativação do receptor de IL-6 pode promover hipertrofia muscular pela ativação da via PI3K/Akt/mTOR, que aumenta a síntese proteica (26), e pode ser responsável pela dose-resposta entre o volume de RT e a hipertrofia muscular observada em outros lugares (11).

Da mesma forma, os níveis séricos de NO respondem diretamente ao volume de RT. O NO é produzido tanto pela óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) em resposta ao estresse de cisalhamento nos vasos sanguíneos – que aumenta em resposta ao exercício (27) – quanto pela óxido nítrico sintase induzível (iNOS) de macrófagos infiltrados no local da lesão muscular, e parece mediar a ativação das células satélites (20), que é o passo inicial do reparo muscular (28). O NO também participa da diferenciação das células progenitoras miogênicas, que é outra etapa necessária para a reparação do dano muscular (29). A hipertrofia muscular induzida por células satélites é atribuída à doação de seu núcleo para a fibra muscular esquelética reparada, o que pode potencializar a síntese proteica (30).

Juntamente com a IL-6, a resposta do NO ao volume do TR pode ser atribuída à extensão do dano muscular induzido pelo TR, que pode ser progressivamente maior, uma vez que o estresse mecânico também é maior após maiores volumes de TR. Nossa abordagem experimental exigiu um maior número de contrações musculares para realizar maiores volumes de TR, o que poderia induzir maior produção de lactato e, portanto, maior liberação de IL-6. No entanto, pode existir um limite, pois o treinamento excessivo pode ser prejudicial.

O TR de subida em escada é um método de TR validado para camundongos (35), no qual é possível manipular o volume do TR através do número de séries (subidas) realizadas na sessão (36). Usando este método, de acordo com observações anteriores (37), é possível que a prescrição de carga com base no CMC inicial induza ganhos de força com magnitude maior do que o observado após a prescrição de carga com base em percentuais da massa corporal (38–40), pois a força exigida está relacionada à capacidade máxima do músculo em vez da massa corporal, que pode ser facilmente influenciada pelo conteúdo de músculo e gordura.

O curto período de intervenção pode responder à ausência de respostas hipertróficas ao TR, uma vez que a hipertrofia muscular é mais evidente após 6-10 semanas de TR (~18 sessões de TR) (41), o aumento da força muscular é mais provável de ser uma resposta de adaptações neurais (42). As adaptações neurais resultam em alterações funcionais nas fibras musculares respectivamente inervadas, dado o papel determinante que os motoneurônios têm nas características funcionais e metabólicas das fibras musculares (42,43).

Tem sido demonstrado que essas mudanças funcionais nas fibras musculares são controladas especificamente pelas demandas de treinamento (44). O TR aumenta as taxas de descarga dos motoneurônios (42) e, posteriormente, a velocidade de contração das unidades motoras inervadas (45). Além disso, o TR aumenta a distribuição do receptor de acetilcolina, contribuindo para reduzir o limiar de recrutamento de unidades motoras, aumentando o número de fibras musculares recrutadas e, conseqüentemente, a força (46,47).

Os resultados apresentados neste estudo demonstram uma relação dose-resposta entre volume de TR e força muscular, IL-6 e NO, uma vez que maiores volumes de TR produzem maiores valores para essas variáveis. Como não houve hipertrofia muscular, é possível que os aumentos de força tenham sido decorrentes de adaptações neurais. Além disso, o modelo de predição pode não prever ganhos de força em humanos, no entanto, demonstra forte correlação entre volume de TR e

adaptação de força, podendo ajudar a criar uma versão para humanos. Se as diferenças para os valores de IL-6 e NO são devidas à extensão da sinalização de reparo muscular induzida por RT ainda está para ser determinado.

Agradecimentos

Este estudo foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – **Código 001**.

Conflito de Interesse

Nenhum.

REFERÊNCIAS

1. Gianoudis J, Bailey CA, Daly RM. Associations between sedentary behaviour and body composition, muscle function and sarcopenia in community-dwelling older adults. *Osteoporosis International* [Internet]. 2015 Feb 23;26(2):571–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-014-2895-y>
2. Wang DXM, Yao J, Zirek Y, Reijnierse EM, Maier AB. Muscle mass, strength, and physical performance predicting activities of daily living: a meta-analysis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* [Internet]. 2020 Feb;11(1):3–25. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcsm.12502>
3. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *The Lancet* [Internet]. 2019 Jun;393(10191):2636–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619311389>
4. Sousa AS, Guerra RS, Fonseca I, Pichel F, Ferreira S, Amaral TF. Financial impact of sarcopenia on hospitalization costs. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2016 Sep 1;70(9):1046–51.

5. JURCA R, LAMONTE MJ, CHURCH TS, EARNEST CP, FITZGERALD SJ, BARLOW CE, et al. Associations of Muscle Strength and Fitness with Metabolic Syndrome in Men. *Medicine & Science in Sports & Exercise* [Internet]. 2004 Aug;36(8):1301–7. Available from: <http://journals.lww.com/00005768-200408000-00006>
6. García-Hermoso A, Cavero-Redondo I, Ramírez-Vélez R, Ruiz JR, Ortega FB, Lee DC, et al. Muscular Strength as a Predictor of All-Cause Mortality in an Apparently Healthy Population: A Systematic Review and Meta-Analysis of Data From Approximately 2 Million Men and Women. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2018;99(10):2100-2113.e5.
7. Scott BR, Duthie GM, Thornton HR, Dascombe BJ. Training Monitoring for Resistance Exercise: Theory and Applications. *Sports Medicine*. 2016;46(5):687–98.
8. Bird SP, Tarpenning KM, Marino FE. Designing Resistance Training Programmes to Enhance Muscular Fitness. *Sports Medicine* [Internet]. 2005;35(10):841–51. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00007256-200535100-00002>
9. Marston KJ, Peiffer JJ, Newton MJ, Scott BR. A comparison of traditional and novel metrics to quantify resistance training. *Scientific Reports* [Internet]. 2017 Dec 17;7(1):5606. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-05953-2>
10. Schoenfeld BJ, Ogborn D, Krieger JW. Dose-response relationship between weekly resistance training volume and increases in muscle mass: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sports Sciences*. 2017;35(11):1073–82.
11. Frontera WR, Ochala J. Skeletal Muscle: A Brief Review of Structure and Function. *Calcified Tissue International* [Internet]. 2015 Mar 8;96(3):183–95. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00223-014-9915-y>
12. Dankel SJ, Kang M, Abe T, Loenneke JP. Resistance training induced changes in strength and specific force at the fiber and whole muscle level: a meta-analysis. *European Journal of Applied Physiology* [Internet]. 2019;119(1):265–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-018-4022-9>
13. Radaelli R, Fleck SJ, Leite T, Leite RD, Pinto RS, Fernandes L, et al. Dose-Response of 1, 3, and 5 Sets of Resistance Exercise on Strength, Local Muscular Endurance, and Hypertrophy. *Journal of Strength and Conditioning Research*

[Internet]. 2015 May;29(5):1349–58. Available from:

<https://insights.ovid.com/crossref?an=00124278-201505000-00025>

14. Schoenfeld BJ, Contreras B, Krieger J, Grgic J, Delcastillo K, Belliard R, et al. Resistance Training Volume Enhances Muscle Hypertrophy but Not Strength in Trained Men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2019;51(1):94–103.
15. Terzis G, Spengos K, Mascher H, Georgiadis G, Manta P, Blomstrand E. The degree of p70S6k and S6 phosphorylation in human skeletal muscle in response to resistance exercise depends on the training volume. *European Journal of Applied Physiology*. 2010;110(4):835–43.
16. Serrano AL, Baeza-Raja B, Perdiguero E, Jardí M, Muñoz-Cánoves P. Interleukin-6 Is an Essential Regulator of Satellite Cell-Mediated Skeletal Muscle Hypertrophy. *Cell Metabolism*. 2008 Jan;7(1):33–44.
17. Rigamonti E, Touvier T, Clementi E, Manfredi AA, Brunelli S, Rovere-Querini P. Requirement of Inducible Nitric Oxide Synthase for Skeletal Muscle Regeneration after Acute Damage. *The Journal of Immunology*. 2013 Feb 15;190(4):1767–77.
18. Hojman P, Brolin C, Nørgaard-Christensen N, Dethlefsen C, Lauenborg B, Olsen CK, et al. IL-6 release from muscles during exercise is stimulated by lactate-dependent protease activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019;316(5):E940–7.
19. Güzel NA, Hazar S, Erbas D. Effects of different resistance exercise protocols on nitric oxide, lipid peroxidation and creatine kinase activity in sedentary males. *J Sports Sci Med*. 2007;6(4):417–22.
20. Hornberger Jr. TA, Farrar RP. Physiological Hypertrophy of the FHL Muscle Following 8 Weeks of Progressive Resistance Exercise in the Rat. *Canadian Journal of Applied Physiology* [Internet]. 2004 Feb;29(1):16–31. Available from: <http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/h04-002>
21. Grgic J, Schoenfeld BJ, Davies TB, Lazinica B, Krieger JW, Pedisic Z. Effect of Resistance Training Frequency on Gains in Muscular Strength: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine* [Internet]. 2018 May 22;48(5):1207–20. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40279-018-0872-x>

22. Ralston GW, Kilgore L, Wyatt FB, Baker JS. The Effect of Weekly Set Volume on Strength Gain: A Meta-Analysis. *Sports Medicine* [Internet]. 2017 Dec 28;47(12):2585–601. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40279-017-0762-7>
23. Kwan JLY, Chan W. Comparing Squared Multiple Correlation Coefficients Using Structural Equation Modeling. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*. 2014 Apr 3;21(2):225–38.
24. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2004;287(3):R502-16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15308499>
25. Gao S, Durstine JL, Koh HJ, Carver WE, Frizzell N, Carson JA. Acute myotube protein synthesis regulation by IL-6-related cytokines. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2017 Nov 1;313(5).
26. Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R, Green D. Exercise and the Nitric Oxide Vasodilator System. *Sports Medicine*. 2003;33(14):1013–35.
27. Fu X, Wang H, Hu P. Stem cell activation in skeletal muscle regeneration. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2015 May 9;72(9):1663–77.
28. de Palma C, Falcone S, Pisoni S, Cipolat S, Panzeri C, Pambianco S, et al. Nitric oxide inhibition of Drp1-mediated mitochondrial fission is critical for myogenic differentiation. *Cell Death & Differentiation*. 2010 Nov 14;17(11):1684–96.
29. Petrella JK, Kim J su, Mayhew DL, Cross JM, Bamman MM. Potent myofiber hypertrophy during resistance training in humans is associated with satellite cell-mediated myonuclear addition: a cluster analysis. *Journal of Applied Physiology*. 2008 Jun;104(6):1736–42.
30. Rodrigues VD, Pimentel D de M, Brito A de S, Vieira MM, Santos AR, Machado AS, et al. Methodological validation of a vertical ladder with low intensity shock stimulus for resistance training in C57BL/6 mice: Effects on muscle mass and strength, body composition, and lactate plasma levels. *Journal of Human Sport and Exercise* [Internet]. 2019;14(3):608–31. Available from: <http://hdl.handle.net/10045/83710>

31. Neto WK, Silva W de A, Ciená AP, Anaruma CA, Gama EF. Vertical Climbing for Rodent Resistance Training : a Discussion about Training Parameters. *International Journal of Sports Science*. 2016;6(1A):36–49.
32. Pedroso JAB, de Mendonca POR, Fortes MAS, Tomaz I, Pecorali VL, Auricino TB, et al. SOCS3 expression in SF1 cells regulates adrenal differentiation and exercise performance. *Journal of Endocrinology* [Internet]. 2017 Dec;235(3):207–22. Available from: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/235/3/JOE-17-0255.xml>
33. Horii N, Uchida M, Hasegawa N, Fujie S, Oyanagi E, Yano H, et al. Resistance training prevents muscle fibrosis and atrophy via down-regulation of C1q-induced Wnt signaling in senescent mice. *FASEB Journal*. 2018;32(7):3547–59.
34. Kan NW, Lee MC, Tung YT, Chiu CC, Huang CC, Huang WC. The synergistic effects of resveratrol combined with resistant training on exercise performance and physiological adaption. *Nutrients*. 2018;10(10):1–15.
35. Kim HJ, So B, Choi M, Kang D, Song W. Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans. *Experimental Gerontology* [Internet]. 2015;70:11–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2015.07.006>
36. Damas F, Libardi CA, Ugrinowitsch C. The development of skeletal muscle hypertrophy through resistance training: the role of muscle damage and muscle protein synthesis. *European Journal of Applied Physiology* [Internet]. 2018;118(3):485–500. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-017-3792-9>
37. del Vecchio A, Casolo A, Negro F, Scorcelletti M, Bazzucchi I, Enoka R, et al. The increase in muscle force after 4 weeks of strength training is mediated by adaptations in motor unit recruitment and rate coding. *The Journal of Physiology* [Internet]. 2019 Apr;597(7):1873–87. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1113/JP277250>
38. Kryściak K, Majerczak J, Kryściak J, Łochyński D, Kaczmarek D, Drzymała-Celichowska H, et al. Adaptation of motor unit contractile properties in rat medial gastrocnemius to treadmill endurance training: Relationship to muscle mitochondrial biogenesis. López Lluch G, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2018 Apr 19;13(4):e0195704. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0195704>

39. Łochyński D, Kaczmarek D, Mrówczyński W, Warchoń W, Majerczak J, Karasiński J, et al. Contractile properties of motor units and expression of myosin heavy chain isoforms in rat fast-type muscle after volitional weight-lifting training. *Journal of Applied Physiology* [Internet]. 2016 Oct 1;121(4):858–69. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/japplphysiol.00330.2016>
40. Deschenes MR. Adaptations of the neuromuscular junction to exercise training. *Current Opinion in Physiology*. 2019 Aug;10.

5 CONCLUSÕES

O volume de treinamento resistido parece determinar as adaptações iniciais ao programa de treinamento.

A relação dose-dependente entre o volume de treinamento resistido e os marcadores inflamatórios interleucina 6 e óxido nítrico indicam haver respostas adaptativas relacionadas ao reparo do dano tecidual causado pelo treinamento.

Aumentos proporcionais da força em relação a volumes de treinamento diferentes e equalizados são dose-dependente.

O modelo matemático de predição do aumento de força muscular é relevante para determinação prévia da força máxima, do volume de treinamento e do grau de progressão para a promoção de adaptações relevantes.

O volume de treinamento resistido figura-se como a variável central na promoção de adaptações musculares.

REFERÊNCIAS

ABOFILA, M. T. M. et al. Skeletal Muscles: Insight into Embryonic Development, Satellite Cells, Histology, Ultrastructure, Innervation, Contraction and Relaxation, Causes, Pathophysiology, and Treatment of Volumetric Muscle Injury.

Biotechnology and Bioprocessing, v. 2, n. 4, p. 01–17, 28 maio 2021.

ALESSI, D. R. et al. Characterization of a 3-phosphoinositide-dependent protein kinase which phosphorylates and activates protein kinase B α . **Current Biology**, v. 7,

n. 4, p. 261–269, abr. 1997.

ANANDAPADAMANABAN, M. et al. Architecture of human Rag GTPase

heterodimers and their complex with mTORC1. **Science**, v. 366, n. 6462, p. 203–210, 11 out. 2019.

ANGLERI, V.; UGRINOWITSCH, C.; LIBARDI, C. A. Crescent pyramid and drop-set systems do not promote greater strength gains, muscle hypertrophy, and changes on muscle architecture compared with traditional resistance training in well-trained men.

European Journal of Applied Physiology, v. 0, n. 0, p. 0, 2017.

BAFFI, T. R. et al. mTORC2 controls the activity of PKC and Akt by phosphorylating a conserved TOR interaction motif. **Science Signaling**, v. 14, n. 678, 13 abr. 2021.

BAR-PELED, L. et al. Ragulator is a GEF for the rag GTPases that signal amino acid levels to mTORC1. **Cell**, v. 150, n. 6, p. 1196–1208, 2012.

BATISTA JR., M. L. et al. Exercise training changes IL-10/TNF- α ratio in the skeletal muscle of post-MI rats. **Cytokine**, v. 49, n. 1, p. 102–108, jan. 2010.

BAZ-VALLE, E.; FONTES-VILLALBA, M.; SANTOS-CONCEJERO, J. Total Number of Sets as a Training Volume Quantification Method for Muscle Hypertrophy: A Systematic Review. **Journal of strength and conditioning research**, v. 00, n. 00, p. 1–9, 30 jul. 2018.

BENATTI, F. B.; PEDERSEN, B. K. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases - Myokine regulation. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 11, n. 2, p. 86–97, 2015.

BENTZINGER, C. F.; WANG, Y. X.; RUDNICKI, M. A. Building Muscle: Molecular Regulation of Myogenesis. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 4, n. 2, 1 fev. 2012.

BERG, J. M. et al. (EDS.). Membrane Channels and Pumps. In: **Biochemistry**. 9. ed. New York, NY: W. H. Freeman and Company, 2019. p. 1222–1311.

BOPPART, M. D.; MAHMASSANI, Z. S. Integrin signaling: linking mechanical stimulation to skeletal muscle hypertrophy. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 317, n. 4, 1 out. 2019.

BRUUNSGAARD, H. et al. Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage. **The Journal of Physiology**, v. 499, n. 3, p. 833–841, 15 mar. 1997.

BULL, F. C. et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. **British Journal of Sports Medicine**, v. 54, n. 24, dez. 2020.

BURD, N. A. et al. Resistance exercise volume affects myofibrillar protein synthesis and anabolic signalling molecule phosphorylation in young men. **Journal of Physiology**, v. 588, n. 16, p. 3119–3130, 2010.

CATENA, V.; FANCIULLI, M. Deptor: not only a mTOR inhibitor. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 36, n. 1, p. 12, 13 dez. 2017.

COLQUHOUN, R. J. et al. Training volume, not frequency, indicative of maximal strength adaptations to resistance training. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 32, n. 5, p. 1207–1213, 2018.

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v. 48, n. 1, 1 jan. 2019.

CUNHA, P. M. et al. The effects of resistance training volume on osteosarcopenic obesity in older women. **Journal of Sports Sciences**, v. 36, n. 14, p. 1564–1571, 2018.

DANKEL, S. J.; LOENNEKE, J. P.; LOPRINZI, P. D. Participation in muscle-strengthening activities as an alternative method for the prevention of multimorbidity. **Preventive Medicine**, v. 81, p. 54–57, 2015.

DE PALMA, C. et al. Nitric oxide inhibition of Drp1-mediated mitochondrial fission is critical for myogenic differentiation. **Cell Death & Differentiation**, v. 17, n. 11, p. 1684–1696, 14 nov. 2010.

DE PALMA, C.; CLEMENTI, E. Nitric Oxide in Myogenesis and Therapeutic Muscle Repair. **Molecular Neurobiology**, v. 46, n. 3, p. 682–692, 22 dez. 2012.

DEL COSO, J. et al. More than a ‘speed gene’: ACTN3 R577X genotype, trainability, muscle damage, and the risk for injuries. **European Journal of Applied Physiology**, v. 119, n. 1, 16 jan. 2019.

DEL VECCHIO, A. et al. Higher muscle fiber conduction velocity and early rate of torque development in chronically strength-trained individuals. **Journal of Applied Physiology**, v. 125, n. 4, p. 1218–1226, 1 out. 2018.

DEL VECCHIO, A. et al. The increase in muscle force after 4 weeks of strength training is mediated by adaptations in motor unit recruitment and rate coding. **The Journal of Physiology**, v. 597, n. 7, p. 1873–1887, abr. 2019.

DESCHENES, M. R. et al. Effects of resistance training on neuromuscular junction morphology. **Muscle & Nerve**, v. 23, n. 10, p. 1576–1581, out. 2000.

DESCHENES, M. R. et al. Effect of resistance training on neuromuscular junctions of young and aged muscles featuring different recruitment patterns. **Journal of Neuroscience Research**, v. 93, n. 3, p. 504–513, mar. 2015.

DESCHENES, M. R. Adaptations of the neuromuscular junction to exercise training. **Current Opinion in Physiology**, v. 10, ago. 2019.

DHAWAN, J.; RANDO, T. A. Stem cells in postnatal myogenesis: molecular mechanisms of satellite cell quiescence, activation and replenishment. **Trends in Cell Biology**, v. 15, n. 12, p. 666–673, dez. 2005.

DIBBLE, C. C.; MANNING, B. D. Signal integration by mTORC1 coordinates nutrient input with biosynthetic output. **Nature Cell Biology**, v. 15, n. 6, p. 555–564, 3 jun. 2013.

DING, D. et al. The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. **The Lancet**, v. 388, n. 10051, p. 1311–1324, 2016.

DRENTH, J. P. H. et al. Endurance run increases circulating IL-6 and IL-1ra but downregulates ex vivo TNF-alpha and IL-1 beta production. **Journal of Applied Physiology**, v. 79, n. 5, p. 1497–1503, 1 nov. 1995.

DUAN, S. et al. MTOR generates an auto-amplification loop by triggering the β TrCP- and CK1 α -dependent degradation of DEPTOR. **Molecular Cell**, v. 44, n. 2, p. 317–324, 2011.

DUTKA, T. L.; LAMB, G. D. Na⁺ + -K⁺ pumps in the transverse tubular system of skeletal muscle fibers preferentially use ATP from glycolysis. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 293, n. 3, p. C967–C977, set. 2007.

EISENBERG, S. P. et al. Interleukin 1 receptor antagonist is a member of the interleukin 1 gene family: evolution of a cytokine control mechanism. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 88, n. 12, p. 5232–5236, 15 jun. 1991.

EPSTEIN, F. H.; MONCADA, S.; HIGGS, A. The L-Arginine-Nitric Oxide Pathway. **New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 27, p. 2002–2012, 30 dez. 1993.

EULENFELD, R. et al. Interleukin-6 signalling: More than Jaks and STATs. **European Journal of Cell Biology**, v. 91, n. 6–7, p. 486–495, 2012.

FEHER, J. Contractile Mechanisms in Skeletal Muscle. In: **Quantitative Human Physiology**. [s.l.] Elsevier, 2017.

FERGUSON-SMITH, A. C. et al. Regional localization of the interferon- β 2 B-cell stimulatory factor 2/hepatocyte stimulating factor gene to human chromosome 7p15-p21. **Genomics**, v. 2, n. 3, p. 203–208, 1988.

FERRUCCI, L. et al. Of Greek Heroes, Wiggling Worms, Mighty Mice, and Old Body Builders. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 67A, n. 1, 1 jan. 2012.

FIGUEIREDO, V. C.; MCCARTHY, J. J. Regulation of ribosome biogenesis in skeletal muscle hypertrophy. **Physiology**, v. 34, n. 1, p. 30–42, 2019.

FISCHER, C. P. Interleukin-6 in acute exercise and training: What is the biological relevance? **Exercise Immunology Review**, v. 12, n. May, p. 6–33, 2006.

FLECK, S. J.; KRAEMER, W. J. **Designing Resistance Training Programs**. 4th. ed. New York: Human Kinetics, 2014.

FRONTERA, W. R.; OCHALA, J. Skeletal Muscle: A Brief Review of Structure and Function. **Calcified Tissue International**, v. 96, n. 3, p. 183–195, 8 mar. 2015.

FU, X.; WANG, H.; HU, P. Stem cell activation in skeletal muscle regeneration. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 72, n. 9, p. 1663–1677, 9 maio 2015.

FÜZÉKI, E.; ENGEROFF, T.; BANZER, W. Health Benefits of Light-Intensity Physical Activity: A Systematic Review of Accelerometer Data of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). **Sports Medicine**, v. 47, n. 9, 10 set. 2017.

GAO, D. et al. mTOR drives its own activation via SCF β TrCP-dependent degradation of the mTOR inhibitor DEPTOR. **Molecular Cell**, v. 44, n. 2, p. 290–303, 2011.

GAO, S. et al. Acute myotube protein synthesis regulation by IL-6-related cytokines. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 313, n. 5, 1 nov. 2017.

GOH, Q. et al. Myonuclear accretion is a determinant of exercise-induced remodeling in skeletal muscle. **eLife**, v. 8, 23 abr. 2019.

GOLLAPUDI, S. K.; MICHAEL, J. J.; CHANDRA, M. Striated Muscle Dynamics. In: **Reference Module in Biomedical Sciences**. [s.l.] Elsevier, 2014.

GOODFELLOW, S. J.; ZOMERDIJK, J. C. B. M. Basic Mechanisms in RNA Polymerase I Transcription of the Ribosomal RNA Genes. In: [s.l.: s.n.]. p. 211–236.

GOODMAN, C. A. Role of mTORC1 in mechanically induced increases in translation and skeletal muscle mass. **Journal of Applied Physiology**, v. 127, n. 2, p. 581–590, 1 ago. 2019.

GRGIC, J.; SCHOENFELD, B. J.; LATELLA, C. Resistance training frequency and skeletal muscle hypertrophy: A review of available evidence. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v. 22, n. 3, p. 361–370, 2019.

GRUMMT, I. Life on a planet of its own: regulation of RNA polymerase I transcription in the nucleolus. **Genes & Development**, v. 17, n. 14, p. 1691–1702, 15 jul. 2003.

GUY GREGORY HAFF. Quantifying Workloads in Resistance Training: A Brief Review. **Prof. Strength Cond**, n. 19, p. 31–40, jan. 2010.

HANNAN, K. M. et al. mTOR-Dependent Regulation of Ribosomal Gene Transcription Requires S6K1 and Is Mediated by Phosphorylation of the Carboxy-Terminal Activation Domain of the Nucleolar Transcription Factor UBF†. **Molecular and Cellular Biology**, v. 23, n. 23, p. 8862–8877, 1 dez. 2003.

HARMS, U. et al. eIF4B, eIF4G and RNA regulate eIF4A activity in translation initiation by modulating the eIF4A conformational cycle. **Nucleic Acids Research**, v. 42, n. 12, p. 7911–7922, 8 jul. 2014.

HAWKE, T. J.; GARRY, D. J. Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. **Journal of Applied Physiology**, v. 91, n. 2, p. 534–551, 1 ago. 2001.

HEASELGRAVE, S. R. et al. Dose-Response Relationship of Weekly Resistance-Training Volume and Frequency on Muscular Adaptations in Trained Men. **International Journal of Sports Physiology and Performance**, v. 14, n. 3, p. 360–368, mar. 2019.

HEINRICH, P. C. et al. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway1. **Biochemical Journal**, v. 334, n. 2, p. 297–314, 1 set. 1998.

HEMMINGS, B. A.; RESTUCCIA, D. F. PI3K-PKB/Akt pathway. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 4, n. 9, 2012.

HINNEBUSCH, A. G. Molecular Mechanism of Scanning and Start Codon Selection in Eukaryotes. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 75, n. 3, p. 434–467, 2011.

HOJMAN, P. et al. IL-6 release from muscles during exercise is stimulated by lactate-dependent protease activity. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 316, n. 5, p. E940–E947, 2019.

HOLZ, M. K. et al. mTOR and S6K1 Mediate Assembly of the Translation Preinitiation Complex through Dynamic Protein Interchange and Ordered Phosphorylation Events. **Cell**, v. 123, n. 4, p. 569–580, nov. 2005.

HOPPELER, H. et al. The ultrastructure of the normal human skeletal muscle. **Pflügers Archiv European Journal of Physiology**, v. 344, n. 3, p. 217–232, 1973.

HORSTEN, U. et al. Molecular Modeling-guided Mutagenesis of the Extracellular Part of gp130 Leads to the Identification of Contact Sites in the Interleukin-6 (IL-6)·IL-6 receptor-gp130 Complex. **Journal of Biological Chemistry**, v. 272, n. 38, p. 23748–23757, 19 set. 1997.

IP, W. K. E. et al. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. **Science**, v. 356, n. 6337, p. 513–519, 5 maio 2017.

JACKSON, R. J.; HELLEN, C. U. T.; PESTOVA, T. V. The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its regulation. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 11, n. 2, p. 113–127, 2010.

JAKA, O. et al. Costamere proteins and their involvement in myopathic processes. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, v. 17, 19 jun. 2015.

JEFFREY M. MCBRIDE. Biomechanics of Resistance Exercise. In: HAFF, G. G.; TRIPLETT, N. T. (Eds.). **Essentials of Strength Training and Conditioning**. 4. ed. Champaign, IL: Human Kinetics, 2016. p. 19–42.

JENSEN, J.; LAI, Y.-C. Regulation of muscle glycogen synthase phosphorylation and kinetic properties by insulin, exercise, adrenaline and role in insulin resistance. **Archives of Physiology and Biochemistry**, v. 115, n. 1, p. 13–21, fev. 2009.

JORGENSEN, P. A dynamic transcriptional network communicates growth potential to ribosome synthesis and critical cell size. **Genes & Development**, v. 18, n. 20, p. 2491–2505, 1 out. 2004.

KAKUMOTO, K. et al. MLST8 promotes mTOR-mediated tumor progression. **PLoS ONE**, v. 10, n. 4, p. 1–15, 2015.

KANTIDAKIS, T. et al. mTOR associates with TFIIIC, is found at tRNA and 5S rRNA genes, and targets their repressor Maf1. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 26, p. 11823–11828, 29 jun. 2010.

KATZMARZYK, P. T. et al. Physical inactivity and non-communicable disease burden in low-income, middle-income and high-income countries. **British Journal of Sports Medicine**, 29 mar. 2021.

KELLER, C. et al. Effect of exercise, training, and glycogen availability on IL-6 receptor expression in human skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 99, n. 6, p. 2075–2079, 2005a.

KELLER, P. et al. Interleukin-6 receptor expression in contracting human skeletal muscle: regulating role of IL-6. **The FASEB Journal**, v. 19, n. 9, p. 1181–1183, 18 jul. 2005b.

KELLY, M. et al. AMPK activity is diminished in tissues of IL-6 knockout mice: The effect of exercise. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 320, n. 2, p. 449–454, 2004.

KLEMP, A. et al. Volume-equated high- and low-repetition daily undulating programming strategies produce similar hypertrophy and strength adaptations. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 41, n. 7, p. 699–705, jul. 2016.

LANGE, S. et al. The M-band: The underestimated part of the sarcomere. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, v. 1867, n. 3, mar. 2020.

LASEVICIUS, T. et al. Effects of different intensities of resistance training with equated volume load on muscle strength and hypertrophy. **European Journal of Sport Science**, v. 18, n. 6, p. 772–780, 2018.

LAURITZEN, F. et al. Gross ultrastructural changes and necrotic fiber segments in elbow flexor muscles after maximal voluntary eccentric action in humans. **Journal of Applied Physiology**, v. 107, n. 6, p. 1923–1934, dez. 2009.

LAURITZEN, H. P. M. M. In vivo imaging of GLUT4 translocation. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v. 34, n. 3, p. 420–423, 2009.

LEE, S. et al. Skeletal muscle phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine respond to exercise and influence insulin sensitivity in men. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 25 dez. 2018.

MARCOTTE, G. R.; WEST, D. W. D.; BAAR, K. The Molecular Basis for Load-Induced Skeletal Muscle Hypertrophy. **Calcified Tissue International**, v. 96, n. 3, p. 196–210, 31 mar. 2015.

MARION, R. M. et al. Sfp1 is a stress- and nutrient-sensitive regulator of ribosomal protein gene expression. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 101, n. 40, p. 14315–14322, 5 out. 2004.

MARSTON, K. J. et al. A comparison of traditional and novel metrics to quantify resistance training. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 5606, 17 dez. 2017.

MAUER, J. et al. Signaling by IL-6 promotes alternative activation of macrophages to limit endotoxemia and obesity-associated resistance to insulin. **Nature Immunology**, v. 15, n. 5, p. 423–430, 30 maio 2014.

MAYER, C. et al. mTOR-dependent activation of the transcription factor TIF-IA links rRNA synthesis to nutrient availability. **Genes & development**, v. 18, n. 4, p. 423–34, 15 fev. 2004.

MCBRIDE, J. M. et al. Comparison of Methods to Quantify Volume During Resistance Exercise. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 23, n. 1, p. 106–110, jan. 2009.

MENON, S. et al. Spatial Control of the TSC Complex Integrates Insulin and Nutrient Regulation of mTORC1 at the Lysosome. **Cell**, v. 156, n. 4, p. 771–785, fev. 2014.

MÎINEA, C. P. et al. AS160, the Akt substrate regulating GLUT4 translocation, has a functional Rab GTPase-activating protein domain. **Biochemical Journal**, v. 391, n. 1, p. 87–93, 2005.

MUKUND, K.; SUBRAMANIAM, S. Skeletal muscle: A review of molecular structure and function, in health and disease. **WIREs Systems Biology and Medicine**, v. 12, n. 1, 13 jan. 2020.

MUTLAK, Y. E. et al. A signaling hub of insulin receptor, dystrophin glycoprotein complex and plakoglobin regulates muscle size. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 1381, 13 dez. 2020.

NADA, S. et al. The novel lipid raft adaptor p18 controls endosome dynamics by anchoring the MEK–ERK pathway to late endosomes. **The EMBO Journal**, v. 28, n. 5, p. 477–489, 4 mar. 2009.

NADIV, O. et al. Elevated protein tyrosine phosphatase activity and increased membrane viscosity are associated with impaired activation of the insulin receptor kinase in old rats. **Biochemical Journal**, v. 298, n. 2, 1 mar. 1994.

NAKAOKA, Y. et al. Activation of gp130 transduces hypertrophic signal through interaction of scaffolding/docking protein Gab1 with tyrosine phosphatase SHP2 in cardiomyocytes. **Circulation Research**, v. 93, n. 3, p. 221–229, 2003.

NASCIMENTO, E. B. M. et al. Phosphorylation of PRAS40 on Thr246 by PKB/AKT facilitates efficient phosphorylation of Ser183 by mTORC1. **Cellular Signalling**, v. 22, n. 6, p. 961–967, 2010.

NEWSOM, S. A. et al. Skeletal muscle phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine are related to insulin sensitivity and respond to acute exercise in humans. **Journal of Applied Physiology**, v. 120, n. 11, 1 jun. 2016.

NUNES, J. P. et al. Equating Resistance-Training Volume Between Programs Focused on Muscle Hypertrophy. **Sports Medicine**, v. 51, n. 6, 7 jun. 2021.

NUNES, P. R. P. et al. Effect of resistance training volume on walking speed performance in postmenopausal women: A randomized controlled trial. **Experimental Gerontology**, v. 97, n. May, p. 80–88, 2017.

NYSTORIAK, M. A.; BHATNAGAR, A. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 5, 28 set. 2018.

ØRTENBLAD, N.; NIELSEN, J. Muscle glycogen and cell function - Location, location, location. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 25, p. 34–40, dez. 2015.

ØRTENBLAD, N.; WESTERBLAD, H.; NIELSEN, J. Muscle glycogen stores and fatigue. **The Journal of Physiology**, v. 591, n. 18, p. 4405–4413, set. 2013.

PATTON, K. T.; THIBODEAU, G. A. (EDS.). Anatomy of the Muscular System. In: **Anatomy & Physiology**. 8. ed. St Louis: Elsevier/Mosby, 2013a. p. 301–346.

PATTON, K. T.; THIBODEAU, G. A. (EDS.). Physiology of the Muscular System. In: **Anthony's Textbook of Anatomy & Physiology**. 20. ed. St. Louis: Elsevier/Mosby, 2013b.

PEAKE, J. M. et al. Exercise-Induced Muscle Damage, Plasma Cytokines, and Markers of Neutrophil Activation. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 37, n. 5, p. 737–745, maio 2005.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6. **Physiological Reviews**, v. 88, n. 4, p. 1379–1406, 2008.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 8, n. 8, p. 457–465, 3 ago. 2012.

PEPPLER, W. T.; TOWNSEND, L. K.; WRIGHT, D. C. Recent advances in the role of interleukin-6 in health and disease. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 52, n. Figure 1, p. 47–51, 2020.

PETRELLA, J. K. et al. Potent myofiber hypertrophy during resistance training in humans is associated with satellite cell-mediated myonuclear addition: a cluster analysis. **Journal of Applied Physiology**, v. 104, n. 6, p. 1736–1742, jun. 2008.

PFLANZ, S. et al. Two Different Epitopes of the Signal Transducer gp130 Sequentially Cooperate on IL-6-Induced Receptor Activation. **The Journal of Immunology**, v. 165, n. 12, p. 7042–7049, 2000.

PILON, M. Revisiting the membrane-centric view of diabetes. **Lipids in Health and Disease**, v. 15, n. 1, 27 dez. 2016.

PROENZA, C. et al. Identification of a Region of RyR1 That Participates in Allosteric Coupling with the $\alpha 1S$ (CaV1.1) II–III Loop. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 8, fev. 2002.

PROUD, C. G. eIF2 and the control of cell physiology. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 16, n. 1, fev. 2005.

RAMIREZ-CAMPILLO, R. et al. Effects of different doses of high-speed resistance training on physical performance and quality of life in older women: a randomized controlled trial. **Clinical Interventions in Aging**, v. Volume 11, dez. 2016.

RATAMESS, N. (ED.). Introduction to Strength Training and Conditioning. In: **ACSM's Foundations of Strength Training and Conditioning**. Indianapolis: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. p. 3–21.

RAUGHT, B. et al. Phosphorylation of eucaryotic translation initiation factor 4B Ser422 is modulated by S6 kinases. **EMBO Journal**, v. 23, n. 8, p. 1761–1769, 2004.

RHODES, R. E. et al. Physical activity: Health impact, prevalence, correlates and interventions. **Psychology & Health**, v. 32, n. 8, 3 ago. 2017.

RICHTER, J. D.; SONENBERG, N. Regulation of cap-dependent translation by eIF4E inhibitory proteins. **Nature**, v. 433, n. 7025, p. 477–480, fev. 2005.

RIGAMONTI, E. et al. Requirement of Inducible Nitric Oxide Synthase for Skeletal Muscle Regeneration after Acute Damage. **The Journal of Immunology**, v. 190, n. 4, p. 1767–1777, 15 fev. 2013.

ROBBINS, D. W.; MARSHALL, P. W.; MCEWEN, M. The Effect of Training Volume on Lower-Body Strength. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 26, n. 1, p. 34–39, jan. 2012.

ROBERGS, R. A.; GHIASVAND, F.; PARKER, D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 287, n. 3, p. R502-16, 2004.

RUDRA, D.; ZHAO, Y.; WARNER, J. R. Central role of Ifh1p–Fhl1p interaction in the synthesis of yeast ribosomal proteins. **The EMBO Journal**, v. 24, n. 3, p. 533–542, 9 fev. 2005.

SALADIN, K. S.; GAN, C. A.; CUSHMAN, H. N. (EDS.). The Muscular System. In: **Anatomy & Physiology: The Unity of Form and Function**. 9. ed. New York, NY.: McGraw-Hill Education, 2021. p. 299–361.

SANCAK, Y. et al. PRAS40 Is an Insulin-Regulated Inhibitor of the mTORC1 Protein Kinase. **Molecular Cell**, v. 25, n. 6, p. 903–915, 2007.

SANCAK, Y. et al. The rag GTPases bind raptor and mediate amino acid signaling to mTORC1. **Science**, v. 320, n. 5882, p. 1496–1501, 2008.

SANCAK, Y. et al. Ragulator-Rag Complex Targets mTORC1 to the Lysosomal Surface and Is Necessary for Its Activation by Amino Acids. **Cell**, v. 141, n. 2, p. 290–303, abr. 2010.

SANO, H. et al. Insulin-stimulated phosphorylation of a Rab GTPase-activating protein regulates GLUT4 translocation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 17, p. 14599–14602, 2003.

SCARPELLI, M. C. et al. Muscle Hypertrophy Response Is Affected by Previous Resistance Training Volume in Trained Individuals. **Journal of strength and conditioning research**, 27 fev. 2020.

SCHEID, M. P.; WOODGETT, J. R. Unravelling the activation mechanisms of protein kinase B/Akt. **FEBS Letters**, v. 546, n. 1, p. 108–112, 3 jul. 2003.

SCHIAFFINO, S. et al. Molecular Mechanisms of Skeletal Muscle Hypertrophy. **Journal of Neuromuscular Diseases**, v. 8, n. 2, 2 mar. 2021.

SCHOENFELD, B. J. et al. Effects of Different Volume-Equated Resistance Training Loading Strategies on Muscular Adaptations in Well-Trained Men. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 28, n. 10, p. 2909–2918, out. 2014.

SCHOENFELD, B. J. et al. Resistance Training Volume Enhances Muscle Hypertrophy but Not Strength in Trained Men. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 51, n. 1, p. 94–103, 2019.

SCHOENFELD, B. J.; OGBORN, D.; KRIEGER, J. W. Dose-response relationship between weekly resistance training volume and increases in muscle mass: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Sports Sciences**, v. 35, n. 11, p. 1073–1082, 2017.

SCHWEITZER, G. G.; ARIAS, E. B.; CARTEE, G. D. Sustained postexercise increases in AS160 Thr642 and Ser588 phosphorylation in skeletal muscle without sustained increases in kinase phosphorylation. **Journal of Applied Physiology**, v. 113, n. 12, p. 1852–1861, 2012.

SCOTT, B. R. et al. Training Monitoring for Resistance Exercise: Theory and Applications. **Sports Medicine**, v. 46, n. 5, p. 687–698, 2016.

SERRANO, A. L. et al. Interleukin-6 Is an Essential Regulator of Satellite Cell-Mediated Skeletal Muscle Hypertrophy. **Cell Metabolism**, v. 7, n. 1, p. 33–44, jan. 2008.

SEU, K. J. et al. Influence of Lipid Chemistry on Membrane Fluidity: Tail and Headgroup Interactions. **Biophysical Journal**, v. 91, n. 10, nov. 2006.

SEVERINSEN, M. C. K.; PEDERSEN, B. K. Muscle–Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. **Endocrine Reviews**, v. 41, n. 4, p. 594–609, 1 ago. 2020.

SHULMAN, R. G. Glycogen Turnover Forms Lactate during Exercise. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 33, n. 4, p. 157–162, out. 2005.

SIMPSON, R. J. et al. Interleukin-6: Structure-function relationships. **Protein Science**, v. 6, n. 5, p. 929–955, maio 1997.

SIPERS, W. M. W. H. et al. Sarcopenia is Related to Mortality in the Acutely Hospitalized Geriatric Patient. **Journal of Nutrition, Health and Aging**, v. 23, n. 2, p. 128–137, 1 fev. 2019.

SOUSA, A. S. et al. Financial impact of sarcopenia on hospitalization costs. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 70, n. 9, p. 1046–1051, 11 set. 2016.

SPIRIN, A. S. How does a scanning ribosomal particle move along the 5'-untranslated region of eukaryotic mRNA? Brownian ratchet model. **Biochemistry**, v. 48, n. 45, p. 10688–10692, 2009.

STEENSBURG, A. et al. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 285, n. 2, p. E433–E437, ago. 2003.

STEPHENSON, D. G. Tubular system excitability: an essential component of excitation–contraction coupling in fast-twitch fibres of vertebrate skeletal muscle. **Journal of Muscle Research and Cell Motility**, v. 27, n. 5–7, p. 259–274, 28 ago. 2006.

STUDENSKI, S. A. et al. The FNIH Sarcopenia Project: Rationale, Study Description, Conference Recommendations, and Final Estimates. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 69, n. 5, p. 547–558, maio 2014.

SUN, Y. et al. Rab8A and Rab13 are activated by insulin and regulate GLUT4 translocation in muscle cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 46, p. 19909–19914, 16 nov. 2010.

SUNDBERG, C. W.; FITTS, R. H. Bioenergetic basis of skeletal muscle fatigue. **Current Opinion in Physiology**, v. 10, ago. 2019.

TAKAHASHI-TEZUKA, M. et al. Gab1 Acts as an Adapter Molecule Linking the Cytokine Receptor gp130 to ERK Mitogen-Activated Protein Kinase. **Molecular and Cellular Biology**, v. 18, n. 7, p. 4109–4117, 1 jul. 1998.

TEE, A. R. et al. Tuberous Sclerosis Complex Gene Products, Tuberin and Hamartin, Control mTOR Signaling by Acting as a GTPase-Activating Protein Complex toward Rheb. **Current Biology**, v. 13, n. 15, p. 1259–1268, ago. 2003

.

TERZIS, G. et al. The degree of p70S6k and S6 phosphorylation in human skeletal muscle in response to resistance exercise depends on the training volume. **European Journal of Applied Physiology**, v. 110, n. 4, p. 835–843, 2010.

TRIPLETT, N. T. Structure and Function of Body Systems. In: HAFF, G. G.; TRIPLETT, N. T. (Eds.). **Essentials of Strength Training and Conditionin**. 4th. ed. Champaign, IL: Human Kinetics, 2016. p. 1–18.

TSCHOCHNER, H.; HURT, E. Pre-ribosomes on the road from the nucleolus to the cytoplasm. **Trends in Cell Biology**, v. 13, n. 5, p. 255–263, maio 2003.

VAN GORP, A. G. M. et al. AGC kinases regulate phosphorylation and activation of eukaryotic translation initiation factor 4B. **Oncogene**, v. 28, n. 1, p. 95–106, 6 jan. 2009.

VANDOOREN, J.; VAN DEN STEEN, P. E.; OPDENAKKER, G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): The next decade. **Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology**, v. 48, n. 3, p. 222–272, 2013.

VILLA, N. et al. Human eukaryotic initiation factor 4G (eIF4G) protein binds to eIF3c, -d, and -e to promote mRNA recruitment to the ribosome. **Journal of Biological Chemistry**, v. 288, n. 46, p. 32932–32940, 2013.

VOGEL, T. et al. Health benefits of physical activity in older patients: a review. **International Journal of Clinical Practice**, v. 63, n. 2, fev. 2009.

VON WALDEN, F. et al. mTOR signaling regulates myotube hypertrophy by modulating protein synthesis, rDNA transcription, and chromatin remodeling. **American Journal of Physiology - Cell Physiology**, v. 311, n. 4, p. C663–C672, 2016a.

VON WALDEN, F. et al. mTOR signaling regulates myotube hypertrophy by modulating protein synthesis, rDNA transcription, and chromatin remodeling. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 311, n. 4, p. C663–C672, 1 out. 2016b.

WANG, X.; PROUD, C. G. The mTOR Pathway in the Control of Protein Synthesis. **Physiology**, v. 21, n. 5, p. 362–369, out. 2006.

WANG, Y. X.; RUDNICKI, M. A. Satellite cells, the engines of muscle repair. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 13, n. 2, p. 127–133, 21 fev. 2012.

WEIGERT, C. et al. Interleukin-6 acts as insulin sensitizer on glycogen synthesis in human skeletal muscle cells by phosphorylation of Ser473 of Akt. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 289, n. 2 52-2, p. 251–257, 2005.

WIZA, C.; NASCIMENTO, E. B. M.; OUWENS, D. M. Role of PRAS40 in Akt and mTOR signaling in health and disease. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 302, n. 12, p. 1453–1460, 2012.

YANG, H. et al. mTOR kinase structure, mechanism and regulation. **Nature**, v. 497, n. 7448, p. 217–223, 1 maio 2013.

YANG, H. et al. Mechanisms of mTORC1 activation by RHEB and inhibition by PRAS40. **Nature**, v. 552, n. 7685, p. 368–373, 2017.

ZERIAL, M.; MCBRIDE, H. Rab proteins as membrane organizers. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 2, n. 2, p. 107–117, fev. 2001.

ZHANG, X. et al. Sarcopenia as a predictor of hospitalization among older people: A systematic review and meta-analysis. **BMC Geriatrics**, v. 18, n. 1, 22 ago. 2018.

ZHAO, Y.; XIONG, X.; SUN, Y. DEPTOR, an mTOR Inhibitor, Is a Physiological Substrate of SCF β TrCP E3 Ubiquitin Ligase and Regulates Survival and Autophagy. **Molecular Cell**, v. 44, n. 2, p. 304–316, out. 2011.

ZONCU, R. et al. mTORC1 senses lysosomal amino acids through an inside-out mechanism that requires the vacuolar H⁺-ATPase. **Science**, v. 334, n. 6056, p. 678–683, 2011.

ANEXOS E APÊNDICES

ANEXO A – APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências
Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife – PE – Brasil
Fones: 2126 8842
ceua@ufpe.br

Recife, 16 de outubro de 2020

Ofício nº 58/20

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE

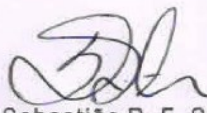
Para: **Prof. Vera Lúcia de Menezes Lima**

Departamento de Bioquímica /CB
processo nº0032/2020

Certificamos que a proposta intitulada **“Efeito do volume de treinamento resistido na recuperação de camundongos submetidos à atrofia muscular”**, registrado com o nº0032/2020 sob a responsabilidade da **Prof. Vera Lúcia de Menezes Lima** que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 29/09/2020

Finalidade	() Ensino (x) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	Outubro/2020 a julho/2021
Espécie/linhagem/raça	Camundongo Isogenico
Nº de animais	160
Peso/Idade	25-30g/ 8 semanas
Sexo	Macho
Origem: Biotério de Criação	Biotério do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) da UFPE
Destino: Biotério de Experimentação	Departamento de Bioquímica da UFPE

Atenciosamente


Prof. Sebastião R. F. Silva
-Presidente CEUA/UFPE
SIAPE 2345691

APÊNDICE A – RESUMO APRESENTADO NA I JORNADA BRASILEIRA DE PATOLOGIA LABORATORIAL

INFLUÊNCIAS DA MIOCINA IL-6 SOBRE A SENSIBILIDADE À INSULINA E FUNÇÃO DO MÚSCULO ESQUELÉTICO.

Álvaro Nóbrega de Melo Madureira¹; João Ricardhis Saturnino de Oliveira¹; Bianka Santana dos Santos²; Wildberg Alencar Lima¹; Ayala Nathaly Gomes da Silva¹; Vera Cristina Oliveira de Carvalho¹; Vera Lúcia de Menezes Lima¹.

¹Laboratório de Lipídeos e Aplicação de Biomoléculas em Doenças Prevalentes e Negligenciadas, Universidade Federal de Pernambuco.

²Núcleo de Ciências da Vida, Centro Acadêmico do Agreste, Universidade Federal de Pernambuco.

INTRODUÇÃO

A identificação da Interleucina 6 (IL-6) como uma miocina foi determinante para quebrar o paradigma de que sua função é estritamente pró-inflamatória. Estudos observaram que a IL-6 pode desempenhar um papel anti-inflamatório, quando liberada pelo músculo após exercício, juntamente ao Antagonista do Receptor da IL-1 (IL-1ra) e à IL-10. Ademais, a IL-6 influencia a homeostase da glicose no músculo esquelético, sensibilizando a sinalização de insulina em resposta ao exercício. Sendo assim, o objetivo do presente trabalho é descrever os mecanismos reportados na literatura para o aumento da sensibilidade à insulina mediados pela IL-6 no músculo esquelético após exercício físico.

LIBERAÇÃO DE IL-6 PELO MÚSCULO ESQUELÉTICO

Aumento da intensidade e do volume de exercício aumentam a formação do lactato, ativando proteases específicas, como a metaloproteinase 9 (MMP9), que induz a liberação da IL-6 contida em vesículas intracelulares por exocitose (Figura 1). Possivelmente por este mecanismo, também se observa uma relação diretamente proporcional entre a liberação de IL-6, e a duração e intensidade de exercício. Após liberada para o meio extracelular, a IL-6 pode atuar de maneira parácrina, autócrina e endócrina. Esta miocina se liga ao seu receptor (IL-6R), ativando cascatas que aumentam a sensibilidade à insulina. Adicionalmente, o músculo esquelético humano treinado apresenta uma maior expressão de receptores de IL-6, o que pode representar uma sensibilização do músculo à IL-6 em resposta ao treinamento.

SENSIBILIZAÇÃO À INSULINA PELAS VIAS AKT E AMPK

A IL-6 induz a fosforilação da Proteína Quinase B (Akt) no resíduo de Ser⁴⁷³, aproximando a Akt da Fosfatidilinositol 3-Quinase (PI3K). Esta aproximação aumenta a susceptibilidade de fosforilação da Akt pela PI3K no resíduo de Thr³⁰⁸, que ocorre durante a sinalização da insulina, ativando a Akt. Subsequentemente, a Akt fosforila e inibe o Substrato da Akt de 160 kDa (AS160), que é responsável pela inibição da mobilização de vesículas intracelulares de armazenamento de Transportadores de Glicose 4 (GLUT-4) em direção à periferia do miócito. A IL-6 também ativa a Proteína Quinase Ativada por AMP (AMPK), que também inibe o AS160. Portanto, há duas vias que inibem o AS160, permitindo a mobilização e inserção do GLUT-4 nos túbulos transversos e no sarcolema. Além disto, a Akt também fosforila e inibe a Glicogênio Sintase Quinase 3 α (GSK3 α), que inibe a enzima Glicogênio Sintase. A IL-6 aumenta a fosforilação da GSK3 α , inibindo-a, e permitindo a ativação da GS (GSa). Isto foi confirmado pela observação de incrementos no conteúdo intracelular de glicogênio de miócitos estimulados pela IL-6. Estes mecanismos destacam o papel da IL-6 como sensibilizador da sinalização de insulina no músculo esquelético, a maior reserva de glicogênio do corpo (Figura 1).

GLICOGÊNIO E FUNÇÃO MUSCULAR

Além da redução da glicemia, estes mecanismos influenciam a função muscular. O aumento da captação de glicose e consequente formação de glicogênio aumentam a reserva de glicogênio muscular, disponibilizando substrato para a síntese do ATP de forma mais eficaz. Ademais, a

depleção do glicogênio muscular reduz a liberação de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático, afetando negativamente o acoplamento excitação-contração e, conseqüentemente, a produção de força (Figura 1). Ambos os papéis metabólico e não metabólico do glicogênio destacam a importância deste polímero na manutenção da função muscular, diretamente relacionado à síntese de ATP, e indiretamente na regulação do Ca^{2+} .

CONCLUSÃO

Quando liberada em resposta ao exercício, a miocina IL-6 aumenta a sensibilidade à insulina, contribuindo para a redução da glicemia, além de influenciar a função muscular pelo aumento da incorporação da glicose captada às reservas de glicogênio.

Palavras-chave: Insulina; Miocina; IL-6; Treinamento físico; Intensidade; Volume de exercício.

REFERÊNCIAS

- AHTIAINEN, J. P. et al. Exercise type and volume alter signaling pathways regulating skeletal muscle glucose uptake and protein synthesis. **Eu J App Phys**, v. 115, n. 9, p. 1835–1845, 2015.
- BENATTI, F. B.; PEDERSEN, B. K. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases - Myokine regulation. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 11, n. 2, p. 86–97, 2015.
- FEBBRAIO, M. A.; PEDERSEN, B. K. Contraction-Induced Myokine Production and Release: Is Skeletal Muscle an Endocrine Organ? **Ex Sp Sci Rev**, v. 33, n. 3, p. 114–119, jul. 2005.
- FRIEDRICHSEN, M. et al. Exercise-induced AMPK activity in skeletal muscle: Role in glucose uptake and insulin sensitivity. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 366, n. 2, p. 204–214, 2013.
- KNUDSEN, J. G. et al. Skeletal muscle IL-6 regulates muscle substrate utilization and adipose tissue metabolism during recovery from an acute bout of exercise. **PLoS ONE**, v. 12, n. 12, p. 1–19, 2017.
- RULLMAN, E. et al. A single bout of exercise activates matrix metalloproteinase in human skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 102, n. 6, p. 2346–2351, 2007.
- SEVERINSEN, M. C. K.; PEDERSEN, B. K. Muscle–Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. **Endocrine Reviews**, v. 41, n. 4, p. 594–609, 1 ago. 2020.
- WEIGERT, C. et al. Interleukin-6 acts as insulin sensitizer on glycogen synthesis in human skeletal muscle cells by phosphorylation of Ser473 of Akt. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 289, n. 2 52-2, p. 251–257, 2005.

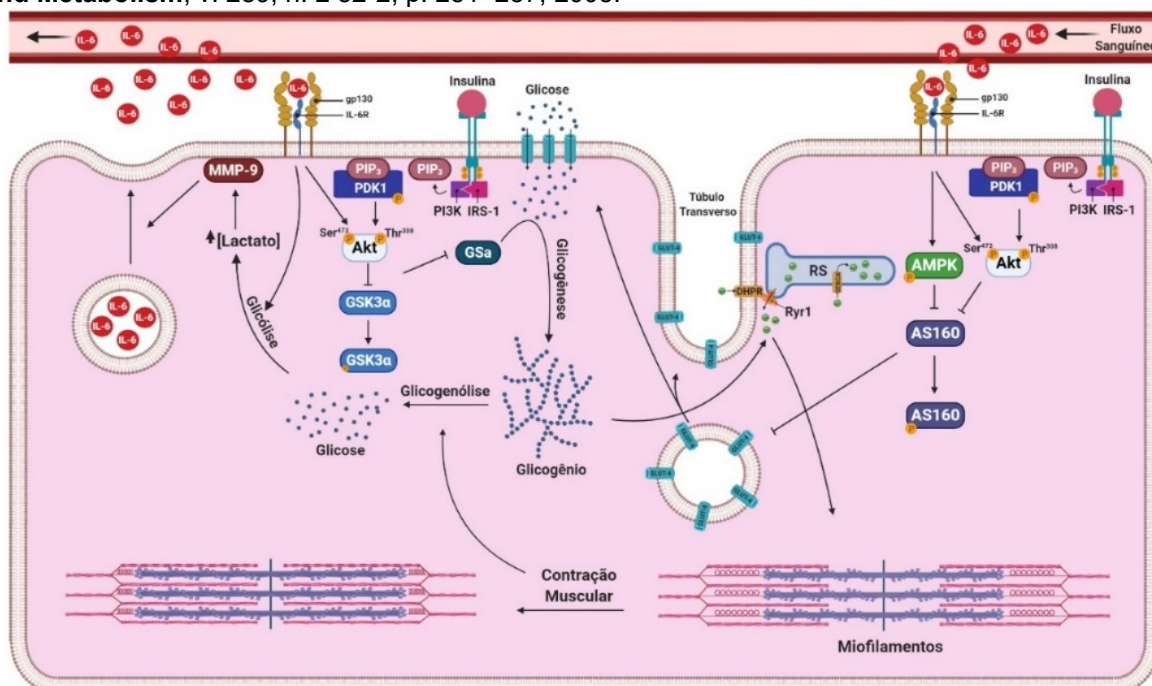


Figura 1. Papel da IL-6 como miocina na sensibilidade à insulina e contração da célula muscular esquelética. AMPK: Proteína Quinase Ativada por AMP; Akt: Proteína Quinase B; AS160: Substrato da Akt de 160kDa; DHPR: Receptor de diidropiridina; GLUT-4: Transportador de Glicose 4; gp130: Glicoproteína 130; IL-6: Interleucina 6; IRS-1: Substrato do Receptor de Insulina; GSa: Glicogênio Sintase Ativada; GSK3α: Glicogênio Sintase Quinase 3 α; MMP-9: Metaloproteinase 9; PDK1: Proteína Quinase-1 Dependente de Fosfoinosítido; PI3K: Fosfatidilinositol 3-Quinase; PIP3: Fosfatidilinositol trifosfato; RS: Retículo Sarcoplasmático; Ryr1: Receptor de rianodina 1; SERCA: Ca^{2+} -ATPase do retículo sarcoplasmático.