

GUILHERME ASSUNÇÃO FERREIRA

Efeito do treinamento de *sprint* repetido combinado a cafeína
sobre respostas inflamatórias e desempenho

RECIFE - PE

2018

GUILHERME ASSUNÇÃO FERREIRA

Efeito do treinamento de *sprint* repetido combinado a cafeína
sobre respostas inflamatórias e desempenho

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do título de Doutor em Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Eduardo Lima da Silva

Co-Orientador: Prof. Dr. Fernando Roberto de Oliveira

RECIFE-PE

2018

Catálogo na fonte:

bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4:1895

F383e	<p>Ferreira, Guilherme Assunção. Efeitos do treinamento de <i>sprint</i> repetido combinado a cafeína sobre respostas inflamatórias e desempenho / Guilherme Assunção Ferreira. – Recife: o autor, 2018. 78 f.; il.; 30 cm.</p> <p>Orientador: Adriano Eduardo Lima da Silva. Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em nutrição. Inclui referências, ilustrações e anexos.</p> <p>1. Interleucina-6. 2. Interleucina-10. 3. Treinamento. I. Silva, Adriano Eduardo Lima da (orientador). II. Título.</p> <p>612.3 CDD (23.ed.)</p> <p>UFPE (CCS 2018 - 095)</p>
-------	---

GUILHERME ASSUNÇÃO FERREIRA

Efeito do treinamento de *sprint* repetido combinado a cafeína sobre respostas inflamatórias e desempenho

Tese aprovada, em 28/02/2018

Banca examinadora

Prof. Dr. Adriano Eduardo Lima Silva

Prof. Dr. Fernando Roberto de Oliveira

Prof. Dr. Eduardo Zapaterra Campos

Prof. Dr. Marcos David da Silva Cavalcante

Prof. Dr. Ary Gomes Filho

AGRADECIMENTOS

À sociedade brasileira que financiou este estudo.

À minha família, minha esposa Isabelly e ao meu pequeno Heitor, por estarem ao meu lado.

Aos meus amigos.

Aos companheiros de trabalho do grupo de pesquisa em ciências dos esportes.

Ao meu orientador, Prof. Adriano Eduardo Lima da Silva e ao meu Co-orientador, Prof. Fernando Roberto de Oliveira, pelos ensinamentos.

Aos participantes do estudo, pois sem eles não seria possível a realização deste.

RESUMO

Após o treinamento intervalado de *sprint* (TIS) ocorre um aumento em diversas citocinas plasmáticas, tais como Interleucina (IL)-6, IL-10 e Fator de Necrose Tumoral - alfa (TNF- α). A resposta destas citocinas ao exercício também pode ser afetada por diversos recursos ergogênicos, como a cafeína. Assim, a combinação de TIS com a ingestão de cafeína poderia aumentar o aparecimento de IL-6 e IL-10 plasmáticas, ao passo que atenuaria a resposta da TNF- α após o exercício. Portanto, neste estudo foi investigado o efeito de seis sessões de TIS combinado com a ingestão de cafeína sobre o consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_{2max}$) e a resposta citocínica após o exercício. Vinte indivíduos fisicamente ativos foram submetidos a seis sessões de TIS com ingestão de cafeína (CAF, n = 10) ou placebo (PLA, n = 10). Foram coletadas amostras sanguíneas antes, imediatamente, 45 minutos, 24 e 48 horas após a primeira e última sessão de TIS para quantificação de IL-6, IL-10 e TNF- α plasmáticas. Os níveis plasmáticos de IL-6 e IL-10 atingiram o pico 45 minutos, e retornaram ao estado basal 24 h após o exercício ($p < 0,05$). Os níveis plasmáticos do TNF- α aumentaram imediatamente após o exercício em relação ao repouso e declinaram 45 minutos após o exercício ($p < 0,05$). Não foram encontradas diferenças significativas para as concentrações plasmáticas de IL-6, IL-10 e TNF- α entre PLA e CAF em nenhum dos momentos analisados ($p > 0,05$). Não houve efeito do treinamento sobre a resposta citocínica aguda ($p > 0,05$). No entanto, seis sessões de TIS reduziram a razão IL-6/IL-10 ($p < 0,05$) 24 horas após a última sessão de treinamento, que foi independente da ingestão de cafeína. Além disto, seis sessões de TIS foram efetivas em eliciar um aumento no $\dot{V}O_{2max}$ de ~7% em ambos os grupos PLA e CAF. Estes resultados sugerem que seis sessões de TIS promoveu uma resposta anti-inflamatória tardia induzida pelo exercício. Além disto, duas semanas de participação em um programa de TIS melhorou o $\dot{V}O_{2max}$ em indivíduos fisicamente ativos. Os benefícios do TIS em curto prazo parecem ser independentes da ingestão de cafeína.

Palavras Chave: Interleucina-6. Interleucina-10. Treinamento.

ABSTRACT

There is an increase in several plasma cytokines after a sprint interval training (SIT) period, such interleukin (IL)-6, IL-10 and tumor necrose factor alpha (TNF- α). The cytokine responses can also be affected for several ergo aids such as caffeine. Thus, combining SIT with caffeine intake might increase post-exercise IL-6 and IL-10 whereas decrease TNF- α cytokine response after exercise. Therefore, it was investigated in this study the effect of six SIT session on maximal oxygen consumption ($\dot{V}O_{2max}$) and plasma cytokine response after exercise. Twenty physical actives man underwent six sessions of SIT with caffeine intake (n = 10) (CAF) or placebo (n = 10) (PLA). Blood samples were taken before, immediately, 45 minutes, 24 and 48 hours after the first and last SIT sessions to measurement of plasma IL-6, IL-10 and TNF- α . Plasma IL-6 and IL-10 peaked 45 min after SIT, and then returned to basal value 24 h after exercise (p<0.05). Plasma TNF- α increased from rest to immediately after exercise, and then decreased 45 min after SIT (p < 0.05). There are no differences for IL-6, IL-10, and TNF- α concentration between PLA and CAF groups (p > 0.05). There is no training effect on acute cytokines response (P > 0.05). However, six SIT sessions of SIT mitigated the IL-6/IL-10 24 h after the last training session which was independently of caffeine intake (p < 0.05). In addition, six SIT sessions were effective to elicit a $\dot{V}O_{2max}$ increase of 7% in both PLA and CAF groups (p < 0.05). These results suggested that six sessions of SIT improve late exercise-induced anti-inflammatory response. In addition, six sessions of SIT program enhance $\dot{V}O_{2max}$ of physical actives individuals. Short-term of SIT benefit seems to be independent of caffeine intake.

Key words: Interleukin-6. Interleukin-10. Training.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1: Cinética (painel A) e consumo total (painel B) de oxigênio durante diferentes protocolos de treinamento intervalado de *sprint*. Protocolo 1 - 24 x 5s com 40s de recuperação; protocolo 2 - 8 x 15s com 120s de recuperação e; protocolo 3 - 4 x 30s com 270s de recuperação. De Islam et al. (2017). Utilizado com permissão (ANEXO B).....21
- Figura 2: Efeito do treinamento intervalado de *sprint* sobre os ajustes fisiológicos a longo prazo.....26
- Figura 3: Desenho experimental do estudo (painel A) e a sequencia típica de uma sessão de treinamento (painel B). AM: avaliação antropométrica, TI: teste incremental, TIS: treinamento intervalado de *sprint*, 30-s: *sprint* com 30s de duração sem ingestão de cafeína, CAF: cafeína. PLA: placebo.39
- Figura 4: Potência média (PM) durante o *sprint* sem a ingestão de cafeína para a primeira e última sessão de treinamento para o grupo placebo (Painel esquerdo) e cafeína (Painel direito). *Significativamente diferente da primeira sessão de treinamento, $p < 0,05$. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos placebo e cafeína, $p > 0,05$. Os dados são apresentados em média \pm desvio padrão, $n = 10$ por grupo.48
- Figura 5: Potência média (PM) em função do *sprint* (S1-13, *sprint* 1 ao 13) durante a primeira e última sessão de treinamento para os grupos placebo (Painel A) e cafeína (Painel B). *Diferenças significativas entre a primeira e última sessão de treinamento, $p < 0,05$. O efeito do *sprint* ($p < 0,05$) foi ocultado para melhor visualização. As linhas horizontais representam os valores máximos encontrados durante o teste incremental pré- e pós-treinamento. Os dados são apresentados em média \pm desvio padrão, $n = 10$ por grupo.49
- Figura 6: Consumo de oxigênio VO_2 em função do *sprint* (S1-13, *sprint* 1 ao 13) durante a primeira e última sessão de treinamento para os grupos placebo (Painel A) e cafeína (Painel B). *Diferenças significativas entre a primeira e última sessão de treinamento, $p < 0,05$. O efeito do *sprint* ($p < 0,05$) foi ocultado para melhor visualização. As linhas horizontais representam os valores máximos encontrados

durante o teste incremental pré- e pós-treinamento. Os dados são apresentados em média \pm desvio padrão, n = 10 por grupo. S1-13, *sprint* 1 ao 13.....50

Figura 7: Frequência cardíaca (Fc) em função do *sprint* (S1-13, *sprint* 1 ao 13) durante a primeira e última sessão de treinamento para os grupos placebo (Painel A) e cafeína (painel B). Não foram encontradas diferenças significativas entre a primeira e última sessão de treinamento, $p > 0,05$. O efeito do *sprint* ($p < 0,05$) foi ocultado para melhor visualização. As linhas horizontais representam os valores máximos encontrados durante o teste incremental pré- e pós-treinamento. Os dados são apresentados em média \pm desvio padrão, n = 10 por grupo. S1-13, *sprint* 1 ao 13.....51

Figura 8: Lactato de repouso e de pico identificado durante a primeira e última sessão de treinamento para o grupo placebo (Painel A) e cafeína (Painel B). *Significativamente maior na última sessão de treinamento, $p < 0,05$. †Significativamente diferente do repouso, $p < 0,05$. Os dados são apresentados em média \pm desvio padrão (n = 10 por grupo).52

Figura 9: Concentração plasmática de interleucina-6 imediatamente, 45 minutos, 24 e 48h após a primeira e última sessão de treinamento para o grupo placebo (Painel A) e cafeína (Painel B). ^aSignificativamente diferente do repouso, 24 e 48h após o exercício, $p < 0,05$. ^bSignificativamente diferente do repouso, imediatamente, 24 e 48h após o exercício, $p < 0,05$. Os dados são apresentados em mediana e distância interquartil e são mostrados como proporção de mudança referente aos valores de repouso (n = 6 para o grupo placebo e n = 7 para o grupo cafeína).53

Figura 10: Concentração plasmática de interleucina-10 imediatamente, 45 minutos, 24 e 48h após a primeira e última sessão de treinamento para o grupo placebo (Painel A) e cafeína (Painel B). ^bSignificativamente diferente do repouso, imediatamente, 24 e 48h após o exercício, $p < 0,05$. Os dados são apresentados em mediana e distância interquartil e são mostrados como proporção de mudança referente aos valores de repouso (n = 6 para o grupo placebo e n = 7 para o grupo cafeína).54

Figura 11: Concentração plasmática do fator de necrose tumoral-alfa imediatamente e 45 minutos, 24 e 48h após a primeira e última sessão de treinamento para o grupo placebo (Painel A) e cafeína (Painel B). ^c Significativamente diferente do repouso, 45 minutos, 24 e 48h após o exercício, $p < 0,05$. ^d Significativamente diferente de

imediatamente e 48 após o exercício, $p < 0,05$. ^e Significativamente diferente do repouso, imediatamente, 45 minutos, 24 e 48h após o exercício, $p < 0,05$. Os dados são apresentados em mediana e distância interquartil e são mostrados como proporção de mudança referente aos valores de repouso ($n = 6$ para o grupo placebo e $n = 7$ para o grupo cafeína).55

Figura 12: Razão plasmática IL-6/IL-10 imediatamente, 45 minutos, 24 e 48h após a primeira e última sessões de treinamento para os grupos placebo (Painel A) e cafeína (Painel B). [†] Diferença significativa para o repouso, imediatamente, 45 minutos na última sessão de treinamento, $p < 0,05$. *Diferença significativa para os valores de repouso, imediatamente, 45 minutos, 24 e 48 h encontrados na primeira sessão de treinamento, $p < 0,05$. Os dados são apresentados em mediana e distância interquartil e são mostrados como proporção de mudança referente aos valores de repouso ($n = 6$ para o grupo placebo e $n = 7$ para o grupo cafeína).56

Figura 13: Consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}) antes e após seis sessões de treinamento intervalado de *sprint*. Painel esquerdo grupo placebo; Painel direito grupo cafeína. *Diferença significativa entre pré- e pós-treinamento, $p < 0.05$. Os dados são apresentados em média \pm desvio padrão ($n = 10$ por grupo).57

Figura 14: Potência aeróbia máxima (W_{max}) antes e após seis sessões de treinamento intervalado de *sprint*. Painel esquerdo grupo placebo; Painel direito grupo cafeína. *Diferença significativa entre pré- e pós-treinamento, $p < 0.05$. Os dados são apresentados em média \pm desvio padrão ($n = 10$ por grupo).58

Figura 15: Gordura corporal antes e após seis sessões de treinamento intervalado de *sprint*. Painel esquerdo grupo placebo; Painel direito grupo cafeína. *Diferença significativa entre pré- e pós-treinamento, $p < 0.05$. Os dados são apresentados em média \pm desvio padrão ($n = 10$ por grupo).59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Principais características dos participantes do estudo pré-treinamento.	46
Tabela 2: Ingestão calórica diária pré-treinamento e em dois momentos escolhidos aleatoriamente (momento 1 e 2) durante o período de treinamento.	47
Tabela 3: Composição corporal e parâmetros fisiológicos identificados durante o teste incremental pré- e pós-treinamento.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

[La] concentração plasmática de lactato

μL microlitros

AMPK proteína quinase ativada por adenosina monofosfato

AMPK α 1 subunidade alfa 1 da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato

AMPK α 2 subunidade alfa 2 da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato

bpm batimentos por minuto

C centígrados

CAF grupo cafeína

CO₂ dióxido de carbono

CV coeficiente de variação

Fc frequência cardíaca

F_{Cmax} frequência cardíaca máxima

FeCO₂ fração expirada de dióxido de carbono

h hora

IL interleucina

IL-6 interleucina-6

IL-10 interleucina-10

LTG limiar de trocas gasosas

kg quilograma

km quilômetro

min. minutos

mL mililitros

mL/kg/min mililitros por quilo de massa corporal por minuto

O₂ oxigênio

PCr fosfato de creatina

PCR ponto de compensação respiratória

PGC-1 alfa co-ativador 1 alfa do receptor ativado por proliferador do peroxissoma

PLA grupo placebo

PM potência média

PP pico de potência

s segundos

rpm revoluções por minuto

TC treinamento contínuo

TIAI treinamento intervalado de alta intensidade

TIS treinamento intervalado de *sprint*

TNF α fator de necrose tumoral alfa

$\dot{V}E$ ventilação

$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ equivalente ventilatório de dióxido de carbono

$\dot{V}E/\dot{V}O_2$ equivalente respiratório de oxigênio

$\dot{V}O_2$ consumo de oxigênio

$\dot{V}O_{2max}$ consumo máximo de oxigênio

W Watts

\dot{W}_{max} potência aeróbia máxima

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 Treinamento intervalado	17
2.1.1 Aspectos gerais	17
2.1.2 Respostas agudas ao treinamento intervalado de <i>sprint</i>	19
2.1.3 Ajustes crônicos ao treinamento intervalado de <i>sprint</i>	23
2.2 Reposta citocínica ao exercício	26
2.2.1 Visão Geral.....	26
2.2.2 Resposta citocínica aguda e crônica ao treinamento intervalado de <i>sprint</i> ..	30
2.3 Ingestão de cafeína e desempenho	32
3 HIPÓTESES	36
4 OBJETIVOS	37
4.1 Objetivo geral	37
4.2 Objetivos específicos	37
5 MÉTODOS	38
5.1 Amostra	38
5.2 Desenho experimental.....	38
5.3 Antropometria	40
5.4 Teste incremental	41
5.5 Protocolo de treinamento e ingestão de cafeína	42
5.6 Mensurações	42
5.7 Análise dos dados	43
5.8 Análise estatística.....	44
6 RESULTADOS	46
6.1 Principais características e indicadores de aptidão dos participantes do estudo	46
6.2 Ingestão calórica diária	47
6.3 Indicadores de desempenho e repostas fisiológicas ao treinamento intervalado de <i>sprint</i> durante a primeira e última sessão de treinamento.....	48
6.4 Resposta citocínica durante a primeira e última sessão de treinamento. .	53
6.5 Efeito do treinamento sobre a composição corporal e aptidão aeróbia....	57
7 DISCUSSÃO	61
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	66

REFERÊNCIAS	67
ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	76
ANEXO B – Permissão da reimpressão da figura 1.	77

1 INTRODUÇÃO

A participação em um programa de treinamento intervalado de *sprint* (TIS) melhora diversos parâmetros associados com o desempenho e saúde, como, por exemplo, o consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_{2max}$) (MACINNIS e GIBALA, 2017). A melhora deste componente está associada com a natureza exaustiva do TIS, que aumenta a extração de O_2 pelos músculos metabolicamente ativos durante o exercício gerando um estresse metabólico local, que induz o acúmulo de diversas proteínas que atuam como sinalizadoras para o ajuste oxidativo muscular (por exemplo, o co-ativador 1 alfa do receptor ativado por proliferador do peroxissoma (PGC-1alfa)) (BURGOMASTER et al., 2008; BOGDANIS et al., 2013). Como resultado, ocorre o aumento do volume mitocondrial, o aumento de enzimas relacionadas com o metabolismo aeróbio e aumento da densidade capilar (MACINNIS e GIBALA, 2017). Além disto, a participação em um programa de TIS pode causar mudanças na inflamação sistêmica, como aquelas mediadas através da ativação/inibição de diversas citocinas imunomoduladoras que são induzidas pelo exercício (RICHARDSON et al., 2016).

Estas citocinas agem como sinalizadores celulares em diversos processos metabólicos e de remodelamento e regeneração tecidual (para revisão ver Peake et al. (2016)). Recentemente, foi demonstrado que uma única sessão de TIS pode afetar a dinâmica de aparecimento da IL-6, IL-10 e do TNF- α , que retornam aos níveis basais em um período de 24h após o exercício (HARNISH e SABO, 2016; KASPAR et al., 2016). Em contrapartida, a participação em repetidas sessões de TIS poderia causar um aumento plasmático tardio nas concentrações em algumas destas citocinas, como a IL-6 e o TNF- α , e uma redução nas concentrações de IL-10 (RICHARDSON et al., 2016). Estes achados são importantes, uma vez que um aumento tardio nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e o TNF- α , e um aumento na razão entre IL-6/IL-10, podem resultar em imunossupressão e fadiga crônica (SMITH, 2000; BESSA et al., 2016). Correspondentemente, qualquer recurso que possa diminuir a o aparecimento de IL-6 e TNF- α e aumentar as concentrações de IL-10, poderia favorecer a uma resposta anti-inflamatória após o exercício (TAULER et al., 2016).

A cafeína (1,3,7-trimetilxantina) é um composto ergogênico do grupo das xantinas geralmente utilizado para aumento do desempenho (STADHEIM et al., 2013).

Além disto, tem sido sugerido que a ingestão de cafeína também poderia afetar a resposta citocínica ao exercício (TAULER et al., 2013; TAULER et al., 2016; ROSSI et al., 2017). Alguns estudos têm demonstrado que a ingestão de cafeína, em um primeiro momento, pode favorecer uma resposta acentuada da IL-6 após o exercício (TAULER et al., 2013; TAULER et al., 2016). Este aumento na concentração de IL-6 estimula a liberação de IL-10 pelos leucócitos, que uma vez liberada, inibe a produção de IL-6 e TNF- α pelas células do sistema imune por um mecanismo de retroalimentação negativa, exercendo um efeito anti-inflamatório após o exercício (STEENBERG et al., 2002; STEENBERG et al., 2003). Deste modo, a ingestão de cafeína poderia melhorar a qualidade da sessão de SIT através do aumento na intensidade de exercício (WARNOCK et al., 2017) e estimular o aparecimento de citocinas anti-inflamatórias, evitando uma resposta pró-inflamatória aumentada.

Portanto, neste estudo foi investigado se a ingestão de cafeína antes do TIS melhora o desempenho e a resposta citocínica aguda e tardia induzida pelo exercício, e se a ingestão de cafeína durante seis sessões de TIS poderia afetar a resposta citocínica ao exercício e o $\dot{V}O_{2max}$.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Treinamento intervalado

2.1.1 Aspectos gerais

O treinamento aeróbio faz parte das recomendações de boas práticas comportamentais para prevenção e tratamento de várias doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes do tipo II, doenças cardiovasculares, obesidade, câncer, doenças neurodegenerativas e depressão (PEDERSEN, 2009; GLEESON et al., 2011). A participação regular em um programa de treinamento aeróbio melhora diversos indicadores de saúde, entre eles o $\dot{V}O_{2max}$ e a inflamação sistêmica (BURGOMASTER et al., 2008; GEROSA-NETO et al., 2016). Tais ajustes podem estar associados com a manipulação da distribuição da intensidade e duração da sessão de treinamento, e tem recebido atenção especial. Alguns estudos destacam a importância de treinar em alta intensidade, como aquelas próximas ao $\dot{V}O_{2max}$, para aprimorar os indicadores de saúde, como $\dot{V}O_{2max}$, níveis de citocinas plasmáticas como a IL-6, entre outros (GIBALA et al., 2006; BURGOMASTER et al., 2008; LAURSEN, 2010; CABRAL-SANTOS et al., 2015; GEROSA-NETO et al., 2016).

Como o treinamento em alta intensidade não pode ser tolerado por um longo período de tempo, uma alternativa seria se exercitar em alta intensidade intermitentemente com períodos de recuperação entre intervalos (BILLAT, 2001). Este esquema de treinamento apresenta diferentes razões de intervalo de trabalho/recuperação e ficou conhecido como treinamento intervalado de alta intensidade (TIAI) (BILLAT, 2001). O TIAI é um modelo de treinamento que propõe diferentes relações de intervalo trabalho/recuperação levando os sistemas de transferência de energia a uma sobrecarga tanto central como periférica necessária para promover adaptações fisiológicas em resposta ao treinamento (BILLAT, 2001; MACINNIS e GIBALA, 2017). Uma característica peculiar do TIAI, é que ele permite ao indivíduo permanecer durante o exercício por um período de tempo significativo em intensidades que irão projetar o $\dot{V}O_2$ a valores de $\dot{V}O_{2max}$ (BUCHHEIT e LAURSEN, 2013b). Esta resposta do $\dot{V}O_2$ ao exercício é um critério de efetividade de um estímulo para melhorar a aptidão aeróbia (BUCHHEIT e LAURSEN, 2013b).

Historicamente, este tipo de treinamento foi integrado à preparação física de diversos medalhistas olímpicos desde o início dos anos de 1900, e foi empregado em rotinas de treinamento de corredores de fundo e meio fundo como Juho Pietari e Paavo Numi (BUCHHEIT e LAURSEN, 2013b). No entanto, ele ganhou popularidade na década de 50, após o feito do campeão olímpico Emil Zatopek, quando ele venceu as provas de 5.000 e 10.000 metros e a maratona nos jogos Olímpicos de Helsinque, Finlândia, 1952 (revisado em Billat (2001). Emil Zatopek usou um modo de treinamento que se assemelhava a proposta do TIAI em sua preparação física para os jogos Olímpicos de Helsinque (BILLAT, 2001). Este ponto foi o marco inicial para o surgimento dos primeiros estudos envolvendo protocolos de treinamento de alta intensidade (CHRISTENSEN, HEDMAN e SALTIN, 1960).

Devido a particularidade em sua forma de execução, o TIAI tem recebido outros nomes (BUCHHEIT e LAURSEN, 2013b; BUCHHEIT e LAURSEN, 2013a). Mais especificamente, ele tem sido chamado de TIAI quando realizado em intensidade abaixo do $\dot{V}O_{2max}$, ou treinamento intervalado de *sprint* (TIS) quando realizado em intensidades acima da intensidade de ocorrência do $\dot{V}O_{2max}$ (MACINNIS e GIBALA, 2017). Devido à característica da presente tese, o TIS será enfatizado daqui pra frente. Um amplo corpo do conhecimento tem demonstrado o efeito crônico do TIS sobre indicadores de desempenho e saúde, que estão associados com mudanças no $\dot{V}O_{2max}$ (para uma visão mais detalhada o leitor é convidado a ler excelentes revisões Buccheit e Lauren (2013b) e Macinnis e Gibala (2017)). Tais mudanças são geralmente resultadas de ajustes centrais e periféricos induzidas pelo exercício (MACINNIS e GIBALA, 2017). A nível central, o TIS induz o aumento da cavidade ventricular, da força contrátil ventricular, do volume plasmático e do volume sistólico cardíaco (LEE e OH, 2016). Estas alterações aumentam a eficiência cardiovascular em resposta ao exercício. Por outro lado, as adaptações a nível periférico incluem o remodelamento estrutural e funcional do músculo esquelético. Este remodelamento é resultado do aumento da densidade capilar, da densidade mitocondrial e da quantidade de enzimas envolvidas nos processos oxidativos (MACINNIS e GIBALA, 2017). Em conjunto, estes ajustes centrais e periféricos contribuem para a maior capacidade oxidativa muscular e maior capacidade de produção e utilização de energia de fontes aeróbias

(BUCHHEIT e LAURSEN, 2013b; BUCHHEIT e LAURSEN, 2013a; MACINNIS e GIBALA, 2017).

O TIS tem ganhado bastante atenção, sendo que uma vantagem inquestionável, é que ele promove ajustes fisiológicos clássicos, como o aumento do $\dot{V}O_{2max}$, mesmo com menor tempo de exercício (MACINNIS e GIBALA, 2017). Estes ajustes, em geral, são resultados das respostas fisiológicas agudas induzidas pelo TIS associadas à maior extração de O_2 pelos músculos exercitados (GIBALA et al., 2009). Portanto, o foco inicial desta revisão será destacar as respostas agudas e os ajustes crônicos eliciados pelo TIS.

2.1.2 Respostas agudas ao treinamento intervalado de *sprint*

O padrão das respostas fisiológicas induzidas por um protocolo de exercício é a base para a fundamentação e elaboração de um adequado programa de treinamento com o objetivo de desenvolver ajustes fisiológicos específicos. Existe um consenso de que um aumento significativo do $\dot{V}O_2$ durante o exercício é um fator importante para ativação de vias de sinais de tradução necessárias para o ajuste estrutural e funcional muscular induzido pelo exercício. Elevar o $\dot{V}O_2$ à níveis máximos ou próximos ao máximo durante o exercício está associado ao aumento da concentração de proteínas específicas, como o co-ativador 1 alfa do receptor ativado por proliferador do peroxissoma (PGC-1alfa), proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK), entre outras proteínas associadas com o metabolismo (GIBALA et al., 2006; GIBALA et al., 2009). O aumento regular destas proteínas pode levar à expressão de genes mitocondriais importantes no processo de remodelamento muscular (BURGOMASTER et al., 2005; GIBALA et al., 2006; MACINNIS e GIBALA, 2017). Além disto, a ativação destas vias está associada a maior atividade de enzimas do metabolismo aeróbio, como a citrato sintase e citocromo c oxidase, além de maior angiogênese local (MACINNIS e GIBALA, 2017). Este conjunto de alterações aumenta a capacidade oxidativa muscular e contribui para o aumento no $\dot{V}O_{2max}$.

O $\dot{V}O_2$ é uma resposta fisiológica amplamente investigada durante uma sessão de TIS (GAITANOS et al., 1993; GIBALA et al., 2009; ISLAM, TOWNSEND e HAZELL, 2017). Em geral, os elevados valores do $\dot{V}O_2$ encontrados durante o TIS está associado à intensidade de execução do exercício (SKELLY et al., 2017). Durante a

realização de um protocolo de TIS (4 x 30s com 240s de recuperação) em cicloergômetro a intensidade do intervalo de trabalho chega a atingir valores próximos a 250% da potência aeróbia máxima (\dot{W}_{max}), enquanto o $\dot{V}O_2$ chega a alcançar valores próximos ao $\dot{V}O_{2max}$ (84 a 96% do $\dot{V}O_{2max}$), sendo que o $\dot{V}O_2$ é mantido elevado principalmente nos segundos iniciais da recuperação (~20s) (HAZELL et al., 2014). Este aumento ocorre porque esforços supramáximos exigem um aumento significativo da extração de O_2 pelos músculos para ressíntese da creatina fosfato (PCr) muscular (BOGDANIS et al., 1998). Durante o TIS com tempo de esforço com 30s de duração a PCr muscular declina rapidamente nos primeiros 10s de *sprint* até ~17% dos valores de repouso, sendo restaurada aos valores basais dentro de um período de 20s de recuperação, período em que o $\dot{V}O_2$ continua aumentando para aumentar a ressíntese do PCr (BOGDANIS et al., 1996). Em adição, o padrão da resposta do $\dot{V}O_2$ durante o TIS pode ser alterado pela manipulação da duração do tempo de esforço e recuperação (ISLAM, TOWNSEND e HAZELL, 2017).

A diminuição na duração do tempo de esforço para menos do que 10s pode aumentar o $\dot{V}O_2$ durante o TIS, quando comparado a intervalos maiores (ISLAM, TOWNSEND e HAZELL, 2017). Por exemplo, foi demonstrado que o $\dot{V}O_2$ durante o TIS aumentava significativamente com a diminuição do tempo de esforço de 30s para 5s de duração (ISLAM, TOWNSEND e HAZELL, 2017). Este estudo comparou três diferentes protocolos de TIS com razão tempo de esforço/recuperação de 1:8: protocolo 1 - 24 x 5s com 40s de recuperação; protocolo 2 - 8 x 15s com 120s de recuperação e; protocolo 3 - 4 x 30s com 270s de recuperação. Neste estudo foi demonstrado que o $\dot{V}O_2$ foi significativamente maior no protocolo de 24 x 5s (2,3L), enquanto o $\dot{V}O_2$ no protocolo 8 x 15s foi significativamente maior que o $\dot{V}O_2$ no protocolo de 4 x 30s (1,7 vs 1,5L) (Figura 1). Por outro lado, o tempo de recuperação durante os protocolos de TIS foram diminuídos proporcionalmente à redução no intervalo de trabalho, o que pode ter afetado a cinética do $\dot{V}O_2$ (BUCHHEIT e LAURSEN, 2013b). Como o $\dot{V}O_2$ pode continuar aumentando nos segundos iniciais após o término esforço para a ressíntese do PCr que foi depletada (BOGDANIS et al., 1998), é possível que uma redução no tempo de recuperação não permita uma redução significativa do $\dot{V}O_2$, e isto pode fazer com que o próximo esforço seja iniciado

com um valor mais elevado de $\dot{V}O_2$ contribuindo substancialmente para elevação do $\dot{V}O_2$ durante todo o exercício (ISLAM, TOWNSEND e HAZELL, 2017).

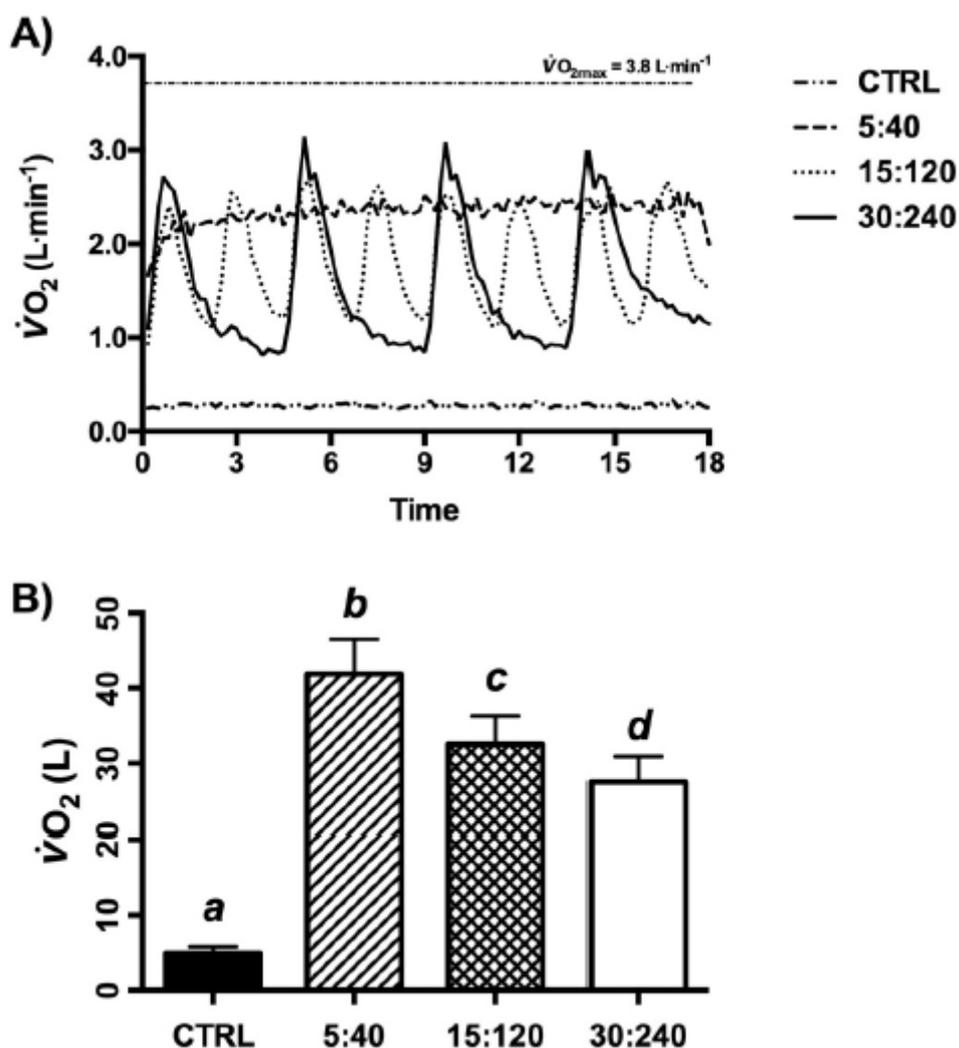


Figura 1: Cinética (painel A) e consumo total (painel B) de oxigênio durante diferentes protocolos de treinamento intervalado de *sprint*. Protocolo 1 - 24 x 5s com 40s de recuperação; protocolo 2 - 8 x 15s com 120s de recuperação e; protocolo 3 - 4 x 30s com 270s de recuperação. De Islam et al. (2017). Utilizado com permissão (ANEXO B).

A duração do tempo de esforço pode afetar significativamente o metabolismo durante e após o exercício, como foi demonstrado por Bogdanis et al. (1996). Neste estudo, foi postulado que durante uma sessão de TIS com intervalo de trabalho de 30s de duração, o declínio da PCr acontece juntamente com um aumento da glicólise (~6 s de exercício) (BOGDANIS et al., 1996). A glicólise começa a declinar a partir dos 10s de esforço até o final do trigésimo segundo, acompanhada por uma queda de 44% na renovação anaeróbica de ATP muscular (BOGDANIS et al., 1996). Para

compensar o declínio na produção de energia anaeróbia ocorre um aumento de 12% na contribuição aeróbia para manutenção da intensidade de trabalho; mas devido a mudança de sistema energético, a intensidade de trabalho sofre uma redução de 18% (BOGDANIS et al., 1996). Estes achados destacam a importância da contribuição aeróbia para suprir a demanda energética durante o TIS e compensar parcialmente a redução na contribuição anaeróbia (BOGDANIS et al., 1996).

O prolongamento da duração do tempo de esforço está diretamente associado à maior utilização do glicogênio muscular durante o exercício (BOGDANIS et al., 1996). A redução na disponibilidade do glicogênio muscular ao final do TIS tem implicações clínicas importantes. Tem sido demonstrado que a redução na disponibilidade de carboidratos endógenos pode alterar o metabolismo de carboidratos para lipídios após o TIS (ISLAM, TOWNSEND e HAZELL, 2017). Foi demonstrado recentemente que a oxidação de lipídios foi aumentada após uma sessão de TIS, quando a duração do intervalo de trabalho foi aumentada de 5s para 30s (ISLAM, TOWNSEND e HAZELL, 2017). Neste estudo, a taxa de oxidação de lipídios foi maior nos protocolos de TIS de 4 x 30s e 8 x 15s quando comparado com o protocolo de TIS de 24 x 5s (ISLAM, TOWNSEND e HAZELL, 2017). Este aumento na oxidação de lipídios pós-exercício foi acompanhado por um aumento similar no gasto energético (ISLAM, TOWNSEND e HAZELL, 2017). Como o aumento da utilização de lipídios após o exercício é indispensável para redução da gordura corporal (BARWELL et al., 2009), a relação entre a duração do intervalo de trabalho e a mudança no metabolismo energético após o TIS pode ter importantes implicações para prescrição do treinamento para controle ponderal da massa corporal.

Enquanto os estudos supracitados destacam a relevância da duração do intervalo de trabalho sobre o metabolismo de substratos após o exercício, eles também suportam a noção de que as principais mudanças no $\dot{V}O_2$ podem estar associadas à maior dependência do uso da PCr e/ou utilização do glicogênio muscular durante o esforço, o que afetaria a cinética do $\dot{V}O_2$. Coletivamente, estes achados sugerem que a manipulação da duração do tempo de esforço, bem como da duração da recuperação, pode afetar de diferentes maneiras as respostas agudas induzidas pelo TIS, que estão intimamente ligadas aos ajustes fisiológicos induzidos pelo treinamento em longo prazo.

2.1.3 Ajustes crônicos ao treinamento intervalado de *sprint*

A literatura atual tem dado atenção especial aos ajustes fisiológicos em longo prazo eliciados pelo TIS (GIBALA et al., 2006; BAYATI et al., 2011; MACINNIS e GIBALA, 2017). Em um estudo comparando o efeito de seis semanas de TC (60 minutos de exercício na intensidade correspondente a 70% do $\dot{V}O_{2max}$) ou TIS (8 x 20s a 170% do $\dot{V}O_{2max}$ com 10s recuperação) sobre a capacidade aeróbia e anaeróbia, os autores observaram um aumento de 15 e 9% no $\dot{V}O_{2max}$, após seis semanas de TIS ou TC, respectivamente, enquanto a capacidade anaeróbia aumentou 28% para o grupo TIS e permaneceu inalterada no grupo TC (TABATA et al., 1996). Em outro estudo, após duas semanas de TIS ocorreu um aumento da capacidade oxidativa muscular como resultado do aumento na atividade das sub unidades II e IV da citocromo c oxidase e da capacidade de tamponamento muscular (GIBALA et al., 2006). Assim, foi demonstrado a efetividade do TIS em aprimorar as capacidades funcionais associadas com aumento na capacidade funcional aeróbia e anaeróbia (HAZELL et al., 2010).

O efeito da manipulação da razão do tempo de esforço/recuperação sobre a capacidade funcional aeróbia e anaeróbia em resposta ao TIS tem sido avaliado. Hazell et al. (2010), compararam os ajustes fisiológicos ocorridos após duas semanas de três diferentes protocolos de TIS: 1) 4 a 6 x 30s com 240s de recuperação; 2) 4 a 6 x 10s com 240s de duração e; 3) 4 a 6 x 10s com 120s de duração realizados em cicloergômetro. Neste estudo, foi encontrado que duas semanas de TIS aumentou o $\dot{V}O_{2max}$ em ~9% e o pico de potência (PP) mensurada em teste de Wingate em ~7%, que foram independentes do protocolo utilizado. No entanto, a potência média (PM) durante o teste de Wingate foi aumentada em ~12% no grupo 30:240s, e em ~6,5% no grupo 10:240s, enquanto não foi observada uma melhora significativa na PM após o treinamento para o grupo 10:120s. Este achado sugere a importância da manipulação da relação tempo de esforço/recuperação, em que a redução no tempo de esforço poderia afetar a magnitude da resposta anaeróbia após duas semanas de TIS, sem qualquer mudança significativa sobre o efeito do TIS sobre as adaptações aeróbias.

Outro fator importante que pode afetar a magnitude e o tipo de ajuste fisiológico que irá ocorrer, é a intensidade do esforço realizado, como demonstrado em um

estudo que comparou o efeito de dois protocolos de TIS (5 x 30s *all-out*, isto é, máximo esforço possível, com 240s de recuperação ou 10 x 30s a 130% da intensidade de ocorrência do $\dot{V}O_{2max}$ com 12s de recuperação) realizado em cicloergômetro sobre as adaptações fisiológicas após quatro semanas de treinamento (BAYATI et al., 2011). Neste estudo, a PM média durante o teste de Wingate foi aumentada em 17% para o grupo *all-out*, e não foi alterada no grupo carga fixa. Do mesmo modo, a concentração de lactato sanguíneo após o exercício foi aumentada para o grupo *all-out* sem qualquer efeito do treinamento para o grupo carga fixa (BAYATI et al., 2011). No entanto, ambos os protocolos aumentaram o $\dot{V}O_{2max}$ em ~8%, a potência aeróbia máxima (\dot{W}_{max}) em ~16% e o PP em ~14% (BAYATI et al., 2011). Os achados deste estudo corroboram com a efetividade do TIS em melhorar a aptidão aeróbia, que foi independente da intensidade do esforço. No entanto, eles adicionam que a natureza *all-out* do TIS, chegando a produzir intensidades médias de ~250% da \dot{W}_{max} , causa maior dependência da via glicolítica e, conseqüentemente, maiores adaptações anaeróbias (GIBALA et al., 2006).

Em outro estudo, seguindo duas semanas de TIS realizado em cicloergômetro com cargas de trabalho equalizadas (120s de duração) (20 x 6s com 48s de recuperação) e (4 x 30s com 240s recuperação) houve um aumento de 6% no desempenho em prova contrarrelógio de ciclismo de 10 km, um aumento no PP encontrada em cada sprint, enquanto a PM não foi alterada (LLOYD JONES, MORRIS e JAKEMAN, 2017). Neste estudo, embora tenha sido observada uma melhora no desempenho, não foi encontrado qualquer efeito do treinamento sobre o $\dot{V}O_{2max}$, que foi independente do protocolo de TIS adotado (LLOYD JONES, MORRIS e JAKEMAN, 2017). A ausência de um aumento no $\dot{V}O_{2max}$ após um curto período de TIS também foi encontrada por outros (BURGOMASTER et al., 2005). Burgomaster et al. (2005), avaliaram o efeito de duas semanas de TIS (4 a 6 x 30s com 270s de recuperação) realizado em cicloergômetro sobre a capacidade de resistência muscular e a capacidade oxidativa muscular durante o desempenho em ciclo ergômetro em um teste de carga constante até a exaustão realizado na intensidade correspondente à 80% do $\dot{V}O_{2max}$. Após duas semanas de TIS houve um aumento de 100% na capacidade de resistência muscular, um aumento na atividade máxima da citrato sintase de 38%, e por fim, foi observado um aumento no conteúdo do glicogênio

muscular de 26%, mas sem alterações no $\dot{V}O_{2max}$. Os resultados deste estudo sugerem que o TIS pode diminuir o acúmulo de metabólitos durante o exercício em carga constante e, conseqüentemente, prolongar o tempo de exercício, independente de alterações no $\dot{V}O_{2max}$ (BURGOMASTER et al., 2005).

Em acordo, outro estudo avaliou o efeito de sete semanas de TIS (4 – 10 x 30s) sobre o metabolismo muscular e o desempenho em um exercício supramáximo (130% do $\dot{V}O_{2max}$) em cicloergômetro até a exaustão com cargas equalizadas pré- e pós-treinamento (HARMER et al., 2000). O tempo de exaustão no teste de carga constante aumentou em 21% após o treinamento. Houve uma redução na degradação de ATP muscular e, por conseguinte, uma menor concentração de monofosfato de inosina. Além disto, sete semanas de TIS diminuiu a renovação de ATP anaeróbio em 25% e a degradação do glicogênio muscular durante o exercício, o que resultou em uma menor acumulação de lactato e íons de hidrogênio (34%), e diminuiu o declínio do pH muscular. Para a mesma duração do teste de carga constante, a concentração plasmática de íons potássio foi menor após o período de treinamento, enquanto que no momento da exaustão, não houve diferença para a concentração de potássio entre pré- e pós-treinamento. O mesmo ocorreu com as concentrações plasmáticas de lactato e íons hidrogênio, que foram menores no pós-treinamento para a mesma duração de exercício. Estes resultados suportam a ideia de que o TIS afeta a dinâmica de aparecimento de diversos metabólitos musculares que estão relacionados à fadiga, e podem estar associados com o aumento da capacidade oxidativa que independe de um aumento no $\dot{V}O_{2max}$.

A melhora do desempenho observado após um período de TIS também pode ser resultado do aprimoramento de parâmetros neuromusculares associados com o recrutamento da unidade motora (CREER et al., 2004). Creer et al. (2004), avaliaram o efeito da adição de duas sessões de TIS por semana (4 x 30s com 240s de recuperação) em uma rotina de treinamento de ciclistas bem-treinados sobre a atividade elétrica muscular do vasto lateral. Seguindo quatro semanas de TIS houve um aumento na ativação neuromuscular avaliado a partir da raiz quadrada da média (RMS) e da frequência mediana (FM) dos sinais de eletromiografia de superfície do vasto lateral, sem qualquer mudança no grupo controle. Estas melhoras neuromusculares foram acompanhadas por um aumento de ~6% na PM e no PP.

Estes resultados reiteram a ideia de que a melhora do desempenho após um período de TIS também pode estar associada com o aperfeiçoamento do padrão de recrutamento neuromuscular. Além disto, estes achados pontuam sobre os múltiplos parâmetros fisiológicos musculares que são afetados durante um curto período de TIS.

Existe uma vasta literatura sobre as respostas e os ajustes fisiológicos induzidos pelo TIS, que incluem desde estudos originais (BURGOMASTER et al., 2005; GIBALA et al., 2006; BURGOMASTER et al., 2008; GIBALA et al., 2009) à excelentes revisões (BUCHHEIT e LAURSEN, 2013b; MACINNIS e GIBALA, 2017). Todos estes estudos reforçam os benefícios do TIS sobre diversos parâmetros, como $\dot{V}O_{2max}$, recrutamento neuromuscular, aumento na atividade de enzimas oxidativas e indicadores de desempenho anaeróbio (FIGURA 2) (HARMER et al., 2000; CREER et al., 2004; GIBALA et al., 2006; BURGOMASTER et al., 2008). Tais achados suportam a ideia inicial dos benefícios do TIS para os indicadores de aptidão e desempenho.

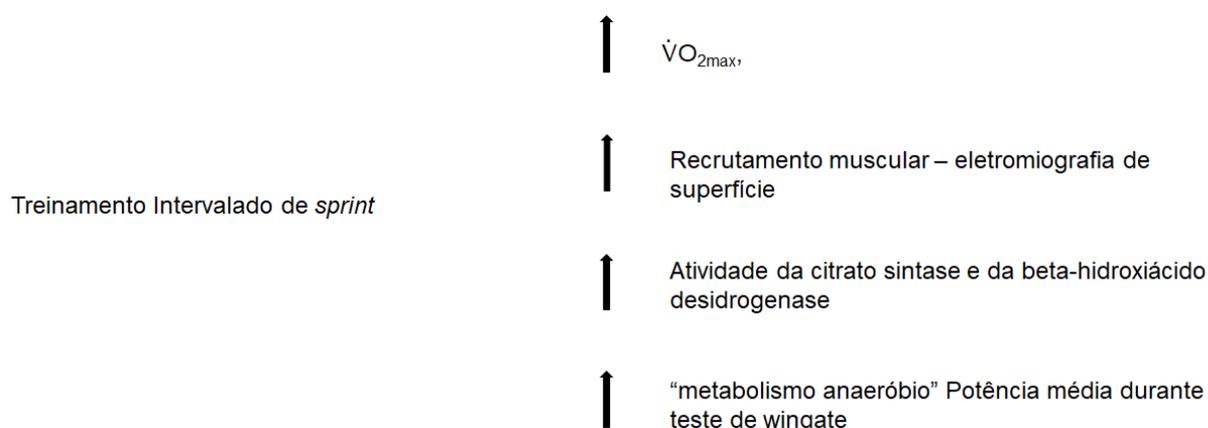


Figura 2: Efeito do treinamento intervalado de *sprint* sobre os ajustes fisiológicos a longo prazo.

2.2 Reposta citocínica ao exercício

2.2.1 Visão Geral

Parte dos benefícios promovidos pela prática regular do exercício físico é também atribuída ao potencial do exercício físico em modular o perfil inflamatório, parcialmente através da resposta inflamatória de fase aguda (STARKIE et al., 2003; KASPAR et al., 2016). Durante a fase aguda, existe uma interação entre a imunidade inata e adaptativa e muitas destas interações são mediadas e reguladas por um pequeno grupo de proteínas denominadas citocinas. As citocinas estão envolvidas na

comunicação célula – célula, sendo secretadas pelos leucócitos inflamatórios e algumas células não leucocitárias (por exemplo, músculo esquelético – miocinas e tecido adiposo – adipocitocinas) (PEAKE et al., 2015), o que as diferem dos hormônios clássicos que são produzidos por glândulas especializadas. Durante o exercício físico, a produção e liberação de citocinas exercem diversas funções, tais como: regeneração e modelação tecidual, controle da resposta inflamatória sistêmica e metabólica (PEAKE et al., 2015).

As citocinas têm sido amplamente investigadas em diferentes cenários envolvendo o treinamento devido à sua capacidade de regular a função imune e o quadro inflamatório em resposta ao exercício físico, tanto para promoção de saúde (GLEESON et al., 2011), como na avaliação do estado de recuperação e adaptação ao treinamento (SMITH, 2000; BESSA et al., 2016). Por exemplo, o treinamento pode beneficiar o quadro inflamatório sistêmico através da resposta citocínica após o exercício aeróbio (GLEESON et al., 2011). Neste modelo, a participação em um programa de treinamento aeróbio diminui os níveis de citocinas plasmáticas que atuam como marcadores de inflamação, como a IL-6 e o TNF- α , e eleva os níveis plasmáticos de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 (GLEESON et al., 2011). Por outro lado, os níveis circulantes destas citocinas também podem ser usados como marcadores de um estado incompleto de recuperação e/ou adaptação ao treinamento. Assim, um aumento crônico nos níveis plasmáticos de citocinas como a IL-6 e o TNF- α e redução dos níveis de IL-10 podem estar associado com o dano muscular, a fadiga crônica e o declínio do desempenho, um quadro conhecido como *overtraining* (SMITH, 2000). Deste modo, o entendimento da interação entre a resposta citocínica e exercício providencia a fundamentação para elaboração de um programa de treinamento direcionado para promover uma adaptação inflamatória específica do indivíduo fisicamente ativo e do atleta (SMITH, 2000; PEAKE et al., 2015).

Após o exercício existe um aumento agudo transitório nos níveis circulante de diversas citocinas, dentre as quais podemos destacar a IL-6, a IL-10, e o TNF- α , que em condições normais (por exemplo, no exercício com ausência de dano muscular) retornam aos seus valores basais em um período de 24h após o exercício (PEAKE et al., 2015). Particularmente, a liberação de IL-6 após o exercício tem chamado bastante atenção. A IL-6 é a citocina liberada em maior abundância durante o exercício. Ela

possui um importante papel em modular diversos processos fisiológicos, como controle metabólico, regeneração tecidual e regulação do apetite (para o aprofundamento sobre o papel fisiológico da IL-6 existem diversas revisões, Pedersen (2000), Petersen e Pedersen (2005), Peake (2015) e Peake et al. (2016)). Durante o exercício, a IL-6 é principalmente produzida pelo músculo esquelético. A ação metabólica da IL-6 durante o exercício pode estar associada com a estimulação da lipólise no tecido adiposo, aumentando os níveis de ácidos graxo plasmáticos para a oxidação no musculoesquelético, e também estimulando a captação de glicose pelas células (AL-KHALILI et al., 2006).

Quando liberada durante o exercício, a IL-6 também possui uma ação anti-inflamatória atuando na regulação de citocinas pró- e anti-inflamatórias pelas células do sistema imune (STARKIE et al., 2003; STEENBERG et al., 2003). Neste contexto, tem sido demonstrado que a IL-6 liberada pelo músculo esquelético estimula a produção de IL-10 pelas células imunes (STEENBERG et al., 2003), enquanto inibe a produção de TNF- α induzida por endotoxemia (STARKIE et al., 2003). Este processo auxilia na regulação do processo inflamatório (PEAKE et al., 2015). Por outro lado, uma resposta tardia aumentada da IL-6 induzida pelo exercício pode ser um indicador de inflamação tecidual, e indicar um estado incompleto de recuperação (RICHARDSON et al., 2016). Assim, a resposta da IL-6 induzida pelo exercício, pode estar associada a dois distintos processos fisiológicos, sejam eles metabólicos ou inflamatórios. No entanto, independentemente de sua origem, a produção de IL-6 pode ser inibida pela IL-10 liberada pelas células do sistema imune (COUPER, BLOUNT e RILEY, 2008).

A IL-10 é uma citocina liberada por macrófagos, linfócitos T helper 2, e células B que inibe diversas vias inflamatórias (COUPER, BLOUNT e RILEY, 2008). A IL-10 inibe a ativação do fator nuclear kappa beta (NF κ B), impedindo a translocação do NF κ B para o núcleo da célula, e o início da produção de citocinas pró-inflamatórias (DAGVADORJ et al., 2008). Além disto, a IL-10 inibe a ativação de monócitos e macrófagos (O'FARRELL et al., 1998). A regulação da liberação da IL-10 por retroalimentação permite que o organismo regule a resposta inflamatória evitando o estabelecimento de um quadro de inflamação indesejado, que pode repercutir negativamente sobre os tecidos celulares e induzir o dano celular (COUPER, BLOUNT

e RILEY, 2008). A IL-10 também possui um importante papel durante a regeneração tecidual muscular atuando diretamente na polarização de macrófagos para um fenótipo não fagocitário, que participa do processo de regeneração tecidual (TIDBALL e VILLALTA, 2010). Além disto, a liberação de IL-10 durante o exercício também pode atenuar a produção do TNF- α induzido por endotoxemia (DICKENSHEETS et al., 1997).

O TNF- α é uma citocina multifuncional que pode regular a função imune, a diferenciação celular, a proliferação, a apoptose de células e o metabolismo energético (CAWTHORN e SETHI, 2008). A resposta aguda do TNF- α durante o exercício tem sido pensada ser decorrente da estimulação da endotoxemia induzida pelo exercício (STEENBERG et al., 2002). Foi demonstrado que o exercício intenso e extenuante resulta no aumento da endotoxemia devido à elevação dos níveis plasmáticos de lipopolisacarídeos que estimulam a produção do TNF- α (ASHTON et al., 2003). Em contrapartida, a resposta tardia do TNF- α induzida pelo exercício também pode estar associada ao dano muscular (BESSA et al., 2016). Em um estudo avaliando o efeito do exercício sobre o dano muscular, foi demonstrado que a infiltração de neutrófilos e a resposta leucocitária após o exercício foi acompanhada por mudanças nas concentrações da TNF- α , que atua como um intermediário da infiltração de células do sistema imune para o tecido lesionado (BESSA et al., 2016). Este aumento parece desempenhar um papel na reparação tecidual (WARREN et al., 2002). Estes achados sugerem que o aumento nas concentrações TNF- α após o exercício indica que o tecido celular ainda se encontra em recuperação (SMITH, 2000).

Inicialmente, a cinética da concentração plasmática das citocinas foi avaliada usando protocolos de exercícios de carga constante (STARKIE et al., 2000) e/ou provas de longa duração (DRENTH et al., 1995; OSTROWSKI et al., 1998). Em geral, estes estudos tinham o objetivo de investigar o efeito pró-inflamatório do exercício e o declínio do desempenho (PEAKE et al., 2015). Com o surgimento de novas evidências sobre os benefícios da resposta citocínica após o exercício sobre a inflamação sistêmica, diversos estudos voltaram sua atenção para os benefícios da resposta citocínica induzida pelo exercício sobre o perfil inflamatório, revisado por Gleeson et al. (2011). Nestes estudos, foi demonstrado que o exercício contínuo de intensidade

moderada era acompanhado por um aumento de diversas citocinas pró- e anti-inflamatórias (WADLEY et al., 2016), que estão associadas com a melhora da inflamação crônica de baixa intensidade (STENSVOLD, SLORDAHL e WISLOFF, 2012). Embora exista um consenso sobre a resposta citocínica ao exercício e o papel das citocinas na regulação da resposta inflamatória, a dinâmica da resposta citocínica ao treinamento é complexa, e está associada ao modo, duração e intensidade do exercício (PEAKE et al., 2015). Em adição aos estudos reportados acima, tem sido recentemente descrito que o TIS pode desencadear uma resposta inflamatória mediada por diversas citocinas envolvidas em processos inflamatórios (RICHARDSON et al., 2016). Deste modo, a próxima seção desta revisão irá tratar da resposta citocina ao TIS.

2.2.2 Resposta citocínica aguda e crônica ao treinamento intervalado de *sprint*

Devido ao grande interesse em metodologias de treinamento tempo-eficiente para promover ajustes ao treinamento, o efeito agudo (uma sessão) de TIS sobre a resposta citocínica aguda e tardia tem sido recentemente investigada (KASPAR et al., 2016). Seguindo uma sessão de TIS (6 x 30s, com 270s de recuperação) houve uma tendência de aumento ($p = 0,09$) nos níveis de IL-6 plasmática 30 minutos após o exercício, que retornou aos valores basais dentro de um período de 48h sem alteração nos níveis plasmáticos de IL-10. Embora os níveis de IL-10 tenham permanecido inalterados durante todo o período de recuperação, existiu uma tendência de aumento na razão IL-6/IL-10 ($p = 0,08$) trinta minutos após o TIS, sugerindo uma resposta aguda pró-inflamatória (KASPAR et al., 2016).

Em outro estudo, Harnish e Sabo (2016) avaliaram o efeito da razão de trabalho do TIS sobre a resposta aguda e tardia sobre os níveis plasmáticos da IL-6, IL-10 e do TNF- α . Treze homens e duas mulheres completaram dois diferentes protocolos de TIS em ciclo ergômetro interpassados por sete dias (10 x 20s com 10s de recuperação vs. 5 x 30s com 270s de recuperação). Amostras sanguíneas foram obtidas pré-exercício, imediatamente após, 1 e 24h após o término da sessão. Neste estudo os níveis plasmáticos de IL-6 e IL-10 foram elevados imediatamente após o exercício independente do protocolo utilizado. No entanto, os níveis de IL-6 plasmática permaneceram elevados por até 1 hora após o exercício, enquanto os níveis de IL-10 retornaram aos valores basais. Embora não tenha sido encontrada uma mudança

significativa para os níveis do TNF- α após o exercício, o TNF- α foi significativamente associado com a concentração plasmática de IL-10, sugerindo um mecanismo de retroalimentação da resposta anti-inflamatória da IL-10 após uma sessão de TIS.

Outro fator que pode afetar a resposta citocínica TIS é o estado de treinamento. Por exemplo, Antosiewicz et al. (2013), avaliaram o efeito do TIS (3 x 30s de esforços máximos em cicloergômetro contra uma resistência de 0,075 kg por kg de massa corporal) sobre a resposta citocínica aguda e tardia em dez atletas de judô e onze indivíduos não treinados. Neste estudo, os autores observaram que o aumento na concentração de IL-6 e IL-10 1h após o exercício foi significativamente maior nos indivíduos não treinados do que nos atletas de judô. Em ambos os grupos os níveis de IL-6 e IL-10 retornaram aos valores de repouso 24 h após o término da sessão de exercício (ANTOSIEWICZ et al., 2013). Em acordo, é possível que o estado de treinamento proteja contra a resposta inflamatória ao TIS, o que sugere, que repetidas sessões de TIS poderiam atenuar a resposta citocínica ao exercício.

No entanto, repetidas sessões de TIS podem levar a um estado de recuperação incompleta (RICHARDSON et al., 2016). Por exemplo, recentemente foram determinadas as diferenças na resposta citocínica tardia após duas semanas de TIS realizado em normoxia e hipóxia (RICHARDSON et al., 2016). Para este fim, 42 indivíduos não treinados realizaram seis sessões de TIS em ciclo ergômetro durante duas semanas em uma de duas condições: 1 - normoxia, níveis normais de oxigênio; e 2 - hipóxia, fração de oxigênio reduzida = 15%. Neste estudo, as concentrações plasmáticas de IL-6 e TNF- α foram determinadas pré-treinamento e 24 e 48 horas após a última sessão de treinamento. Os autores reportaram um aumento significativo da IL-6 e do TNF- α 24 e 48h após a última sessão de treinamento que foi independente da condição. O aumento tardio destas citocinas sugere que os tecidos musculares ainda se encontram em recuperação. Isto é importante, uma vez que a exposição em longo prazo a um processo de inflamação e recuperação incompleta pode levar ao *overtraining*, alterar o estado de humor e piorar o desempenho (SMITH, 2000).

De acordo com o acima exposto, seria interessante investigar o efeito de repetidas sessões de TIS combinado com algum agente capaz de atenuar a resposta inflamatória.

2.3 Ingestão de cafeína e desempenho

Uma prática nutricional adequada e o uso de alguns recursos ergogênicos podem conferir melhores ajustes morfofisiológicos promovidos pelo treinamento físico (CLOSE et al., 2016). Além disto, tem sido proposto que diversos auxiliares ergogênicos poderiam melhorar o desempenho estimulando o sistema nervoso central; aumentando o armazenamento e/ou disponibilidade de um substrato como fonte suplementar de combustível; reduzindo e neutralizando os coprodutos metabólicos que inibem o desempenho; e facilitando a recuperação e realçando a responsividade ao treinamento (CLOSE et al., 2016).

A cafeína, por exemplo, foi sugerida por ter um efeito sobre o desempenho (TAULER et al., 2013; TAULER et al., 2016). A cafeína pertence a um grupo de compostos denominados purinas (1,3,7 trimetilxantina), encontrado naturalmente nos grãos de café, folhas de chá, chocolate, grãos de cacau e nozes de cola e também em algumas bebidas (DAVIS e GREEN, 2009). Em uma recente revisão, foi relatado que a ingestão de cafeína melhora o desempenho em diferentes tipos de exercício com diferentes durações e intensidades (DAVIS e GREEN, 2009). Por exemplo, a ingestão de 5 a 6 mg/kg de massa corporal de cafeína melhorou o desempenho em *sprints* repetidos com 4 a 6 s de duração; melhorou o desempenho em testes esportes específicos e; o desempenho em esforços máximos com duração de 60 a 180s. Além disto, a ingestão de cafeína parece exercer um efeito positivo sobre o desempenho em treinamento de força (DAVIS e GREEN, 2009).

A cafeína poderia afetar o desempenho tanto através de mecanismos centrais e periféricos. Em sua revisão Davis e Green (2009) destacam que o principal mecanismo central de ação da ingestão de cafeína pode estar associado com a atenuação da dor e do esforço percebido durante o exercício, mediado através da ação antagônica da cafeína à adenosina. A adenosina é um potente vasodilatador composto de adenosina e ribose. Seu metabolismo é principalmente regulado pelos nucleotídeos de adenosina, gerados a partir da quebra de trifosfato de adenosina (ATP), difosfato de adenosina (ADP) e monofosfato de adenosina (AMP), que aumentam a quantidade de adenosina no músculo esquelético, no tecido liso, no sistema circulatório e no cérebro. Adenosina atua alterando a função do sistema nervoso e é associada com a dor, sono, excitabilidade sináptica e função motora. A

cafeína pode inibir a ação da adenosina se ligando aos receptores de adenosina, deste modo, impedindo que a adenosina se ligue aos seus receptores. No cérebro existem quatro subtipos de receptores de adenosina (A1, A2a e A2b e A3). A cafeína atua principalmente inativando os receptores A1 e A2 que possuem maior afinidade com a adenosina (DAVIS e GREEN, 2009).

Por outro lado, a cafeína também poderia exercer efeito periférico, como: 1 - a cafeína pode aumentar a concentração de adrenalina, aumentando a liberação de glicose pelo fígado, além de estimular a lipólise no tecido adiposo; 2 - o efeito da ingestão de cafeína sobre o metabolismo anaeróbico, como observado pelo aumento do lactato sanguíneo em função do aumento do desempenho; 3 - o efeito da ingestão de cafeína sobre a estimulação do transporte de potássio pelo músculo através do aumento da atividade da bomba de sódio/potássio; 4 - o efeito da ingestão de cafeína inibindo a enzima fosfodiesterase que permite o aumento na adenosina monofosfato cíclica, que pode ter um papel fundamental no aumento da lipólise; 5 - o efeito da ingestão da cafeína sobre o retorno de cálcio para o retículo sarcoplasmático, que pode favorecer o acoplamento excitação/contração (DAVIS e GREEN, 2009; TALLIS, DUNCAN e JAMES, 2015).

Recentes estudos têm demonstrado o efeito da ingestão de cafeína sobre o desempenho e as respostas fisiológicas durante *sprints* repetidos no ciclismo (LANE et al., 2013; WARNOCK et al., 2017). Em um destes estudos, foi demonstrado que a ingestão de 5 mg/kg de massa corporal de cafeína favoreceu ao aumento da PM encontrada durante três testes de Wingate separados por 2 minutos cada (WARNOCK et al., 2017). Em outro estudo, Lee et al. (2012), demonstraram que a ingestão de 6 mg/kg de massa corporal de cafeína melhorou a PM gerada durante o protocolo de *sprint* com maior período de recuperação. Neste sentido, foi demonstrado que a ingestão de cafeína melhorou o desempenho de uma sessão de treinamento (8 x 5 minutos de esforço auto-selecionado) precedido de depleção de glicogênio muscular (LANE et al., 2013). Neste estudo, os autores observaram que a ingestão de cafeína favoreceu ao aumento da intensidade durante o exercício que foi independente da condição (normal vs baixo glicogênio, ~2,8 e 3,5% aproximadamente), embora a ingestão de cafeína não tenha recuperado totalmente o desempenho observado durante o exercício sem depleção de glicogênio muscular (LANE et al., 2013). De

acordo com os resultados apresentados acima, a ingestão de cafeína pré-treinamento poderia aumentar a intensidade do treinamento durante uma sessão de TIS.

Além de poder exercer um papel fundamental na qualidade da sessão de treinamento, o consumo de cafeína pré-exercício também pode estar envolvido na ativação de diversas proteínas que atuam como sinalizadores celulares para inibição de vias biosintéticas, ativação de vias catabólicas, e modulação da resposta inflamatória no músculo esquelético (EGAWA et al., 2009; TSUDA et al., 2015). Tsuda et al. (2015), estudaram o papel da cafeína sobre a estimulação da AMPK, e o transporte de glicose independente de insulina durante a contração muscular. Testes *in vitro*, demonstraram que a cafeína aumentou a estimulação da AMPK, as subunidades alfas 1 e 2, (AMPK α 1 e AMPK α 2) e o transporte de glicose no músculo esquelético durante a contração muscular. A cafeína também reduziu ainda mais a concentração de ATP e PCr durante a contração, mas este evento não afetou o conteúdo de glicogênio muscular (TSUDA et al., 2015). Portanto, a ingestão de cafeína poderia favorecer o desempenho acelerando o fornecimento de energia.

Por outro lado, a ingestão de cafeína favorece o aumento de proteínas que sinalizam para o remodelamento tecidual muscular induzido pelo exercício e participam de vias imunometabólicas (TAULER et al., 2013; CLOSE et al., 2016). Recentemente, foi sugerido que a ingestão de cafeína pode atuar sinergicamente com o exercício sobre a liberação de citocinas (WALKER et al., 2008; TAULER et al., 2013; TAULER et al., 2016; ROSSI et al., 2017). Um estudo avaliando o efeito da suplementação de 6 mg/kg de massa corporal de cafeína sobre a resposta imune após exercício contínuo (~65% do $\dot{V}O_{2max}$), demonstrou que a ingestão de cafeína aumentou a concentração de IL-6 após o exercício (WALKER et al., 2008). Do mesmo, em outro estudo, foi demonstrado que a concentração de IL-6 aumentou significativamente após uma prova de ciclismo de 15 km, e este aumento foi maior para a condição cafeína (~271%) do que para a condição placebo (111%) (TAULER et al., 2013). Neste estudo, os níveis plasmáticos de IL-10 foram também aumentados em resposta ao exercício, e este aumento foi superior na condição cafeína (161%) quando comparada à condição placebo (77%). Estes achados foram depois confirmados em um estudo posterior do mesmo grupo, que observaram que a

resposta citocínica de IL-6 e IL-10 induzida pelo exercício eram aumentadas com a ingestão de cafeína (TAULER et al., 2016).

De acordo com os estudos acima, é possível que a ingestão de cafeína aumente a resposta da IL-6 ao exercício, que pode ter um efeito anti-inflamatório através da estimulação da IL-10. Além disto, a ingestão de cafeína pode atenuar a liberação de TNF- α pelas células leucocitárias (HORRIGAN, KELLY e CONNOR, 2004). Neste modelo, a cafeína suprime a produção de TNF- α através da insensibilização da resposta citocínica dos monócitos estimulados por lipopolisacarídeos, possivelmente através da proteína quinase A/AMPC que inibe a produção de TNF- α . Em um primeiro momento, estes resultados parecem promissores, pois sugerem que a ingestão de cafeína pré-treinamento poderia potencializar a recuperação e a resposta anti-inflamatória induzida pelo exercício. No entanto, esta hipótese ainda necessita ser confirmada.

3 HIPÓTESES

De acordo com os referenciais teóricos supracitados, as hipóteses formuladas são:

- a) A ingestão de cafeína aumentará a intensidade de realização do TIS;
- b) A ingestão de cafeína aumentará a concentração plasmática de IL-6 e IL10 e reduzirá os níveis de TNF- α após uma sessão de TIS;
- c) A ingestão de cafeína durante repetidas sessões TIS inibirá a resposta inflamatória induzida pelo TIS;
- d) A ingestão de cafeína durante repetidas sessões de TIS promoverá melhor adaptação em parâmetros de aptidão aeróbia e anaeróbia.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

O objetivo da presente tese foi investigar o efeito agudo e crônico do TIS combinado com a ingestão de cafeína sobre os parâmetros imuno-fisiológicos.

4.2 Objetivos específicos

- a) Verificar o efeito da ingestão de cafeína sobre a intensidade de realização do TIS;
- b) Verificar se a ingestão de cafeína aumenta a concentração plasmática de IL-6 e IL10 e reduz os níveis de TNF- α após uma sessão de TIS;
- c) Verificar se a ingestão de cafeína durante repetidas sessões TIS inibe a resposta inflamatória induzida pelo TIS;
- d) Verificar se a ingestão de cafeína durante repetidas sessões de TIS promove melhor adaptação em parâmetros aeróbios e anaeróbios.

5 MÉTODOS

5.1 Amostra

O cálculo do tamanho amostral foi baseado no tamanho do efeito da ingestão de cafeína sobre a resposta da IL-6 após o exercício. O tamanho de efeito esperado foi calculado a partir da escala de magnitudes para diferenças das médias do estudo de Rossi et al. (2017), que observou um tamanho de efeito de 1,3 da cafeína sobre a IL-6. Adotando um alfa de 0,05 e um poder estatístico desejável de 0,80, o tamanho efetivo da amostra para alcançar significância estatística foi de seis participantes por grupo. Considerando uma possível perda amostral por abandono, o tamanho amostral foi reajustado para 10 indivíduos em cada grupo. Portanto, foram convidados a participarem do estudo 20 indivíduos fisicamente ativos do sexo masculino com idade entre 20 – 35 anos, selecionados em uma amostragem intencional. Para participação no estudo os indivíduos não podiam ter históricos de lesões musculoesqueléticas recentes e não possuírem patologias cardiorrespiratórias.

Todos os participantes foram orientados a não realizarem outro tipo de exercícios físicos durante todo o período de estudo, exceto os procedimentos laboratoriais e treinamento a serem prescritos pelo pesquisador. Cada participante foi informado sobre os procedimentos e riscos relacionados ao estudo e, em seguida, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido de acordo com a resolução nº 466/2012 concordando com a participação voluntária no estudo. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisas com seres humanos da Universidade Federal de Pernambuco, credenciado pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP - CAAE: 43911315.4.0000.5208.

5.2 Desenho experimental

Os 20 indivíduos selecionados participaram de um estudo longitudinal duplo cego com quatro semanas de duração, dividido em três fases: fase 1 = Procedimentos pré-treinamento, esta fase compreendeu a primeira semana do estudo; fase 2 = Procedimentos experimentais, esta fase compreendeu a segunda e terceira semanas do estudo, na qual foi realizado o treinamento e; fase 3 = Procedimentos pós-treinamento, esta fase compreendeu a quarta semana do estudo (FIGURA 3A). Os

participantes foram distribuídos de forma equalizada em um de dois grupos: grupo placebo (PLA) = Treinamento intervalado de *sprint* com ingestão de placebo ($n = 10$); grupo ingestão de cafeína (CAF) = Treinamento intervalado de *sprint* e ingestão de cafeína ($n = 10$).

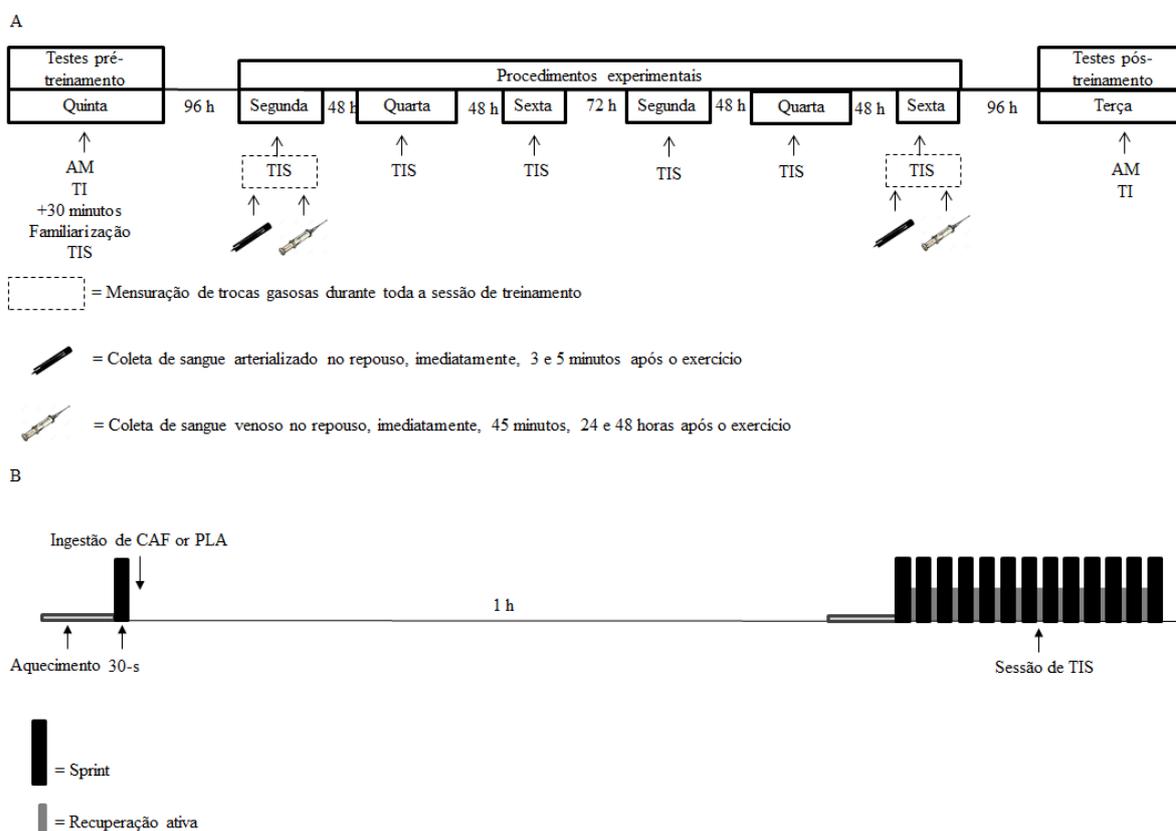


Figura 3: Desenho experimental do estudo (painel A) e a sequência típica de uma sessão de treinamento (painel B). AM: avaliação antropométrica, TI: teste incremental, TIS: treinamento intervalado de *sprint*, 30-s: *sprint* com 30s de duração sem ingestão de cafeína, CAF: cafeína, PLA: placebo.

Procedimentos pré-treinamento: Na primeira semana do estudo, cada indivíduo realizou uma avaliação antropométrica (massa corporal, estatura e dobras cutâneas) e um teste incremental máximo em ciclo ergômetro para avaliação do $\dot{V}O_{2max}$ e dos limiares identificados a partir de parâmetros de trocas gasosas. Trinta minutos após o término do teste incremental, todos os indivíduos foram familiarizados com o protocolo de TIS.

Procedimentos experimentais: 96h após os procedimentos pré-treinamento, cada participante realizou três sessões de treinamento por semana (segunda, quarta

e sexta), intercaladas por 24 a 48h de repouso entre as sessões, totalizando 6 sessões de treinamento (Figura 3A). Cada sessão de treinamento consistiu de: 1 – um *sprint* com 30s de duração sem ingestão de cafeína; 2 - ingestão de placebo ou cafeína; 3 – treinamento intervalado de *sprint* iniciado uma hora após a ingestão de placebo ou cafeína (Figura 3B). Durante a primeira e última sessão de treinamento, foram coletadas amostras sanguíneas antes do *sprint* sem ingestão de cafeína, e imediatamente, 45 minutos, 24 e 48h após o término da sessão de TIS (Figura 3A).

Procedimentos pós-treinamento: 96h após o término da última sessão de treinamento foi novamente realizado uma avaliação antropométrica e um teste incremental, com o objetivo de avaliar os ajustes morfológicos e fisiológicos decorrentes do treinamento.

Todos participantes foram instruídos a não ingerirem bebidas alcoólicas durante todo o período do estudo e a não consumirem alimentos que continham cafeína 24h antes do início de cada sessão de treinamento. Eles foram orientados a registrarem todos os alimentos e líquidos consumidos 24 horas antes da realização dos procedimentos pré-experimentais, e a manterem o padrão de dieta durante as demais semanas do estudo. Além disto, foi recomendado que os mesmos fizessem um registro alimentar de dois dias escolhidos aleatoriamente durante o período de treinamento para averiguar se o padrão de dieta foi mantido. Os participantes também foram orientados a realizarem a última refeição 3 horas antes do início dos testes/treinos. Nas 24h precedendo os procedimentos pós-treinamento, todos os participantes do estudo foram orientados a seguirem a mesma dieta seguida 24h pré-treinamento. Todas as sessões de treinamento foram supervisionadas pelo pesquisador responsável da pesquisa.

5.3 Antropometria

As avaliações antropométricas pré- e pós-treinamento foram realizadas pelo mesmo pesquisador para evitar o viés entre avaliadores. Na avaliação antropométrica foram coletadas a estatura, massa corporal e dobras cutâneas (suprailíaca, tricipital, subescapular, abdominal, coxa medial, axilar média, bicipital, peitoral e panturrilha). A densidade corporal foi estimada pelo protocolo de 7 dobras de Jackson e Pollock (1978) e o percentual de gordura corporal (%G) estimado pelo proposto por Siri (1993).

5.4 Teste incremental

Os participantes do estudo realizaram um teste incremental em uma bicicleta acoplada a um ciclo-simulador (RacerMate, Computrainer™, Seattle, USA), com carga inicial de 70W e incrementos de 30W a cada 3 minutos com cadência de pedalada entre 70 a 80 rpm até a exaustão. Para interrupção do teste foram adotados dois procedimentos: 1 - incapacidade de manutenção da cadência indicada e 2 - exaustão voluntária. Durante todo o protocolo de teste incremental foram mensurados as trocas gasosas a cada respiração através de um analisador automático (Cortex, Metalyzer 3B, Alemanha), que foi previamente calibrado usando uma concentração conhecida de gases (5 e 12% de CO₂ e O₂, respectivamente) de acordo com as recomendações do fabricante e a Fc através de um transmissor cardíaco (Polar, Kempele, Finlândia). Os valores a Fc e do $\dot{V}O_2$ foram agrupados em médias de 30s.

O $\dot{V}O_{2max}$ de cada participante foi considerado o maior valor encontrado nos estágios finais do teste incremental. A F_{Cmax} de cada participante foi considerada o maior valor encontrado para a Fc nos estágios finais do teste incremental. A \dot{W}_{max} foi considerada a maior potência alcançada pelo indivíduo. Quando o estágio de exaustão não foi completo, a \dot{W}_{max} foi ajustada pelo tempo (em segundos) de permanência no estágio, $\dot{W}_{max} = \text{potência do último estágio completo} + (30W \times \text{tempo de permanência no estágio (s)})/180$. O limiar de trocas gasosas (LTG) foi identificado como a intensidade de exercício correspondente ao menor valor encontrado para o equivalente respiratório de O₂ ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$) (VON DUVILLARD et al., 1993). Similarmente, o ponto de compensação respiratória (PCR) foi identificado como a intensidade de exercício correspondente ao ponto em que ocorreu um aumento não linear no equivalente respiratório de $\dot{V}CO_2$ ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$), um aumento constante no $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ e um decréscimo na fração espirada de O₂ (F_{ECO_2}) (MEYER et al., 2005).

Trinta minutos após o término do teste incremental, todos os indivíduos realizaram um protocolo de TIS reduzido (apenas 6 *sprints*) sobre a mesma bicicleta acoplada ao ciclo-simulador (RacerMate, Computrainer™, Seattle, USA) para familiarização com o TIS.

5.5 Protocolo de treinamento e ingestão de cafeína

O treinamento foi constituído de duas semanas de TIS com um total de seis sessões. Cada semana de treinamento foi composta por três sessões de TIS. Ao chegarem ao laboratório, todos os participantes foram convidados a realizarem um *sprint* de 30s sem a ingestão de cafeína. Este *sprint* foi usado para determinar o efeito de repetidas sessões de TIS sobre a capacidade de realizar *sprints* de curta duração sem a influência da cafeína. Após isto, todos os participantes ingeriram uma cápsula contendo 5mg/kg de massa corporal de celulose ou cafeína de acordo com o grupo a que foram designados, PLA ou CAF. Uma hora após a ingestão, todos os participantes realizaram um TIS em um ciclo-simulador (RacerMate, Computrainer™, Seattle, USA), que foi previamente calibrado como descrito por Davison et al. (2009). O TIS consistiu em 13 *sprints* máximos com duração de 30s e intervalos de 15s em uma intensidade confortável. Este protocolo foi adotado por permitir que o $\dot{V}O_2$ de cada participante permanecesse a maior parte do treinamento próximo aos valores máximos ($> 90\%$ do $\dot{V}O_{2max}$) (RONNESTAD et al., 2015). Todas as sessões de TIS foram iniciadas com um aquecimento padronizado de 3 minutos na intensidade correspondente a 90% do LTG. Durante os *sprints* os indivíduos foram encorajados a manterem a maior intensidade possível. O TIS foi realizado em ciclo-simulador que encenava uma pista de ciclismo com zero grau de inclinação (CompuTrainer Lab, RaceMate, Seattle, Estados Unidos). Os dados de cada participante foram configurados de acordo com o peso da bicicleta e o peso e estatura de cada participante, para garantir que cada participante realizasse a sessão de TIS com uma intensidade relativa à sua massa corporal. Durante todos os *sprints* todos os participantes foram encorajados a manterem a maior cadência possível. Todos participantes foram supervisionados em todas as sessões de treinamento pelo pesquisador responsável pela pesquisa.

5.6 Mensurações

Durante a primeira e última sessão de treinamento, as trocas gasosas respiração a respiração foram mensuradas através de um analisador automático (Cortex, Metalyzer 3B, Alemanha) para determinação do $\dot{V}O_2$ durante o TIS. A potência gerada durante o TIS foi medida segundo a segundo através do software RacerMaterOne. A Fc foi medida segundo a segundo por um transmissor cardíaco

conectado ao software RacerMaterOne. Além disto, foram coletados 40 μL de sangue arterializado através da punção do lóbulo da orelha direita, em repouso antes do *sprint* sem ingestão de cafeína, imediatamente, 3 e 5 minutos após o término da sessão de treinamento. As amostras foram imediatamente transferidas para tubos do tipo *ependorfs* contendo 8 μL de EDTA e centrifugadas por 10 minutos a 1000xg em uma temperatura de 4° C para separação do plasma e posteriormente analisada para a concentração plasmática de lactato ([La]). Também foram obtidas amostras de 9mL de sangue venoso da veia antecubital, em repouso antes do *sprint* sem ingestão de cafeína, e imediatamente, 45 minutos, 24 e 48h após o término da sessão de treinamento. As amostras sanguíneas foram transferidas para tubos contendo EDTA (4mL), e centrifugadas dentro de um período de 30 minutos após a coleta. As amostras foram centrifugadas por 10 minutos a 1000xg em uma temperatura de 4° C (Mikro 220 centrífuga Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Alemanha). O plasma resultante foi estocado a -80° C em alíquotas de 1 mL até futura análise para concentração plasmática de citocinas.

5.7 Análise dos dados

A potência média (PM) foi determinada para cada *sprint*, como a média da potência mensurada do segundo ao vigésimo nono segundo de cada *sprint*. O primeiro e último segundo de cada *sprint* foram descartados para evitar qualquer ruído associado com o tempo de reação durante o período de aceleração e desaceleração, respectivamente. O $\dot{V}\text{O}_2$, a $\dot{V}\text{CO}_2$, a $\dot{V}\text{E}$ e a Fc foram determinados, como a média do $\dot{V}\text{O}_2$, da $\dot{V}\text{CO}_2$, da $\dot{V}\text{E}$ e da Fc mensurados durante cada *sprint*. Além disto, foram calculadas a PM, o $\dot{V}\text{O}_2$, a $\dot{V}\text{CO}_2$, a $\dot{V}\text{E}$ e a FC média para os 15s de recuperação entre *sprints*.

A concentração de lactato foi determinada através do método enzimático usando kits comerciais (Labtest Diagnostica S.A., Minas Gerais, Brasil) com a reação resultante lida em um espectrofotômetro (Genesys 10 S UV-vis, Thermo Electron Scientific Instruments, Madison, Estados Unidos). A determinação da concentração plasmática de lactato foi determinada em duplicata e o coeficiente de variação intraensaio foi de 11-16%.

As concentrações plasmáticas de IL-6, IL-10 e TNF- α foram analisadas pelo o método de imunoenensaio usando kits personalizados (Milliplex Map Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel, Missouri, Estados Unidos) para leitura na plataforma Luminex® MAGPIX (Luminex Corporation, Austin, Estados Unidos) de acordo com as recomendações do fabricante. Um dispositivo MAGPIX foi usado para análise das concentrações plasmática de citocinas, lido no software MILLIPLEX® Analyst 5.1 que analisa a intensidade de fluorescência mediana. Em resumo, cada placa foi lavada com 200 μ L de agente de tamponamento. Posteriormente, foi adicionada uma amostra de 25 μ L de controle ou padrão para cada um dos 96 poços que continha 25 μ L de esferas fluorescentes revestidas com anticorpos. Em seguida cada placa foi colocada em agitação em um ambiente refrigerado a 4° C, seguido pelos passos de lavagem. Após o último passo de lavagem foram adicionados a cada um dos 96 poços 25 μ L de anticorpos de detecção e estreptavidina-ficoeritrina e, em seguida, alternando entre agitação no *shaker* e lavagem da placa. Por fim, foram adicionados 50 μ L do fluído de leitura do drive a todos os poços. As esferas foram suspensas por agitação por cinco minutos e avaliadas usando o MAGPIX instrument, usando um método *spline* de ajuste de curva para traçar a curva padrão. A curva padrão foi obtida através dos padrões providenciados pelo fabricante. Os coeficientes de variação (CV-95%) – intraensaio para IL-6, IL-10, e TNF- α foram 5,1 – 6,8%, 5,4 – 7,0% e 8.9 – 12,8%, respectivamente. Além disto, foi calculada a razão IL-6/IL-10 como representação do quadro de inflamação sistêmica.

5.8 Análise estatística

Inicialmente foi aplicado o teste de normalidade Shapiro Wilk para verificar a distribuição dos dados. Os dados para as citocinas foram log transformados por apresentarem uma distribuição não normal. Devido algumas falhas experimentais os dados de alguns indivíduos para a amostra sanguínea não puderam ser coletados, e o (n) efetivo para inferências estatísticas é apresentado nos resultados. As variáveis mensuradas pré- e pós-treinamento foram comparadas utilizando modelos generalizados para comparações pareadas e independentes, com pré- e pós-treinamento como fator dependente e PLA e CAF como fator independente. As concentrações de IL-6, IL-10 e TNF- α , foram comparadas utilizando modelos generalizados para medidas pareadas e independentes, com dois níveis de fatores

dependentes, com momentos de coletas e sessão de treinamento como fatores dependentes, e a condição PLA e CAF como fator independente. O post hoc de *Fisher's protected LSD* foi utilizado para múltiplas comparações para identificar as diferenças encontradas. O nível de significância adotado foi $p \leq 0,05$. Todos os procedimentos estatísticos adotados foram realizados no software Statistica 10 (StataSoft inc., Tulsa, Ok, Estados Unidos). Os dados com distribuição normal são apresentados como média e desvio padrão. Os dados com distribuição não normal são apresentados como mediana e percentis 25 e 75.

6 RESULTADOS

6.1 Principais características e indicadores de aptidão dos participantes do estudo

Na tabela 1 são apresentadas as principais características morfológicas e variáveis fisiológicas identificadas durante o teste incremental. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos PLA e CAF para a idade, estatura, massa corporal e gordura corporal ($p < 0,05$, Tabela 1). Do mesmo modo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos PLA e CAF para as variáveis fisiológicas identificadas durante o teste incremental ($p > 0,05$, Tabela 1). Dessa forma, esses resultados demonstram o sucesso no pareamento dos grupos.

Tabela 1: Principais características dos participantes do estudo pré-treinamento.

	Placebo ($n = 10$)	Cafeína ($n = 10$)	p
Idade (anos)	25,2 ± 5,7	26,2 ± 4,5	0,66
Estatura (cm)	175 ± 11	178 ± 6	0,40
Massa corporal (kg)	73,2 ± 10,2	78,3 ± 8,9	0,21
Gordura corporal (%)	11,7 ± 4,2	14,5 ± 5,8	0,13
LTC (mL/kg/min)	26,0 ± 3,7	24,5 ± 3,6	0,43
LTC (bpm)	140 ± 12	147 ± 16	0,21
LTC (W)	123 ± 32	125 ± 29	0,90
PCR (mL/kg/min)	31,0 ± 4,7	30,3 ± 3,3	0,48
PCR (bpm)	162 ± 15	163 ± 13	0,82
PCR (W)	171 ± 32	161 ± 34	0,53
$\dot{V}O_{2max}$ (mL/kg/min)	37,9 ± 5,8	36,0 ± 5,5	0,44
F_{cmax} (bpm)	184 ± 12	186 ± 15	0,75
\dot{W}_{max} (W)	219 ± 36	214 ± 45	0,84

LTC, limiar de trocas gasosas; PCR, ponto de compensação respiratório; $\dot{V}O_{2max}$, consumo máximo de oxigênio; F_{cmax} , frequência cardíaca máxima; \dot{W}_{max} , potência aeróbia máxima. Os dados são apresentados em média ± desvio padrão. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para qualquer uma das variáveis apresentadas.

6.2 Ingestão calórica diária

Na tabela 2 são apresentados os valores referentes a ingestão calórica pré-treinamento e em dois momentos escolhidos aleatoriamente. Não foram encontradas diferenças significativas para a ingestão calórica entre os grupos PLA e CAF ($p > 0,05$, Tabela 2). Do mesmo modo, não foram encontradas diferenças significativas entre a ingestão calórica diária pré-treinamento e em dois momentos escolhidos aleatoriamente ($p > 0,05$, Tabela 2). As dietas foram compostas de $43 \pm 9\%$ carboidratos, $20 \pm 5\%$ proteína e $37 \pm 7\%$ de lipídeos para o grupo PLA, e $46 \pm 9\%$ carboidrato, $23 \pm 7\%$ proteína e $31 \pm 4\%$ de lipídeos para o grupo CAF.

Tabela 2: Ingestão calórica diária pré-treinamento e em dois momentos escolhidos aleatoriamente (momento 1 e 2) durante o período de treinamento.

	Placebo ($n = 10$)			Cafeína ($n = 10$)		
	Pré-treinamento	Momento 1	Momento 2	Pré-treinamento	Momento 1	Momento 2
Carboidrato (g)	283 ± 56	267 ± 62	243 ± 59	261 ± 63	247 ± 74	233 ± 55
Proteína (g)	136 ± 50	118 ± 44	131 ± 63	125 ± 80	133 ± 77	128 ± 79
Lipídeo (g)	101 ± 34	106 ± 51	112 ± 39	78 ± 24	74 ± 28	77 ± 28
Ingestão calórica total (kcal/dia)	2.503 ± 467	2.421 ± 738	2.429 ± 601	2.250 ± 584	2.184 ± 690	2.139 ± 651

Não foram encontradas diferenças significativas entre grupos ou momentos, $p > 0,05$. Os valores são apresentados em média \pm desvio padrão.

6.3 Indicadores de desempenho e repostas fisiológicas ao treinamento intervalado de *sprint* durante a primeira e última sessão de treinamento

Na figura 4 é ilustrada a PM durante o *sprint* sem ingestão de cafeína durante a primeira e última sessão de treinamento para os grupos PLA e CAF. A PM gerada na última sessão de treinamento foi significativamente maior do que a PM gerada na primeira sessão de treinamento (Efeito principal da sessão de treinamento, $F_{(1,18)} = 5,8$, $p = 0,03$, Figura 2). Não foram encontradas diferenças significativas para a PM gerada entre os grupos PLA e CAF ($F_{(1,18)} = 0,45$, $p = 0,51$, Figura 2).

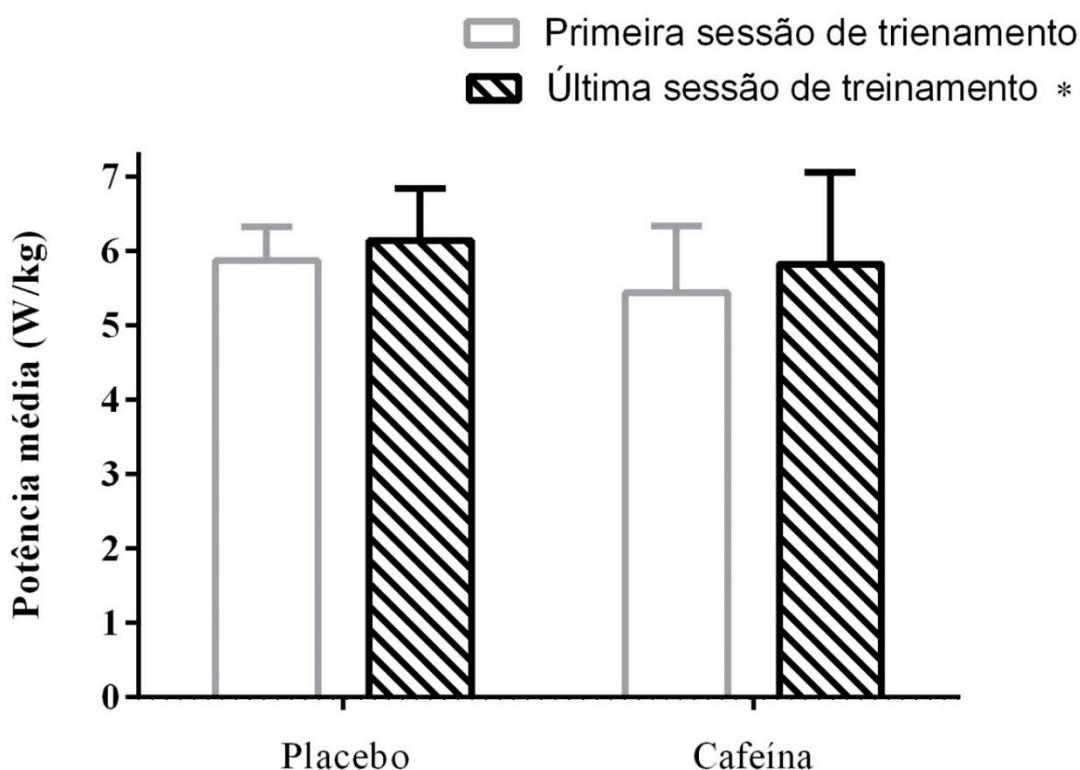


Figura 4: Potência média (PM) durante o *sprint* sem a ingestão de cafeína para a primeira e última sessão de treinamento para o grupo placebo (Painel esquerdo) e cafeína (Painel direito). *Significativamente diferente da primeira sessão de treinamento, $p < 0,05$. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos placebo e cafeína, $p > 0,05$. Os dados são apresentados em média \pm desvio padrão, $n = 10$ por grupo.

A figura 5 ilustra a PM média encontrada para cada *sprint* durante a primeira e última sessão de treinamento. A PM identificada para os *sprints* de 4 a 13 foi significativamente maior na última sessão quando comparada com a primeira sessão

de treinamento (Interação entre sessão de treinamento e *sprint*, $F_{(1,216)} = 2,4$, $p = 0,01$, Figura 5A e B). Não foram encontradas diferenças significativas para a PM entre os grupos PLA e CAF ($F_{(1,18)} = 2,1$, $p = 0,17$, Figura 5A e B).

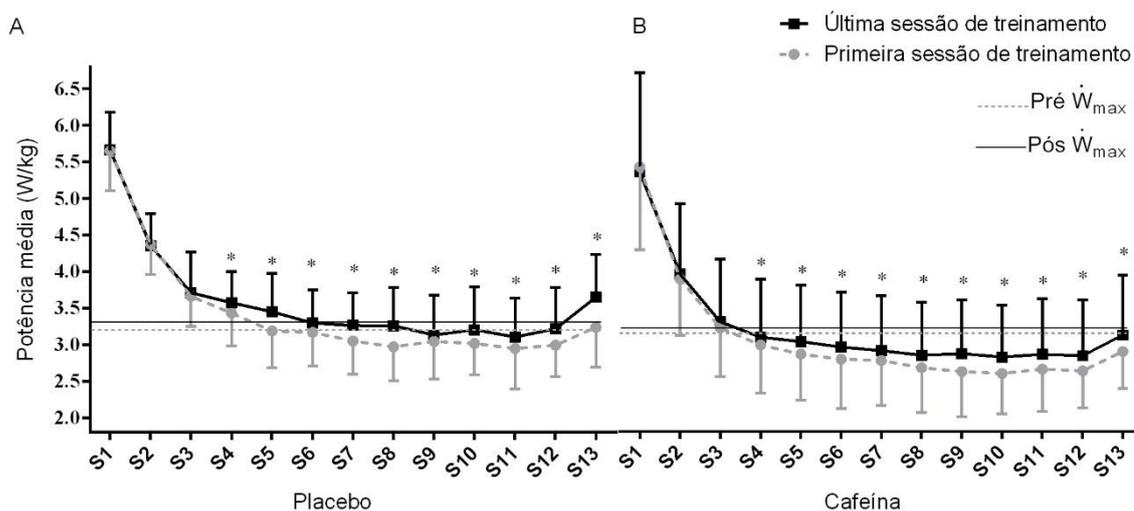


Figura 5: Potência média (PM) em função do *sprint* (S1-13, *sprint* 1 ao 13) durante a primeira e última sessão de treinamento para os grupos placebo (Painel A) e cafeína (Painel B). *Diferenças significativas entre a primeira e última sessão de treinamento, $p < 0,05$. O efeito do *sprint* ($p < 0,05$) foi ocultado para melhor visualização. As linhas horizontais representam os valores máximos encontrados durante o teste incremental pré- e pós-treinamento. Os dados são apresentados em média \pm desvio padrão, $n = 10$ por grupo.

A figura 6 ilustra o $\dot{V}O_2$ médio encontrado para cada *sprint* durante a primeira e última sessão de treinamento. O $\dot{V}O_2$ encontrado para os *sprints* de 2 a 13 foi significativamente maior na última sessão quando comparado com a primeira sessão de treinamento (Interação entre sessão de treinamento e *sprint*, $F_{(1,204)} = 2,0$, $p = 0,02$, Figura 6A e B). Não foram encontradas diferenças significativas para o $\dot{V}O_2$ entre os grupos PLA e CAF ($p > 0,05$).

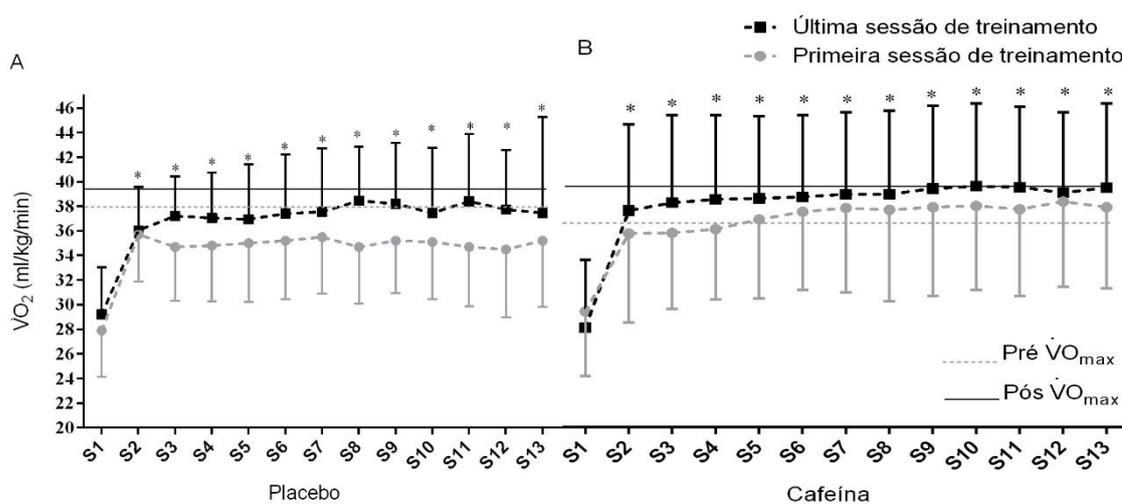


Figura 6: Consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) em função do *sprint* (S1-13, *sprint* 1 ao 13) durante a primeira e última sessão de treinamento para os grupos placebo (Painel A) e cafeína (Painel B). *Diferenças significativas entre a primeira e última sessão de treinamento, $p < 0,05$. O efeito do *sprint* ($p < 0,05$) foi ocultado para melhor visualização. As linhas horizontais representam os valores máximos encontrados durante o teste incremental pré- e pós-treinamento. Os dados são apresentados em média \pm desvio padrão, $n = 10$ por grupo. S1-13, *sprint* 1 ao 13.

A figura 7 ilustra a Fc média encontrada para cada *sprint* durante a primeira e última sessão de treinamento. Não houve efeito do treinamento ou tratamento para a Fc identificada durante o TIS ($p > 0,05$). No entanto, houve um aumento significativo da Fc do 1° para o 4° *sprint* ($p < 0,05$), que permaneceu estável até o 12° *sprint* ($p > 0,05$), e depois sofreu um pequeno aumento no 13° *sprint* ($F_{(1,216)} = 88,0$, $p < 0,0001$, Figura 7A e B). Não foram encontradas diferenças significativas para a Fc entre os grupos PLA e CAF ($p > 0,05$).

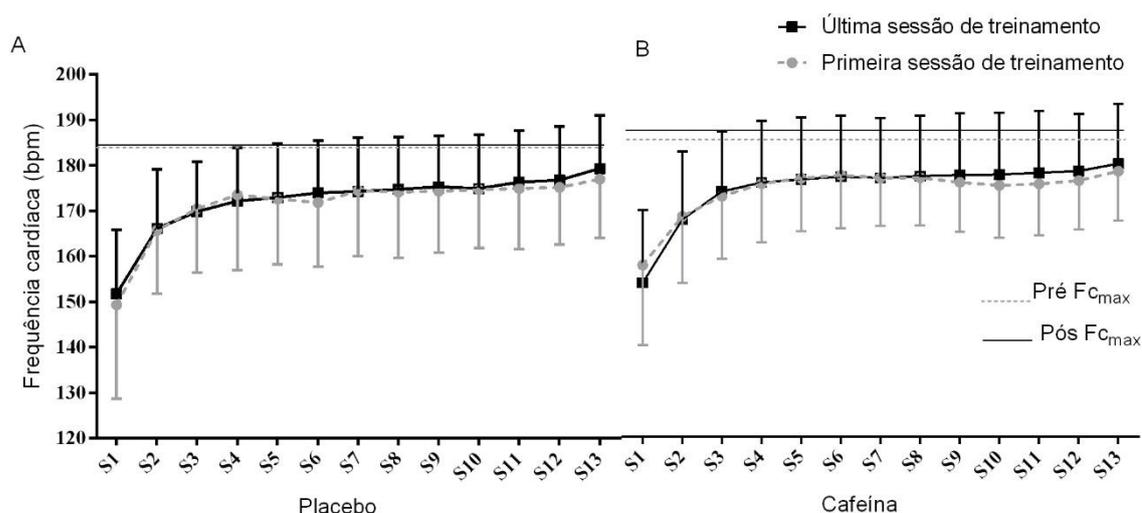


Figura 7: Frequência cardíaca (Fc) em função do *sprint* (S1-13, *sprint* 1 ao 13) durante a primeira e última sessão de treinamento para os grupos placebo (Painel A) e cafeína (painel B). Não foram encontradas diferenças significativas entre a primeira e última sessão de treinamento, $p > 0,05$. O efeito do *sprint* ($p < 0,05$) foi ocultado para melhor visualização. As linhas horizontais representam os valores máximos encontrados durante o teste incremental pré- e pós-treino. Os dados são apresentados em média \pm desvio padrão, $n = 10$ por grupo. S1-13, *sprint* 1 ao 13.

A figura 8 ilustra as concentrações de lactato sanguíneo em repouso e de pico após o exercício durante a primeira e última sessão de treinamento. A concentração plasmática de lactato aumentou mais em relação ao repouso na última sessão quando comparada com a primeira sessão de treinamento (Interação entre tempo e sessão de treinamento $F(1,17) = 7,3$, $p = 0,02$, Figura 8A e B). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos PLA e CAF ($p > 0,05$).

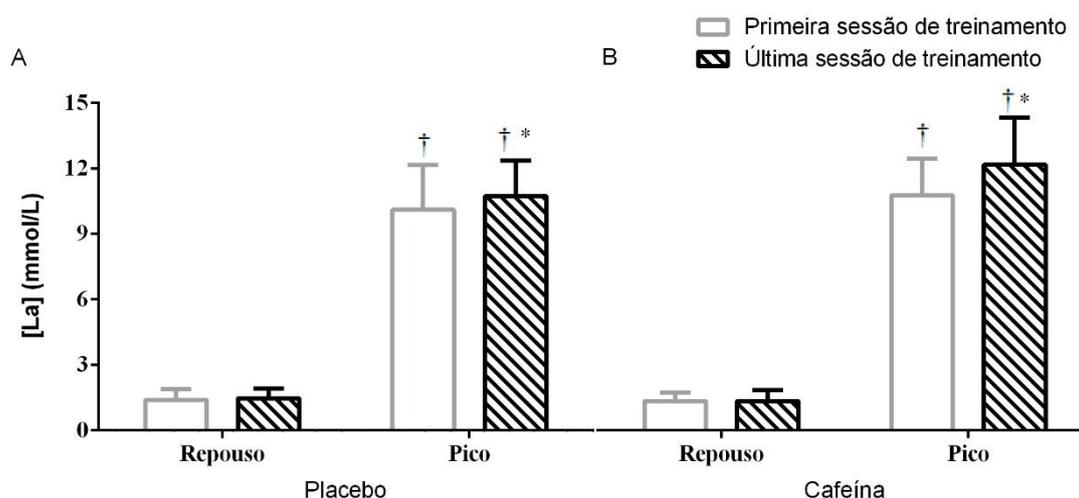


Figura 8: Lactato de repouso e de pico identificado durante a primeira e última sessão de treinamento para o grupo placebo (Painel A) e cafeína (Painel B). *Significativamente maior na última sessão de treinamento, $p < 0,05$. †Significativamente diferente do repouso, $p < 0,05$. Os dados são apresentados em média \pm desvio padrão ($n = 10$ por grupo).

Não houve diferença estatística entre a PM e a Fc identificada em cada intervalo de recuperação durante a primeira e última sessão de treinamento ($p > 0,05$). Do mesmo modo, não foi encontrado efeito da ingestão de cafeína sobre a PM e Fc identificada em cada intervalo de recuperação durante a primeira e última sessão de treinamento ($p > 0,05$). No entanto, houve um aumento no $\dot{V}O_2$ encontrado para os intervalos de 15s durante a última sessão em comparação com a primeira sessão de treinamento ($p < 0,05$) que foi similar ($p > 0,05$) entre os grupos PLA (primeira sessão $34,9 \pm 4,2$, última sessão de treinamento $37,0 \pm 4,2$ ml/kg/min.) e CAF (primeira sessão $35,3 \pm 6,2$, última sessão de treinamento $37,1 \pm 5,6$ ml/kg/min.).

6.4 Resposta citocínica durante a primeira e última sessão de treinamento.

Na figura 9 são apresentadas as concentrações plasmáticas de IL-6, que aumentaram imediatamente após o exercício, seguido por um segundo aumento 45 minutos após o exercício, retornando aos níveis basais 24h horas após o exercício e permanecendo estáveis até 48h (Principal efeito do tempo, $F_{(4,44)} = 22,8$, $p = 0,001$, Figura 9A e B). Não houve efeito do treinamento ou da ingestão de cafeína sobre as concentrações plasmáticas de IL-6 ($p > 0,05$).

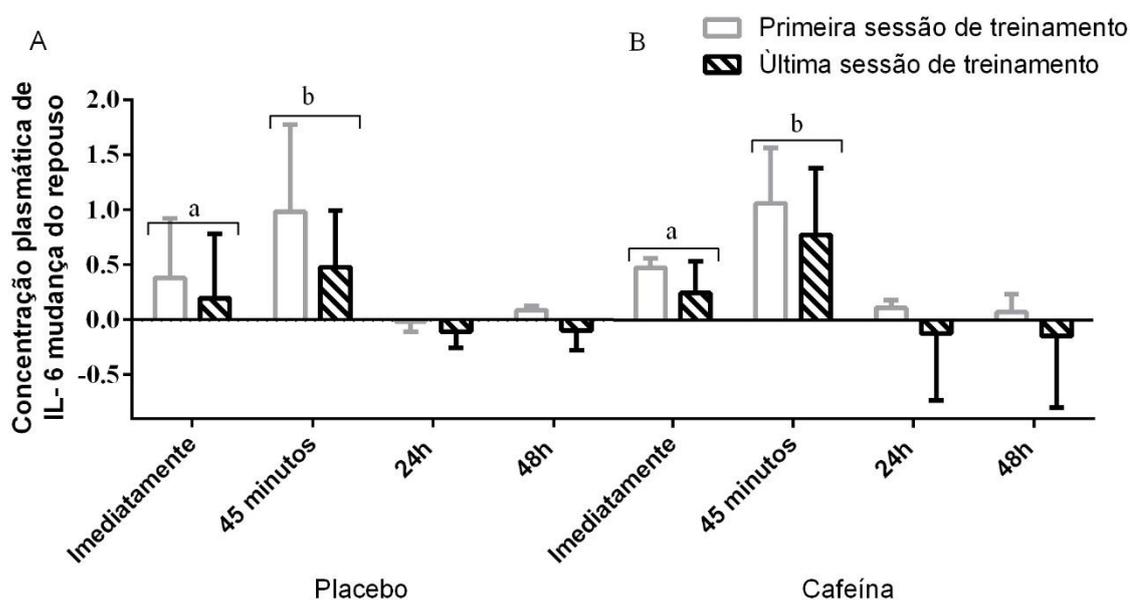


Figura 9: Concentração plasmática de interleucina-6 imediatamente, 45 minutos, 24 e 48h após a primeira e última sessão de treinamento para o grupo placebo (Painel A) e cafeína (Painel B). ^aSignificativamente diferente do repouso, 24 e 48h após o exercício, $p < 0,05$. ^bSignificativamente diferente do repouso, imediatamente, 24 e 48h após o exercício, $p < 0,05$. Os dados são apresentados em mediana e distância interquartil e são mostrados como proporção de mudança referente aos valores de repouso ($n = 6$ para o grupo placebo e $n = 7$ para o grupo cafeína).

Na figura 10 são apresentadas as concentrações plasmáticas de IL-10, que aumentaram 45 minutos após o exercício, mas retornaram aos níveis basais 24h após o exercício (Principal efeito do tempo, $F_{(4,44)} = 11,5$, $p = 0,001$, Figura 10A e B). Não houve efeito do treinamento ou da ingestão de cafeína sobre as concentrações plasmáticas de IL-10 ($p > 0,05$).

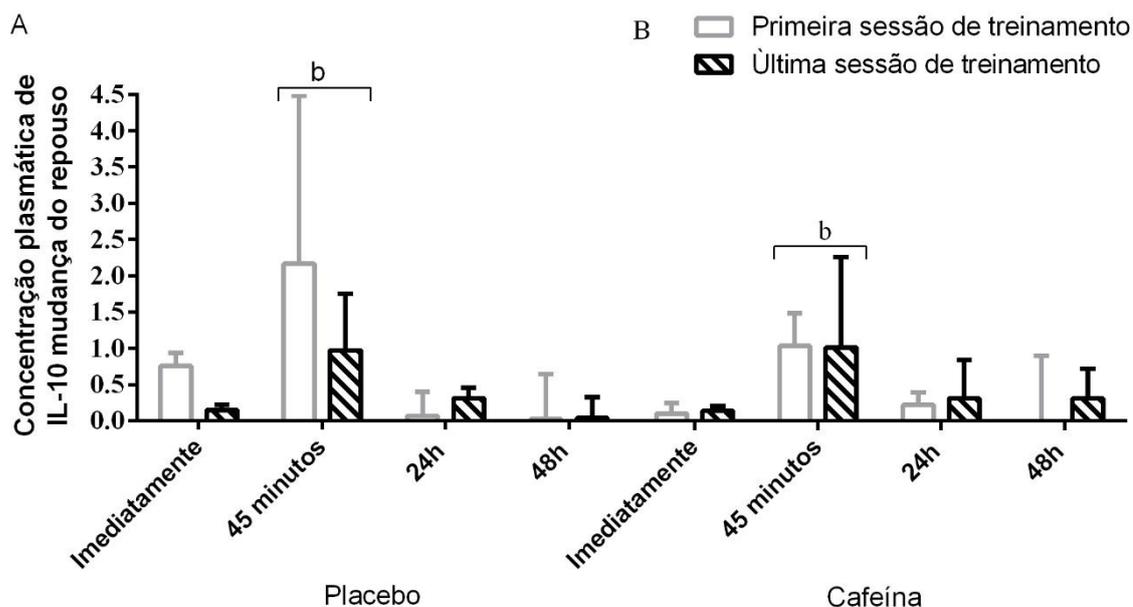


Figura 10: Concentração plasmática de interleucina-10 imediatamente, 45 minutos, 24 e 48h após a primeira e última sessão de treinamento para o grupo placebo (Painel A) e cafeína (Painel B). ^bSignificativamente diferente do repouso, imediatamente, 24 e 48h após o exercício, $p < 0,05$. Os dados são apresentados em mediana e distância interquartil e são mostrados como proporção de mudança referente aos valores de repouso ($n = 6$ para o grupo placebo e $n = 7$ para o grupo cafeína).

Na figura 11 são apresentadas as concentrações plasmáticas de TNF- α , que aumentaram imediatamente após o exercício, e diminuíram abaixo dos níveis basais 48h horas após o exercício (Principal efeito do tempo, $F_{(4,52)} = 13,7$, $p < 0,001$, Figura 9A e B). Não houve efeito do treinamento ou da ingestão de cafeína sobre as concentrações plasmáticas de TNF- α ($p > 0,05$).

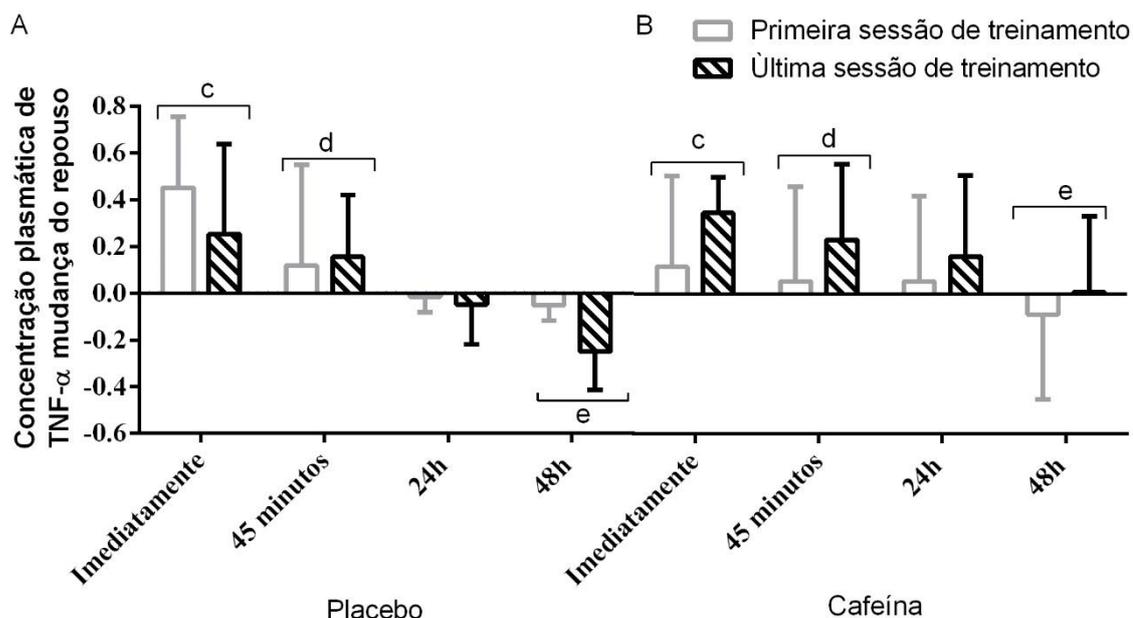


Figura 11: Concentração plasmática do fator de necrose tumoral-alfa imediatamente e 45 minutos, 24 e 48h após a primeira e última sessão de treinamento para o grupo placebo (Painel A) e cafeína (Painel B). ^c Significativamente diferente do repouso, 45 minutos, 24 e 48h após o exercício, $p < 0,05$. ^d Significativamente diferente de imediatamente e 48h após o exercício, $p < 0,05$. ^e Significativamente diferente do repouso, imediatamente, 45 minutos, 24 e 48h após o exercício, $p < 0,05$. Os dados são apresentados em mediana e distância interquartil e são mostrados como proporção de mudança referente aos valores de repouso ($n = 6$ para o grupo placebo e $n = 7$ para o grupo cafeína).

Na figura 12 é apresentada a razão da concentração plasmática de IL-6/IL-10, que permaneceu inalterada ($p > 0,05$) do repouso até 48h após a primeira sessão de treinamento, mas atingiu valores abaixo dos basais 24 e 48h após a última sessão de treinamento (Interação entre sessão de treinamento e tempo, $F_{(4,44)} = 2,8$, $p = 0,04$, Figura 12A e B). A razão da concentração plasmática de IL-6/IL-10 24 e 48h após a última sessão de treinamento também foi menor que em todos os momentos da primeira sessão de treinamento ($p < 0,05$), mas sem diferenças entre PLA e CAF ($p > 0,05$).

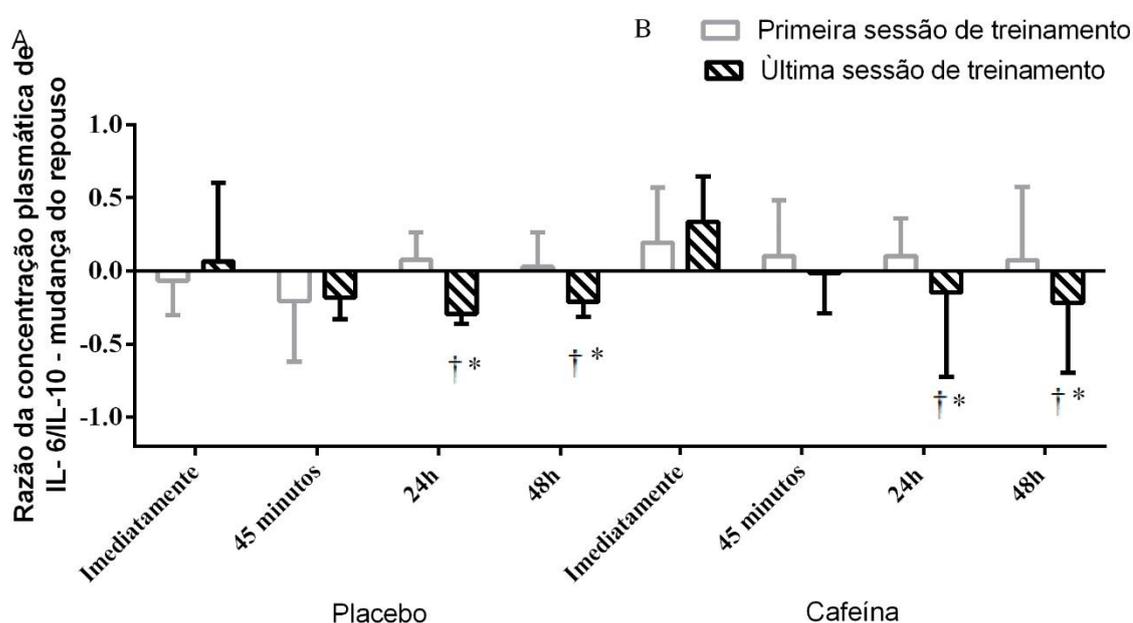


Figura 12: Razão plasmática IL-6/IL-10 imediatamente, 45 minutos, 24 e 48h após a primeira e última sessões de treinamento para os grupos placebo (Painel A) e cafeína (Painel B). † Diferença significativa para o repouso, imediatamente, 45 minutos na última sessão de treinamento, $p < 0,05$. *Diferença significativa para os valores de repouso, imediatamente, 45 minutos, 24 e 48 h encontrados na primeira sessão de treinamento, $p < 0,05$. Os dados são apresentados em mediana e distância interquartil e são mostrados como proporção de mudança referente aos valores de repouso ($n = 6$ para o grupo placebo e $n = 7$ para o grupo cafeína).

6.5 Efeito do treinamento sobre a composição corporal e aptidão aeróbia

Na figura 13 são apresentados os valores encontrados para o $\dot{V}O_{2max}$ pré- e pós-treinamento. Seis sessões de TIS aumentou o $\dot{V}O_{2max}$ em ~7% (Principal efeito do treinamento, $F_{(1,18)} = 5,9$, $p < 0,05$, Figure 13). Não foram encontradas diferenças estatísticas para o $\dot{V}O_{2max}$ entre os grupos PLA e CAF, $p > 0,05$.

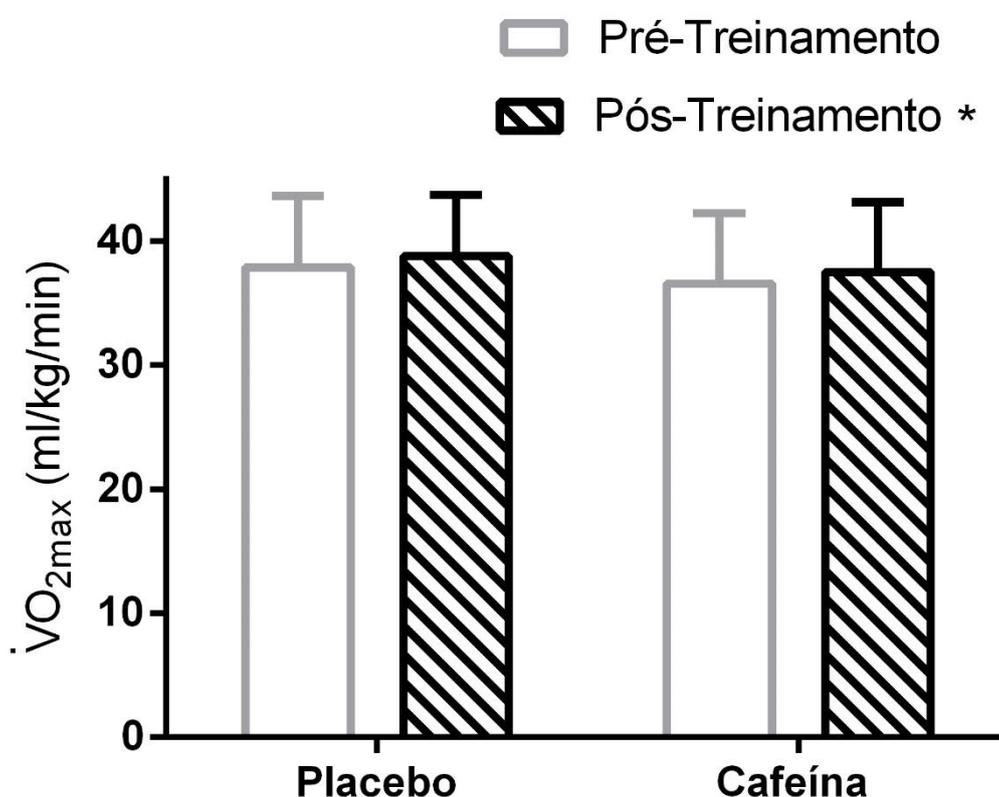


Figura 13: Consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_{2max}$) antes e após seis sessões de treinamento intervalado de *sprint*. Painel esquerdo grupo placebo; Painel direito grupo cafeína. *Diferença significativa entre pré- e pós-treinamento, $p < 0.05$. Os dados são apresentados em média \pm desvio padrão ($n = 10$ por grupo).

Na figura 14 são apresentados os valores encontrados para a \dot{W}_{max} pré- e pós-treinamento. Seis sessões de TIS aumentou a \dot{W}_{max} em ~ 6% (Principal efeito do treinamento, $F_{(1,18)} = 9,9$, $p < 0,05$, Figura 14). Não foram encontradas diferenças estatísticas para a \dot{W}_{max} , entre os grupos PLA e CAF, $p > 0,05$.

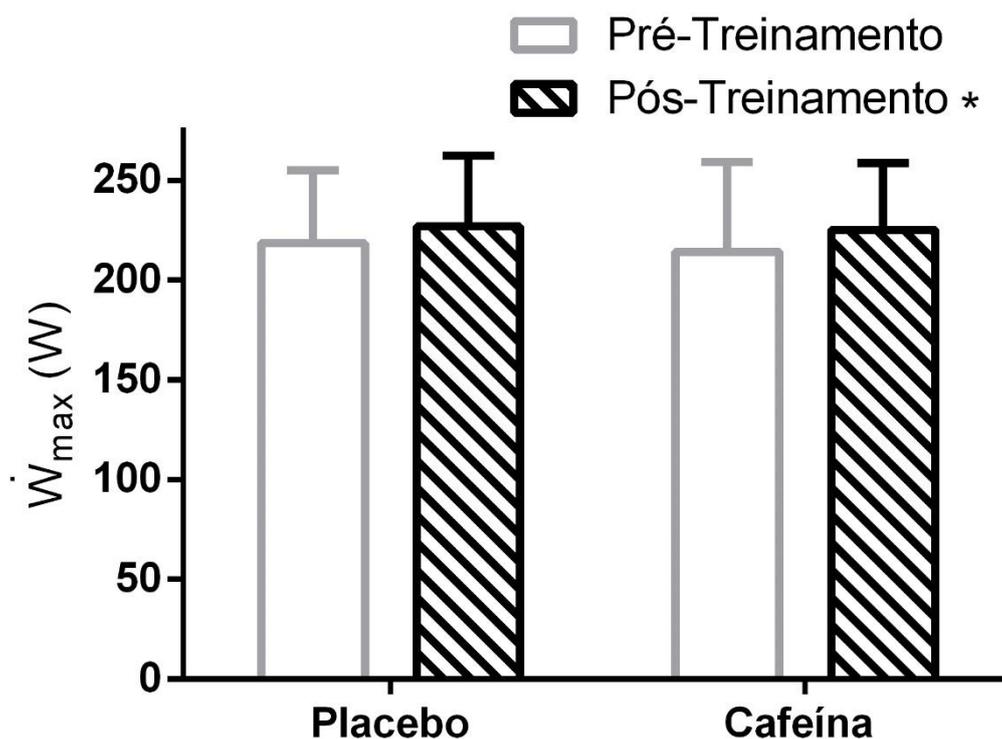


Figura 14: Potência aeróbia máxima (\dot{W}_{max}) antes e após seis sessões de treinamento intervalado de *sprint*. Painel esquerdo grupo placebo; Painel direito grupo cafeína. *Diferença significativa entre pré- e pós-treinamento, $p < 0.05$. Os dados são apresentados em média \pm desvio padrão ($n = 10$ por grupo).

Na figura 15 são apresentados os valores encontrados para a gordura corporal pré- e pós-treinamento. A gordura corporal foi reduzida após o treinamento para o grupo CAF, mas não para o grupo PLA (Interação entre grupo e treinamento, $F_{(1,18)} = 6,89$, $p < 0,05$, Figura 15).

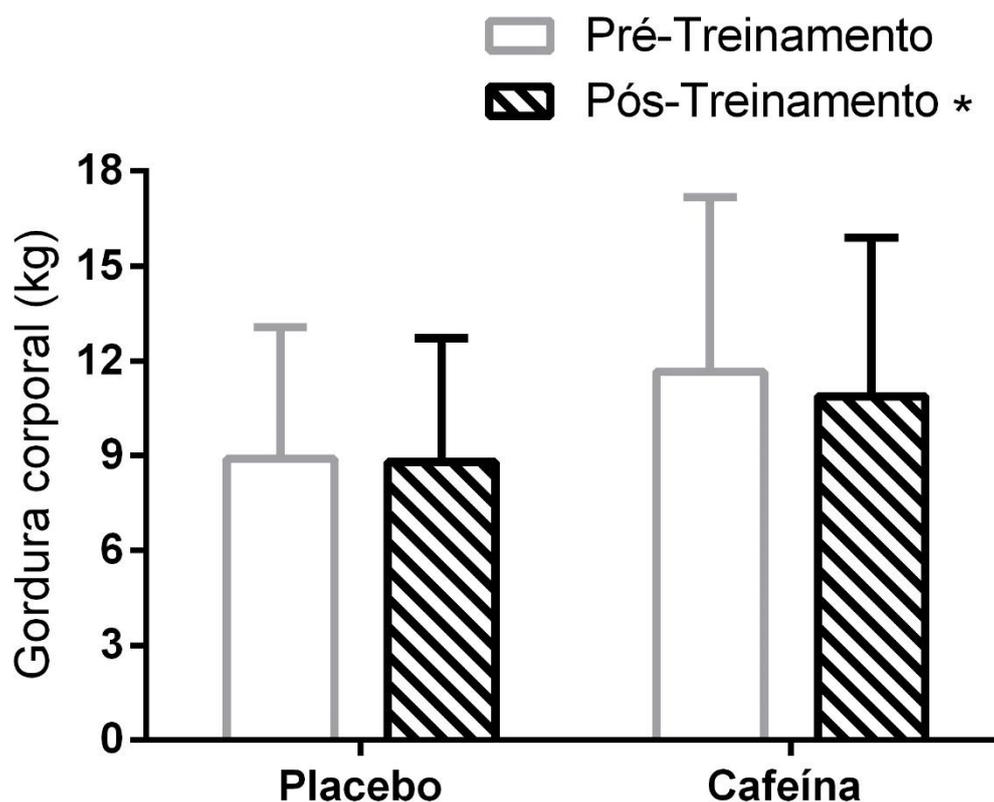


Figura 15: Gordura corporal antes e após seis sessões de treinamento intervalado de *sprint*. Painel esquerdo grupo placebo; Painel direito grupo cafeína. *Diferença significativa entre pré- e pós-treinamento, $p < 0.05$. Os dados são apresentados em média \pm desvio padrão ($n = 10$ por grupo).

Na Tabela 3 são apresentados os dados para a massa corporal, o LTG e o PCR. Não foram encontrados efeitos do treinamento para a massa corporal, o LTG e o PCR ($F_{(1,18)} < 3.6$, $p > 0.05$, Tabela 3).

Tabela 3: Composição corporal e parâmetros fisiológicos identificados durante o teste incremental pré- e pós-treinamento.

	Placebo ($n = 10$)		Cafeína ($n = 10$)	
	Pré-treinamento	Pós-treinamento	Pré-treinamento	Pós-treinamento
Massa corporal (kg)	73.2 ± 10.2	73.4 ± 10.7	78.3 ± 8.9	78.3 ± 9.1
LTG (mL/kg/min)	26.0 ± 3.7	24.0 ± 3.0	24.5 ± 3.6	23.0 ± 3.3
LTG (bpm)	140 ± 12	144 ± 19	147 ± 16	145 ± 18
LTG (W)	123 ± 32	127 ± 20	125 ± 29	120 ± 20
PCR (mL/kg/min)	31.0 ± 4.7	32.4 ± 2.4	30.3 ± 3.3	29.9 ± 3.9
PCR (bpm)	162 ± 15	166 ± 16	163 ± 13	168 ± 17
PCR (W)	171 ± 32	180 ± 32	161 ± 34	169 ± 35
$F_{C_{max}}$ (bpm)	184 ± 12	184 ± 13	186 ± 150	188 ± 15

LTG, limiar de trocas gasosas, PCR, ponto de compensação respiratória, $F_{C_{max}}$, frequência cardíaca máxima. Os dados estão apresentados em média ± desvio padrão. Não foram encontradas diferenças significativas para qualquer variável, para todas elas, $p > 0,05$.

7 DISCUSSÃO

Nesta tese foi avaliado o efeito da ingestão de cafeína e do TIS sobre os parâmetros imuno-fisiológicos após o exercício em indivíduos fisicamente ativos submetidos a seis sessões de TIS. A resposta citocínica ao TIS não foi afetada na sexta sessão quando comparada à primeira sessão de treinamento. No entanto, foi encontrado que seis sessões de TIS diminuíram a razão de IL-6/IL-10 plasmática em repouso 24 e 48h após a última sessão de treinamento. Em contraste com a hipótese inicial, a ingestão de cafeína precedendo a sessão de treinamento não afetou as respostas imunometabólicas ao exercício, quando comparada com o TIS apenas. Os resultados desta tese sugerem que apenas seis sessões de TIS melhoraram o quadro inflamatório em repouso de indivíduos fisicamente ativos, sem efeito aditivo do uso de cafeína.

As seis sessões de TIS melhoram o $\dot{V}O_{2max}$ e a \dot{W}_{max} , bem como, aumentou a PM durante o *sprint* realizado sem suplemento e a concentração de lactato plasmático após a última sessão de treinamento, sugerindo uma melhora do componente anaeróbio. Similarmente, tem sido demonstrado que duas semanas de um programa baseado no TIS tradicional (4 a 7 x 30s sprints com 240s de recuperação) melhora tanto a aptidão aeróbia, quanto a aptidão anaeróbia (HAZELL et al., 2010; RICHARDSON et al., 2016). Tais mudanças são associadas com a alta demanda metabólica e a necessidade de aumentar a capacidade de extração de O_2 pelos músculos metabolicamente ativos durante o exercício, que levam à ajustes centrais, como aumento do débito cardíaco, e ajustes periféricos, como o aumento da densidade mitocondrial, densidade capilar e enzimas envolvidas nos processos oxidativos (MACINNIS e GIBALA, 2017) e mudanças na dependência da via glicolítica (GIBALA et al., 2006). Além disto, o prolongamento do tempo de esforço capaz de provocar valores de $\dot{V}O_2$ acima de 90% do $\dot{V}O_{2max}$ pode produzir melhores ajustes ao treinamento do que quando o exercício é realizado abaixo de 90% do $\dot{V}O_{2max}$ (RONNESTAD et al., 2015; RONNESTAD e HANSEN, 2016). Para prolongar o tempo de exercício realizado acima de 90% do $\dot{V}O_{2max}$, na presente tese, foi aplicado uma versão modificada do TIS, com mais *sprints* e menor tempo de recuperação que foi eficaz em manter o $\dot{V}O_{2max}$ a ~95% do $\dot{V}O_{2max}$ durante a maior parte da sessão de treinamento (isto é, já após o primeiro *Sprint*). Portanto, o protocolo modificado de TIS

usado na presente tese foi útil em prolongar o tempo de exercício acima de 90% do $\dot{V}O_{2max}$ e em melhorar a aptidão aeróbia com apenas 6 sessões de treinamento.

Consistente com outros estudos que avaliaram a resposta citocínica aguda ao exercício, na presente tese a concentração plasmática de IL-6 aumentou imediatamente após o exercício, e atingiu o pico 45 minutos após o exercício (ZWETSLOOT et al., 2014; HARNISH e SABO, 2016). A liberação de IL-6 pelo músculo esquelético durante a contração pode ser dependente da demanda metabólica imposta pelo exercício (Revisado em Peake et al. (2015)). Por exemplo, foi demonstrado que seis semanas de treinamento realizado em alta intensidade > 80% do $\dot{V}O_{2max}$ provoca adaptações metabólicas no músculo esquelético, que atenuam o aparecimento de IL-6 no plasma em resposta ao exercício de alta intensidade realizado na mesma intensidade absoluta pré-treinamento (CROFT et al., 2009). No entanto, na presente tese, embora tenham ocorrido adaptações tanto aeróbias como anaeróbias que foram induzidas pelo TIS, o aparecimento de IL-6 plasmática não foi afetado pelo treinamento. É interessante notar a existência de um aumento de 6% na intensidade de realização do TIS, que significa que a demanda metabólica também foi aumentada. Em acordo, alguns estudos demonstraram que o aparecimento da IL-6 plasmática não foi alterado com o treinamento de alta intensidade quando mensurada após o exercício realizado na mesma intensidade relativa pré- e pós-treinamento (FISCHER et al., 2004; ZWETSLOOT et al., 2014). Portanto, uma resposta citocínica similar induzida pelo TIS poderia ser esperada por causa da natureza *all-out* do TIS, na qual o aumento da intensidade da última sessão de treino pode ter mascarado o efeito do treinamento sobre a resposta citocínica.

Outro importante efeito da IL-6 liberada durante o exercício é induzir a liberação de IL-10 pelas células do sistema imune (STEENSBERG et al., 2003). Na presente tese, houve um aumento anterógrado da IL-10 em relação ao aparecimento de IL-6 plasmática, que encontrou o pico 45 minutos após o término do exercício. A liberação de IL-10 e seu aparecimento no plasma têm sido pensados ser um evento para prevenir uma resposta inflamatória tardia (HARNISH e SABO, 2016). A IL-10 atua para restaurar a homeostase inflamatória basal inibindo a produção de IL-6 e TNF- α pelas células do sistema imune (STEENSBERG et al., 2003; COUPER, BLOUNT e RILEY, 2008). Em acordo, foi demonstrado que o TNF- α aumentou imediatamente após o

exercício, mas não foi significativamente diferente dos níveis basais 45 minutos após o TIS quando a IL-10 atingiu o seu pico. A cinética das citocinas medidas no presente estudo sugere que uma única sessão de TIS induziu a um estímulo pró-inflamatório moderado, seguido por uma contra resposta anti-inflamatória.

Além disto, as citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF- α possuem um importante papel na regeneração tecidual atuando como quimioatraentes para monócitos para os tecidos lesionados (PEAKE et al., 2015). Deste modo, um retorno destas citocinas para os níveis basais significa que a instauração de um processo inflamatório não é mais necessária (WARREN et al., 2002; BESSA et al., 2016). O retorno das IL-6, IL-10 e TNF- α ao estado basal 24h após o término da sessão de TIS sugere que após uma única sessão de TIS a homeostase citocínica sistêmica pode ser rapidamente restaurada. A cinética de aparecimento e remoção destas citocinas está de acordo com os achados de outros estudos (ANTOSIEWICZ et al., 2013; HARNISH e SABO, 2016). Deste modo, a resposta aguda (imediatamente e 45 minutos após o exercício) e tardia (24 e 48h após o exercício) sugere que uma única sessão de TIS induz a uma moderada resposta pró-inflamatória, que é seguida por uma contra resposta anti-inflamatória possivelmente para evitar um processo inflamatório substancial.

Um interessante achado do presente estudo foi que seis sessões de TIS reduziu a razão IL-6/IL10 plasmática 24 e 48h após a última sessão de TIS. Este evento sugere que duas semanas de TIS levou uma melhora do quadro inflamatório sistêmico. Isto indica uma refinada adaptação no controle pró- e anti-inflamatório induzido pelo exercício, que levou a um ambiente mais anti-inflamatório indicado pela redução do balanço IL6/IL10. A liberação de IL-10 é importante para inibir uma resposta inflamatória exacerbada através da inibição de células T helper 1, natural killers e macrófagos (O'FARRELL et al., 1998; COUPER, BLOUNT e RILEY, 2008), que poderiam contribuir para o prolongamento do processo inflamatório similar àqueles encontrados em músculos lesionados e um estado incompleto de recuperação (SMITH, 2000; BESSA et al., 2016). Além disto, um curto período de tempo engajado em um programa de TIS também leva a uma melhora da atividade antioxidante muscular e diminuir o estresse oxidativo sistêmico (BOGDANIS et al., 2013). Portanto, os resultados do presente estudo sugerem que seis sessões de TIS promoveu a melhora do perfil de citocinas plasmáticas. Em adição, uma melhora no

balanço entre citocinas pró e anti-inflamatórias poderia beneficiar indivíduos que possuem diversas doenças crônicas degenerativas, como doenças metabólicas e cardiovasculares, e são acometidos pela inflamação sistêmica de baixo grau (GLEESON et al., 2011). Isto levanta a possibilidade do uso do TIS como uma interessante intervenção para prevenção e tratamento de doenças inflamatórias.

A presente tese incluiu uma nova abordagem experimental, em que um grupo de indivíduos fez a ingestão de cafeína antes de iniciar a sessão de treinamento. Este é o primeiro estudo combinando cafeína e TIS. A base lógica para esta abordagem é que tanto o desempenho como a resposta citocínica pode ser afetado pela ingestão de cafeína (TAULER et al., 2013; TAULER et al., 2016; ROSSI et al., 2017; WARNOCK et al., 2017), que poderia realçar as adaptações ao treinamento. No entanto, a ingestão de cafeína não afetou o desempenho nas sessões de TIS durante as seis sessões de intervenção. Pode ser questionado que a natureza do TIS leva ao uso de toda habilidade de desenvolver potência máxima sem deixar qualquer reserva adicional necessária para aumentar a potência gerada durante o TIS com ingestão de cafeína (CHENG et al., 2016). De fato, o efeito da ingestão de cafeína sobre a capacidade de realizar *sprints* com 30s de duração parece ser pequena, e este efeito é mais visível quando a duração do exercício ultrapassa 60s de duração, como demonstrado durante um teste *all-out* com duração de 3 minutos (CHENG et al., 2016; WARNOCK et al., 2017). Em adição, a resposta citocínica das IL-6, IL10 e TNF- α foram similares entre os grupos PLA e CAF e após a primeira e última sessão de treinamento. Embora alguns estudos tenha demonstrado que a ingestão de cafeína poderia aumentar o aparecimento plasmático de IL-6 e IL-10 após uma prova de ciclismo de 15km (TAULER et al., 2013; TAULER et al., 2016), a maior liberação de citocinas com a ingestão de cafeína foi associada com o melhor desempenho e estresse metabólico, como demonstrado pelo aumento dos níveis plasmático de adrenalina e lactato após o exercício (TAULER et al., 2013; TAULER et al., 2016). Além disto, embora estudos *in vitro* tenham demonstrado que a cafeína inibe a liberação de TNF- α pelas células imunes através da ativação da adenosina monofosfato cíclica (HORRIGAN, KELLY e CONNOR, 2004), este efeito não foi suportado por estudo envolvendo humanos (TAULER et al., 2016). Portanto, realizar o TIS com a ingestão cafeína parece provocar a mesma resposta metabólica que com

placebo, que por sua vez induz a um aparecimento similar de IL-6 e TNF- α no plasma e, por conseguinte, uma resposta similar da IL-10.

Embora não tenha sido o principal objetivo da presente tese, seis sessões de TIS reduziu a gordura corporal no grupo CAF, mas não no grupo PLA. Isto indica que a ingestão de cafeína combinada com TIS pode aumentar o gasto energético ou a lipólise. Como a PM e o $\dot{V}O_2$ não foram alterados com a ingestão de cafeína, talvez um potencial efeito da cafeína sobre a massa corporal pode estar associado com alterações após o exercício no gasto energético e/ou lipólise (FERNANDEZ-ELIAS et al., 2015). Tem sido demonstrado que a ingestão de cafeína aumenta o gasto energético em aproximadamente 15% até 3 h após um exercício em cicloergômetro realizado à 75% do $\dot{V}O_{2max}$ (FERNANDEZ-ELIAS et al., 2015). Um aumento no gasto energético após o exercício é responsável pela redução e manutenção da gordura corporal (FERNANDEZ-ELIAS et al., 2015). Portanto, parte da redução da gordura corporal observada na presente tese pode ser atribuída, em partes, ao maior gasto energético após o exercício, que pode ter ocorrido para o grupo que ingeriu cafeína.

Algumas limitações da presente tese devem ser apresentadas. Nesta tese foi investigado o efeito do TIS sobre a resposta citocínica plasmática antes e após seis sessões de TIS como um indicador de citocinas produzidas pelo músculo esquelético, que poderia não refletir todo o processo inflamatório ocorrido a nível muscular. No entanto, foi previamente demonstrado que as alterações nas concentrações plasmática de citocinas podem refletir parcialmente a liberação de citocinas pelos músculo metabolicamente ativos (CROFT et al., 2009). Além disto, embora os indivíduos tenha mantido o padrão de dieta alimentar durante o período de realização do estudo, não foi padronizada a ingestão de macronutrientes, o que pode afetar o gasto energético e a contribuição lipídica após o exercício, assim como o aparecimento de citocinas musculares e plasmáticas (STARKIE et al., 2000; FERREIRA et al., 2018).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TIS é um tipo de treinamento amplamente aceito para aperfeiçoamento de diversos parâmetros associados com o desempenho e a saúde. Além disto, ele tem destaque devido o curto período necessário para sua prática, o que tem chamado a atenção de diversos pesquisadores, que defendem a falta de tempo como uma barreira para a prática de atividade física. Os resultados desta tese apontam para a efetividade do TIS em promover uma resposta tardia anti-inflamatória. No entanto, em contraste com nossa hipótese inicial, a cafeína não resultou em um efeito adicional sobre a resposta anti-inflamatória induzida pelo TIS. Além disto, a ingestão de cafeína não conferiu nenhum benefício para os ajustes fisiológicos associadas com o perfil metabólico aeróbio e anaeróbio que ocorreram com apenas seis sessões de TIS. É importante lembrar, que a amostra do estudo foi composta por indivíduos aparentemente saudáveis, que não apresentavam nenhum sintoma de doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes, hipertensão e obesidade, e não apresentavam um quadro crônico de inflamação de baixa intensidade. Neste sentido, os resultados do presente estudo são promissores, uma vez que o efeito anti-inflamatório do TIS pode ser benéfico para indivíduos que apresentam um quadro crônico de inflamação de baixa intensidade. Além disto, a cafeína parece conferir um efeito adicional ao TIS para controle da composição corporal. Estes resultados direcionam para a necessidade de estudos envolvendo indivíduos obesos e a ingestão de cafeína para controle ponderal da composição corporal.

REFERÊNCIAS

Al-Khalili, L; Bouzakri, K; Glund, S; Lonqvist, F; Koistinen, HA; Krook, A. Signaling specificity of interleukin-6 action on glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. **Mol Endocrinol**. 2006; 20(12):3364-75.

Antosiewicz, J; Kaczor, JJ; Kasprowicz, K; Laskowski, R; Kujach, S; Luszczuk, M et al. Repeated "all out" interval exercise causes an increase in serum hepcidin concentration in both trained and untrained men. **Cell Immunol**. 2013; 283(1-2):12-7.

Ashton, T; Young, IS; Davison, GW; Rowlands, CC; McEneny, J; Van Blerk, C et al. Exercise-induced endotoxemia: the effect of ascorbic acid supplementation. **Free Radic Biol Med**. 2003; 35(3):284-291.

Barwell, ND; Malkova, D; Leggate, M; Gill, JM. Individual responsiveness to exercise-induced fat loss is associated with change in resting substrate utilization. **Metabolism**. 2009; 58(9):1320-8.

Bayati, M; Farzad, B; Gharakhanlou, R; Agha-Alinejad, H. A Practical Model of Low-Volume High-Intensity Interval Training Induces Performance and Metabolic Adaptations That Resemble 'All-Out' Sprint Interval Training. **J Sports Sci Med**. 2011; 10(3):571-576.

Bessa, AL; Oliveira, VN; Agostini, GG; Oliveira, RJ; Oliveira, AC; White, GE et al. Exercise Intensity and Recovery: Biomarkers of Injury, Inflammation, and Oxidative Stress. **J Strength Cond Res**. 2016; 30(2):311-19.

Billat, LV. Interval training for performance: a scientific and empirical practice. Special recommendations for middle- and long-distance running. Part I: aerobic interval training. **Sports Med**. 2001; 31(1):13-31.

Bogdanis, GC; Nevill, ME; Boobis, LH; Lakomy, HK. Contribution of phosphocreatine and aerobic metabolism to energy supply during repeated sprint exercise. **J Appl Physiol (1985)**. 1996; 80(3):876-84.

Bogdanis, GC; Nevill, ME; Lakomy, HK; Boobis, LH. Power output and muscle metabolism during and following recovery from 10 and 20 s of maximal sprint exercise in humans. **Acta Physiol Scand**. 1998; 163(3):261-72.

Bogdanis, GC; Stavrinou, P; Fatouros, IG; Philippou, A; Chatzinikolaou, A; Draganidis, D et al. Short-term high-intensity interval exercise training attenuates oxidative stress

responses and improves antioxidant status in healthy humans. **Food Chem Toxicol.** 2013; 61(171-7).

Buchheit, M; Laursen, PB. High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle. Part II: anaerobic energy, neuromuscular load and practical applications. **Sports Med.** 2013a; 43(10):927-954.

Buchheit, M; Laursen, PB. High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle: Part I: cardiopulmonary emphasis. **Sports Med.** 2013b; 43(5):313-38.

Burgomaster, KA; Howarth, KR; Phillips, SM; Rakobowchuk, M; MacDonald, MJ; McGee, SL et al. Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. **J Physiol.** 2008; 586(Pt 1):151-160.

Burgomaster, KA; Hughes, SC; Heigenhauser, GJF; Bradwell, SN; Gibala, MJ. Six sessions of sprint interval training increases muscle oxidative potential and cycle endurance capacity in humans. **J Appl Physiol (1985).** 2005; 98(6):1985-1990.

Cabral-Santos, C; Gerosa-Neto, J; Inoue, DS; Panissa, VLG; Gobbo, LA; Zagatto, AM et al. Similar Anti-Inflammatory Acute Responses from Moderate-Intensity Continuous and High-Intensity Intermittent Exercise. **J Sports Sci Med.** 2015; 14(4):849-856.

Cawthorn, WP; Sethi, JK. TNF-alpha and adipocyte biology. **FEBS Lett.** 2008; 582(1):117-31.

Cheng, C-F; Hsu, W-C; Kuo, Y-H; Shih, M-T; Lee, C-L. Caffeine ingestion improves power output decrement during 3-min all-out exercise. **Eur J Appl Physiol.** 2016; 116(9):1693-1702.

Christensen, EH; Hedman, R; Saltin, B. Intermittent and continuous running. (A further contribution to the physiology of intermittent work.). **Acta Physiol Scand.** 1960; 50(269-86).

Close, GL; Hamilton, DL; Philp, A; Burke, LM; Morton, JP. New strategies in sport nutrition to increase exercise performance. **Free Radic Biol Med.** 2016; 98(144-158).

Couper, KN; Blount, DG; Riley, EM. IL-10: The Master Regulator of Immunity to Infection. **J Immunol.** 2008; 180(9):5771-5777.

Creer, AR; Ricard, MD; Conlee, RK; Hoyt, GL; Parcell, AC. Neural, metabolic, and performance adaptations to four weeks of high intensity sprint-interval training in trained cyclists. **Int J Sports Med**. 2004; 25(2):92-8.

Croft, L; Bartlett, JD; MacLaren, DP; Reilly, T; Evans, L; Matthey, DL et al. High-intensity interval training attenuates the exercise-induced increase in plasma IL-6 in response to acute exercise. **Appl Physiol Nutr Metab**. 2009; 34(6):1098-107.

Dagvadorj, J; Naiki, Y; Tumurkhuu, G; Hassan, F; Islam, S; Koide, N et al. Interleukin-10 inhibits tumor necrosis factor-alpha production in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells through reduced MyD88 expression. **Innate Immun**. 2008; 14(2):109-15.

Davis, JK; Green, JM. Caffeine and anaerobic performance: ergogenic value and mechanisms of action. **Sports Med**. 2009; 39(10):813-32.

Davison, R; Corbett, J; Ansley, L. Influence of temperature and protocol on the calibration of the Computrainer electromagnetically-braked cycling ergometer. **International SportMed Journal**. 2009; 10(2):

Dickensheets, HL; Freeman, SL; Smith, MF; Donnelly, RP. Interleukin-10 upregulates tumor necrosis factor receptor type-II (p75) gene expression in endotoxin-stimulated human monocytes. **Blood**. 1997; 90(10):4162-71.

Drenth, JP; Van Uum, SH; Van Deuren, M; Pesman, GJ; Van der Ven-Jongekrijg, J; Van der Meer, JW. Endurance run increases circulating IL-6 and IL-1ra but downregulates ex vivo TNF-alpha and IL-1 beta production. **J Appl Physiol (1985)**. 1995; 79(5):1497-503.

Egawa, T; Hamada, T; Kameda, N; Karaike, K; Ma, X; Masuda, S et al. Caffeine acutely activates 5'adenosine monophosphate-activated protein kinase and increases insulin-independent glucose transport in rat skeletal muscles. **Metabolism**. 2009; 58(11):1609-17.

Fernandez-Elias, VE; Del Coso, J; Hamouti, N; Ortega, JF; Munoz, G; Munoz-Guerra, J et al. Ingestion of a moderately high caffeine dose before exercise increases postexercise energy expenditure. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**. 2015; 25(1):46-53.

Ferreira, GA; Felipe, LC; Silva, RLS; Bertuzzi, R; De Oliveira, FR; Pires, FO et al. Effect of pre-exercise carbohydrate availability on fat oxidation and energy expenditure

after a high-intensity exercise. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. 2018; 51(

Fischer, CP; Plomgaard, P; Hansen, AK; Pilegaard, H; Saltin, B; Pedersen, BK. Endurance training reduces the contraction-induced interleukin-6 mRNA expression in human skeletal muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 2004; 287(6):E1189-94.

Gaitanos, GC; Williams, C; Boobis, LH; Brooks, S. Human muscle metabolism during intermittent maximal exercise. **J Appl Physiol (1985)**. 1993; 75(2):712-9.

Gerosa-Neto, J; Antunes, BMM; Campos, EZ; Rodrigues, J; Ferrari, GD; Rosa Neto, JC et al. Impact of long-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training on subclinical inflammation in overweight/obese adults. **J Exerc Rehabil**. 2016; 12(6):575-580.

Gibala, MJ; Little, JP; van Essen, M; Wilkin, GP; Burgomaster, KA; Safdar, A et al. Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. **J Physiol**. 2006; 575(Pt 3):901-911.

Gibala, MJ; McGee, SL; Garnham, AP; Howlett, KF; Snow, RJ; Hargreaves, M. Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1alpha in human skeletal muscle. **J Appl Physiol (1985)**. 2009; 106(3):929-34.

Gleeson, M; Bishop, NC; Stensel, DJ; Lindley, MR; Mastana, SS; Nimmo, MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nat Rev Immunol**. 2011; 11(9):607-15.

Harmer, AR; McKenna, MJ; Sutton, JR; Snow, RJ; Ruell, PA; Booth, J et al. Skeletal muscle metabolic and ionic adaptations during intense exercise following sprint training in humans. **J Appl Physiol (1985)**. 2000; 89(5):1793-803.

Harnish, CR; Sabo, RT. Comparison of Two Different Sprint Interval Training Work-to-Rest Ratios on Acute Inflammatory Responses. **Sports Med Open**. 2016; 2(20):

Hazell, TJ; Macpherson, RE; Gravelle, BM; Lemon, PW. 10 or 30-s sprint interval training bouts enhance both aerobic and anaerobic performance. **Eur J Appl Physiol**. 2010; 110(1):153-60.

Hazell, TJ; Olver, TD; Macpherson, RE; Hamilton, CD; Lemon, PW. Sprint interval exercise elicits near maximal peak VO₂ during repeated bouts with a rapid recovery within 2 minutes. **J Sports Med Phys Fitness**. 2014; 54(6):750-6.

Horrigan, LA; Kelly, JP; Connor, TJ. Caffeine suppresses TNF-alpha production via activation of the cyclic AMP/protein kinase A pathway. **Int Immunopharmacol**. 2004; 4(10-11):1409-17.

Islam, H; Townsend, LK; Hazell, TJ. Modified sprint interval training protocols. Part I. Physiological responses. **Appl Physiol Nutr Metab**. 2017; 42(4):339-346.

Jackson, AS; Pollock, ML. Generalized equations for predicting body density of men. **Br J Nutr**. 1978; 40(3):497-504.

Kaspar, F; Jelinek, HF; Perkins, S; Al-Aubaidy, HA; deJong, B; Butkowski, E. Acute-Phase Inflammatory Response to Single-Bout HIIT and Endurance Training: A Comparative Study. **Mediators Inflamm**. 2016;

Lane, SC; Areta, JL; Bird, SR; Coffey, VG; Burke, LM; Desbrow, B et al. Caffeine ingestion and cycling power output in a low or normal muscle glycogen state. **Med Sci Sports Exerc**. 2013; 45(8):1577-84.

Laursen, PB. Training for intense exercise performance: high-intensity or high-volume training? **Scand J Med Sci Sports**. 2010; 20 (Suppl 2):1-10.

Lee, B-A; Oh, D-J. The effects of long-term aerobic exercise on cardiac structure, stroke volume of the left ventricle, and cardiac output. **J Exerc Rehabil**. . 2016; 12(1):37-41.

Lee, CL; Cheng, CF; Lin, JC; Huang, HW. Caffeine's effect on intermittent sprint cycling performance with different rest intervals. **Eur J Appl Physiol**. 2012; 112(6):2107-16.

Lloyd Jones, MC; Morris, MG; Jakeman, JR. Impact of time and work:rest ratio matched sprint interval training programmes on performance: A randomised controlled trial. **J Sci Med Sport**. 2017; 4.

MacInnis, MJ; Gibala, MJ. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. **J Physiol**. 2017; 595(9):2915-2930.

Meyer, T; Lucia, A; Earnest, CP; Kindermann, W. A conceptual framework for performance diagnosis and training prescription from submaximal gas exchange parameters--theory and application. **Int J Sports Med**. 2005; 26 Suppl 1(Suppl 1):S38-48.

O'Farrell, AM; Liu, Y; Moore, KW; Mui, AL. IL-10 inhibits macrophage activation and proliferation by distinct signaling mechanisms: evidence for Stat3-dependent and -independent pathways. **The EMBO Journal**. 1998; 17(4):1006-1018.

Ostrowski, K; Rohde, T; Zacho, M; Asp, S; Pedersen, BK. Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. **J Physiol**. 1998; 508(Pt 3):949-953.

Peake, JM; Della Gatta, P; Suzuki, K; Nieman, DC. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. **Exerc Immunol Rev**. 2015; 21(8-25).

Peake, JM; Neubauer, O; Walsh, NP; Simpson, RJ. Recovery of the immune system after exercise. **J Appl Physiol (1985)**. 2016; 162(3):325-32.

Pedersen, BK. Exercise and cytokines. **Immunology and cell biology**. 2000; 78(5):532-535.

Pedersen, BK. The disease of physical inactivity--and the role of myokines in muscle--fat cross talk. **J Physiol**. 2009; 587(Pt 23):5559-68.

Petersen, AM; Pedersen, BK. The anti-inflammatory effect of exercise. **J Appl Physiol (1985)**. 2005; 98(4):1154-62.

Richardson, AJ; Relf, RL; Saunders, A; Gibson, OR. Similar Inflammatory Responses following Sprint Interval Training Performed in Hypoxia and Normoxia. **Front Physiol**. 2016; 7(Sem n° de páginas).

Rønnestad, BR; Hansen, J. Optimizing Interval Training at Power Output Associated With Peak Oxygen Uptake in Well-Trained Cyclists. **J Strength Cond Res**. 2016; 30(4):999-1006.

Rønnestad, BR; Hansen, J; Vegge, G; Tonnessen, E; Slettalokken, G. Short intervals induce superior training adaptations compared with long intervals in cyclists - an effort-matched approach. **Scand J Med Sci Sports**. 2015; 25(2):143-51.

Rossi, FE; Panissa, VLG; Monteiro, PA; Gerosa-Neto, J; Caperuto, EC; Cholewa, JM et al. Caffeine supplementation affects the immunometabolic response to concurrent training. **J Exerc Rehabil.** 2017; 13(2):179-184.

Siri, WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961. **Nutrition.** 1993; 9(5):480-91; discussion 480, 492.

Skelly, LE; Gillen, JB; MacInnis, MJ; Martin, BJ; Safdar, A; Akhtar, M et al. Effect of sex on the acute skeletal muscle response to sprint interval exercise. **Exp Physiol.** 2017; 102(3):354-365.

Smith, LL. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? **Med Sci Sports Exerc.** 2000; 32(2):317-31.

Stadheim, HK; Kvamme, B; Olsen, R; Drevon, CA; Ivy, JL; Jensen, J. Caffeine increases performance in cross-country double-poling time trial exercise. **Med Sci Sports Exerc.** 2013; 45(11):2175-83.

Starkie, R; Ostrowski, SR; Jauffred, S; Febbraio, M; Pedersen, BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. **FASEB J.** 2003; 17(8):884-6.

Starkie, RL; Angus, DJ; Rolland, J; Hargreaves, M; Febbraio, MA. Effect of prolonged, submaximal exercise and carbohydrate ingestion on monocyte intracellular cytokine production in humans. **J Physiol.** 2000; 528(Pt 3):647-55.

Steensberg, A; Fischer, CP; Keller, C; Moller, K; Pedersen, BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 2003; 285(2):E433-37.

Steensberg, A; Keller, C; Starkie, RL; Osada, T; Febbraio, MA; Pedersen, BK. IL-6 and TNF-alpha expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 2002; 283(6):E1272-78.

Stensvold, D; Slordahl, SA; Wisloff, U. Effect of exercise training on inflammation status among people with metabolic syndrome. **Metab Syndr Relat Disord.** 2012; 10(4):267-72.

Tabata, I; Nishimura, K; Kouzaki, M; Hirai, Y; Ogita, F; Miyachi, M et al. Effects of moderate-intensity endurance and high-intensity intermittent training on anaerobic capacity and VO₂max. **Med Sci Sports Exerc.** 1996; 28(10):1327-30.

Tallis, J; Duncan, MJ; James, RS. What can isolated skeletal muscle experiments tell us about the effects of caffeine on exercise performance? **British Journal of Pharmacology.** 2015; 172(15):3703-3713.

Tauler, P; Martinez, S; Martinez, P; Lozano, L; Moreno, C; Aguilo, A. Effects of Caffeine Supplementation on Plasma and Blood Mononuclear Cell Interleukin-10 Levels After Exercise. **Int J Sport Nutr Exerc Metab.** 2016; 26(1):8-16.

Tauler, P; Martinez, S; Moreno, C; Monjo, M; Martinez, P; Aguilo, A. Effects of caffeine on the inflammatory response induced by a 15-km run competition. **Med Sci Sports Exerc.** 2013; 45(7):1269-76.

Tidball, JG; Villalta, SA. Regulatory interactions between muscle and the immune system during muscle regeneration. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** 2010; 298(5):R1173-R1187.

Tsuda, S; Egawa, T; Kitani, K; Oshima, R; Ma, X; Hayashi, T. Caffeine and contraction synergistically stimulate 5'-AMP-activated protein kinase and insulin-independent glucose transport in rat skeletal muscle. **Physiol Rep.** 2015; 3(10):e12592.

Von Duvillard, SP; LeMura, LM; Bacharach, DW; Di Vico, P. Determination of lactate threshold by respiratory gas exchange measures and blood lactate levels during incremental load work. **J Manipulative Physiol Ther.** 1993; 16(5):312-318.

Wadley, AJ; Chen, YW; Lip, GY; Fisher, JP; Aldred, S. Low volume-high intensity interval exercise elicits antioxidant and anti-inflammatory effects in humans. **J Sports Sci.** 2016; 34(1):1-9.

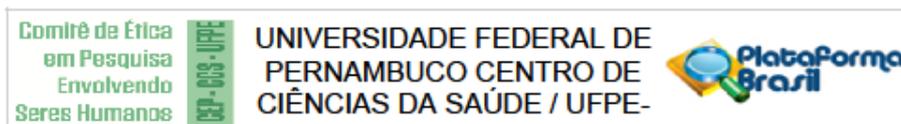
Walker, GJ; Dziubak, A; Houghton, L; Prendergast, C; Lim, L; Bishop, NC. The effect of caffeine ingestion on human neutrophil oxidative burst responses following time-trial cycling. **J Sports Sci.** 2008; 26(6):611-9.

Warnock, R; Jeffries, O; Patterson, S; Waldron, M. The Effects of Caffeine, Taurine or Caffeine-Taurine Co-Ingestion on Repeat-Sprint Cycling Performance and Physiological Responses. **Int J Sports Physiol Perform.** 2017; 1-20.

Warren, GL; Hulderman, T; Jensen, N; McKinstry, M; Mishra, M; Luster, MI et al. Physiological role of tumor necrosis factor alpha in traumatic muscle injury. **FASEB J.** 2002; 16(12):1630-2.

Zwetsloot, KA; John, CS; Lawrence, MM; Battista, RA; Shanely, RA. High-intensity interval training induces a modest systemic inflammatory response in active, young men. **J Inflamm Res.** 2014; 7(9-17).

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SUPLEMENTAÇÃO DE CAFEÍNA E RESPOSTAS ADAPTATIVAS AO TREINAMENTO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE: Efeitos sobre biomarcadores de dano muscular, inflamação e desempenho

Pesquisador: Guilherme Assunção Ferreira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 43911315.4.0000.5208

Instituição Proponente: Centro Acadêmico de Vitória de Santo Antão

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.060.638

Data da Relatoria: 28/05/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de tese de Guilherme Assunção Ferreira, sob a orientação do Prof^o Adriano Eduardo Lima Silva, do Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco. Trata-se de estudo experimental, a ser desenvolvido no Núcleo de Educação Física e Ciências do Esporte do Centro Acadêmico de Vitória da Universidade Federal de Pernambuco, com indivíduos do gênero masculino, na faixa etária entre 20 e 45 anos. Os participantes serão submetidos a treinamento intervalado de alta intensidade (TIAI) e ingestão de cafeína ou placebo (cápsulas de celulose). Serão avaliados marcadores de dano muscular, inflamação e desempenho (fator de necrose tumoral alfa- TNF-alfa, IL-10 e IL6, CK e LDH, frequência cardíaca (FC)) e dados da composição corporal (peso, estatura, massa livre de gordura, percentual de gordura). Os dados serão analisados por meio de testes estatísticos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

Investigar o efeito da suplementação de cafeína e as respostas adaptativas ao treinamento intervalado de alta intensidade (TIAI) sobre marcadores de dano muscular, inflamação e desempenho.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2125-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

ANEXO B – Permissão da reimpressão da figura 1.

05/12/2017

RightsLink Printable License

NRC RESEARCH PRESS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Dec 05, 2017

This Agreement between Dr. Guilherme Ferreira ("You") and NRC Research Press ("NRC Research Press") consists of your license details and the terms and conditions provided by NRC Research Press and Copyright Clearance Center.

License Number	4242600642604
License date	Dec 05, 2017
Licensed Content Publisher	NRC Research Press
Licensed Content Publication	Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism
Licensed Content Title	Modified sprint interval training protocols. Part I. Physiological responses
Licensed Content Author	Hashim Islam, Logan K. Townsend, Tom J. Hazell
Licensed Content Date	Apr 1, 2017
Licensed Content Volume	42
Licensed Content Issue	4
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	Academic
Format	Electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	1
Order reference number	
Title of your thesis / dissertation	INGESTÃO DE CAFÉINA E RESPOSTAS ADAPTATIVAS AO TREINAMENTO: Efeitos sobre resposta inflamatória e desempenho
Expected completion date	Feb 2018
Estimated size(pages)	100

[Print This Page](#)