

EFEITOS DO EXERCÍCIO DE RESISTIDO SOBRE A HOMEOSTASE DA GLICOSE E ATIVAÇÃO DA mTOR EM RATOS TRATADOS POR DEXAMETASONA

João Eliakim dos Santos Araujo^{1,3}, Tatiane de Oliveira Barreto², José Evaldo R. de Menezes Filho², Marcio Roberto Viana dos Santos³, Lucindo J. Quintans-Junior³, André Sales Barreto³

RESUMO

Introdução: Os glicocorticoides (GC) são utilizados como antialérgicos e anti-inflamatórios, mas o seu uso prolongado pode causar distúrbios metabólicos, como hiperglicemia, resistência à insulina e diminuição da síntese de proteínas. No entanto, o exercício resistido (ER) tem sido uma alternativa importante na prevenção e tratamento desses distúrbios metabólicos. **Objetivo:** Investigar o efeito de uma única sessão de RE sobre a homeostase da glicose e a proteína mTOR de ratos tratados com glicocorticoide. **Materiais e métodos:** Ratos Wistar machos foram divididos aleatoriamente nos grupos controle (CO), Dexametasona Sedentário (DEX) e Dexametasona+Exercício resistido (DEX+ER). Os grupos DEX e DEX+ER receberam dexametasona durante 7 dias (2,0mg/kg/dia). O protocolo de ER baseou-se em cinco séries, de 10 repetições, com intensidade de 60% de uma repetição máxima (1RM) realizado no aparelho de agachamento. Foram aferidos o peso corporal, a glicemia, teste de tolerância à insulina (TTI) e expressão proteica da Akt-fosforilada/total, da AMPK-fosforilada/total e da mTOR-fosforilado/total. **Resultados:** A glicose apresentou-se elevada e o TTI reduzido no grupo DEX, porém uma única sessão de ER reduziu a glicose e melhorou a tolerância à insulina. Já razão da expressão proteica da Akt-fosforilada/total e da AMPK-fosforilada/total não apresentou diferença entre os grupos. No entanto, em relação a razão mTOR-fosforilada/total houve um aumento no DEX+ER comparado apenas ao grupo CO. **Conclusão:** Uma única sessão de RE, mesmo na presença de altas doses de dexametasona, melhorou a homeostase da glicose e aumentou a razão mTOR-fosforilada/total que está envolvida na síntese de proteínas no músculo esquelético.

Palavras-chave: Resistência à Insulina. Glicocorticoide. Exercício resistido.

ABSTRACT

Effects of resistance exercise on glucose homeostasis and mTOR activation in rats treated with dexametasona

Introduction: Glucocorticoids (GC) are used as antiallergic and anti-inflammatory drugs, but their prolonged use can cause metabolic disorders, such as hyperglycemia, insulin resistance and decreased protein synthesis. However, resistance exercise (RE) has been an important alternative in the prevention and treatment of these metabolic disorders. **Objective:** To investigate the effect of a single session of RE on glucose homeostasis and mTOR protein in rats treated with glucocorticoids. **Materials and methods:** Male Wistar rats were randomly divided into the control (CO), Sedentary Dexamethasone (DEX) and Dexamethasone + Resistance Exercise (DEX + RE) groups. The DEX and DEX+RE groups received dexamethasone for 7 days (2.0mg / kg / day). The RE protocol was based on five sets of 10 repetitions, with an intensity of 60% of a maximum repetition (1RM) performed on the squat machine. Body weight, blood glucose, insulin tolerance test (TTI) and protein expression of Akt-phosphorylated/total, AMPK-phosphorylated/total and mTOR-phosphorylated/total were measured. **Results:** Glucose was high and TTI reduced in the DEX group, but a single session of RE reduced glucose and improved insulin tolerance. As for the protein expression of Akt-phosphorylated/total and AMPK-phosphorylated/total, there was no difference between groups. However, in relation to the mTOR-phosphorylated/total ratio, there was an increase in DEX+ER compared only to the CO group. **Conclusion:** A single session of RE, even in the presence of high doses of dexamethasone, improved glucose homeostasis and increased the mTOR-phosphorylated / total ratio that is involved in protein synthesis in skeletal muscle.

Key words: Insulin resistance. Glucocorticoid. Resistance exercise.

INTRODUÇÃO

Os glicocorticoides (GC) tem sido utilizado para o tratamento de várias doenças devido as suas propriedades anti-inflamatória e antialérgica (Cain, Cidlowski, 2017).

Porém, quando utilizado em dose única e/ou de forma crônica pode promover diversos efeitos colaterais como alterações no metabolismo de lipídios, proteínas e carboidratos, resultando em distúrbios metabólicos como dislipidemia, hiperglicemia, hiperinsulinemia e resistência à insulina (Barel e colaboradores, 2010; Coderre e colaboradores, 2007).

Estes efeitos colaterais estão bem evidenciados tanto em ensaios clínicos quanto durante o tratamento com GC, principalmente quando o tratamento é em conjunto com estresse mental e em pacientes com a síndrome de Cushing (Wang, 2005).

Essas mudanças nas concentrações de glicose e insulina podem ser parcialmente explicadas por danos à via de sinalização da insulina nas células hepáticas e extra-hepáticas (Brown e colaboradores, 2007; Geer e colaboradores, 2014).

A insulina é considerada um hormônio que atua principalmente no músculo esquelético, tecido adiposo e fígado no que diz respeito ao controle sobre a homeostase da glicose. Isso acontece quando a insulina faz a sua ligação com o seu receptor específico de membrana ao seu receptor, onde vai promover a fosforilação em tirosina dos substratos do receptor de insulina (IRS) que, por conseguinte, ativa a fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) estimulando a ativação da proteína quinase B (Akt), promovendo assim a translocação de vesículas que contém transportadores de glicose (GLUT4) para a membrana plasmática, e por conseguinte, a captação de glicose (Pauli e colaboradores, 2009).

Além disso, a insulina também é capaz de aumentar a síntese e bloquear a degradação de proteínas impedindo a redução da massa muscular esquelética (Nicastro e colaboradores, 2012b).

No entanto, os GCs pode causar prejuízos sobre a via de sinalização da insulina, contribuindo para a elevação das concentrações de insulina e glicose sanguínea (Coderre e colaboradores, 2007; Ruzzin e colaboradores, 2005), além da redução da massa muscular (Nicastro e colaboradores, 2012b; Waddell e colaboradores, 2008).

Diante dessas alterações, o exercício resistido (ER) tem sido bastante utilizado como um tratamento não farmacológico promover alguns benéficos importantes no metabolismo da glicose, como a melhora da sensibilidade à insulina, no qual, aumenta a captação e estocagem da glicose para o interior do músculo esquelético, sendo importante para o restabelecimento da homeostase da glicose (Holten e colaboradores, 2004; Krisan e colaboradores, 2004; Yaspelkis e colaboradores, 2002; Yaspelkis, 2006).

Além disso, o ER é capaz de atenuar a via de sinalização da atrofia muscular em condições catabólicas, como no desuso da musculatura esquelética, caracterizada por elevar a taxa de degradação proteica e diminuir a síntese de proteína (Nicastro e colaboradores, 2011).

Alguns estudos com diferentes protocolos de RE tem demonstrado estímulos anabólicos importantes, por meio da Akt e mammalian target of rapamycin (mTOR), causando adaptações funcionais e morfológicas importantes no músculo esquelético como, aumento da área de secção transversa da fibra muscular e conteúdo proteico, elevando a força e a potência muscular (Kimball e colaboradores, 2002; Phillips, 2009).

Apesar de o ER mostra efeitos benéficos, e que podem ser contrários aos efeitos observados com GCs, não está claro se uma única sessão de ER pode atenuar os efeitos colaterais do tratamento com GCs.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi investigar o efeito de uma única sessão de RE sobre a homeostase da glicose e a proteína mTOR de ratos tratados com glicocorticoide.

Nossa hipótese foi que uma única sessão de RE poderia aumentar a captação de glicose e melhorar a homeostase da glicose, além de estimular o aumento da mTOR, proteínas quinases que está envolvida na síntese proteínas, atenuando a atrofia muscular.

MATERIAIS E MÉTODOS**Animais**

Foram utilizados ratos da linhagem Wistar com três meses de vida e peso entre 300 e 350g provenientes do biotério Central da Universidade Federal de Sergipe.

Foram transferidos ao biotério Setorial do Laboratório de Farmacologia Cardiovascular (LAFAC/DFS/UFS).

Os animais foram mantidos em gaiolas de polietileno (cinco animais por caixa), com água e alimentação "ad libitum", e em um ciclo de claro/escuro de 12 horas e temperatura na faixa de $23 \pm 2^\circ\text{C}$ durante todo o experimento.

O protocolo experimental dessa pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da Universidade Federal de Sergipe e sobre o protocolo 75/2015, seguindo a Declaração de Helsinki e os Princípios Éticos na Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Grupo experimental

Os ratos foram pesados e distribuídos aleatoriamente em três grupos de oito animais: (1) grupo controle (CO), sedentário e que recebeu injeção diária de solução salina (2 ml/kg/dia, ip) ao longo de 7 dias; (2) Dexametasona (DEX), sedentário e que recebeu ao longo de 7 dias, injeções diárias de DEX (2 ml/kg/dia, ip, dissolvido em solução salina) e (3) Dexametasona + exercício resistido (DEX + ER), recebendo injeções diárias de DEX (2 ml/kg/dia, ip, dissolvido em solução salina) e que realizaram o exercício resistido durante emana.

Esta dosagem de dexametasona (2 mg/kg) utilizada foi baseada em um estudo publicado anteriormente (Perry e colaboradores, 2003). A dexametasona ou solução salina (como controle) foram injetados entre as 14h e 15h durante os 7 dias de tratamento.

Protocolos de exercício resistido

O ER foi realizado no aparelho de agachamento segundo modelo de Tamaki (Tamaki e colaboradores, 1992) com pequenas modificações (Mota e colaboradores, 2015).

Os animais do grupo DEX+ER após 3 dias de adaptação por 5min/dia sem carga de trabalho, para minimizar o estresse causado pela exposição dos animais ao exercício (Costa Rosa, 2004) foram exercitados através de 5 séries de 10 repetições, com intervalos de repouso de 60s, e intensidade de 60% da carga estabelecida através do teste de uma repetição máxima (1RM) realizado 48 horas

antes do teste de 1RM (American College of Sports Medicine, 2009).

Os animais do grupo CO e DEX foram submetidos aos mesmos procedimentos do protocolo do treinamento que os animais do grupo DEX+RE, mas sem a realização do movimento de extensão e flexão das patas, visto que estes permaneciam suspensos na posição de repouso.

Os parâmetros de estimulação elétrica foram realizados conforme descrito por Barauna e colaboradores, 2005.

Os animais foram estimulados a executar as séries através da aplicação de estímulos elétricos (20 V, 0.3" de duração e 3" de intervalo) utilizando eletrodos auto-adesivos da marca (ValuTrode, Modelo CF3200, Axelgaard, Fallbrook, CA, EUA), colocados na cauda e conectados a um eletroestimulador (BIOSET, Physiotonus four, Modelo 3050, Rio Claro, São Paulo).

Foram utilizados estes esses parâmetros haja vista que não induzem alterações na concentração de catecolaminas plasmáticas nem modificações na morfoarquitetura da medula adrenal, o que possibilita a aplicação de longa duração sem risco de alterações teciduais (Barauna e colaboradores., 2005).

Monitoramento do peso corporal

O peso dos animais de todos os grupos foi acompanhado diariamente, onde foi utilizado uma balança de precisão da marca (Bioprecisa, Modelo Bs 3000A), sendo que, a primeira determinação dos Grupos tratados com dexametasona (DEX e DEX+RE) foi realizada antes da primeira dose. Isso foi adotado com os animais do grupo CO.

Avaliação da sensibilidade à insulina

No oitavo dia, após a indução da resistência à insulina, foi realizado o teste de sensibilidade à insulina. Os animais dos grupos CO, DEX e DEX+ER permaneceram sob restrição alimentar durante 6 horas e foram submetidos a punção caudal. Considerada a primeira coleta de sangue que representa o tempo zero, foram utilizadas fitas reagentes (ACCU-CHEK Advantage II, Roche, São Paulo-SP, Brasil) e o glicosímetro (ACCU-CHEK Advantage II, Roche, São Paulo-SP, Brasil), de acordo com as especificações do fabricante. Após isso, os animais receberam 0,75UI/kg de insulina humana regular (Humulin

R - 100U/ml, Celiofarm) intraperitoneal, e as amostras de sangue foram coletadas através da extremidade da cauda dos animais nos tempos 30, 60 e 120 minutos para determinação da glicose.

Western Blot

As amostras de tecido do músculo esquelético plantar foram homogeneizadas em tampão RIPA e centrifugadas a 10.000g por 15 min a 4°C. O sobrenadante foi retirado e imediatamente congelado a -80°C para uso posterior.

Para a análise da expressão proteica da AMPK total, AMPK fosforilada, AKT total, AKT fosforilada, mTOR total e mTOR fosforilado, 45µg de proteína das amostras foram aplicadas nas canaletas de um gel de poli-acrilamida (10%) e posteriormente as proteínas do gel foram transferidas para uma membrana de nitrocelulose. Foi feito o bloqueio da membrana com leite em pó (5%) diluído em PBS-Tween (0,3 %) e posteriormente, a membrana foi incubada com anticorpos das proteínas de interesse - AMPK total (Milipore), AMPK fosforilada (Thr172 - Milipore), Akt total (Santa Cruz Biotechnology), Akt fosforilada (Ser473 - Santa Cruz Biotechnology), mTOR total (Cell Signaling Technology), mTOR fosforilado (Cell Signaling Technology). Em seguida, a membrana foi incubada com anticorpo secundário e logo após esse processo, a membrana foi revelada por detecção quimioluminescente (Amersham Biosciences do Brasil Ltda).

Análises dos Dados

Todos os dados foram expressos como média ± E.P.M. A diferença estatística entre os grupos foi determinada usando o teste ANOVA de uma via (One way) para comparar a AUC do teste de tolerância à insulina e a modulação da atividade e expressão das proteínas.

A de duas vias (Two way) para comparar o peso corporal, consumo alimentar, teste de tolerância à insulina (TTI), seguido do pós-teste de Bonferroni ($p < 0.05$).

Para toda as outras análises foi realizado o teste t de Student para 2 amostras pareadas ($p < 0.05$). Todas as comparações estatísticas foram feitas usando o programa estatístico GraphPad Prism versão 5.1 (GraphPad software, San Diego, CA, E.U.A.) e os valores de $p < 0.05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Modulação do peso corporal e ingestão de alimentos em animais tratados com DEXA

O peso corporal dos animais no início do estudo foi similar em ambos os grupos. No entanto, no segundo dia de tratamento o peso corporal foi reduzido significativamente no grupo tratado com dexametasona (DEX) em relação ao CO, e essa redução permaneceu até o último dia de tratamento (Figura. 1A).

Além disso, os animais do grupo DEX apresentaram uma redução no consumo de alimento do segundo até o último dia de tratamento em comparação ao grupo CO (Figura 1B).

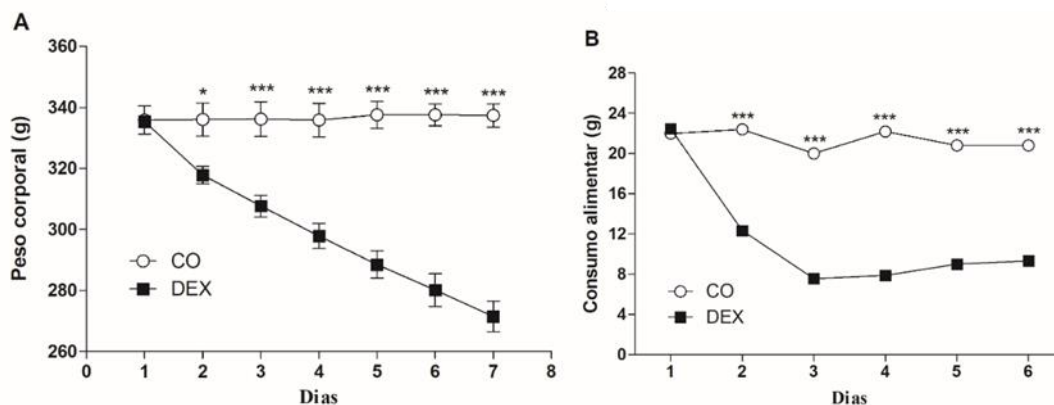


Figura 1 - (A) Dados de progressão do peso corporal; (B) Ingestão alimentar. Os valores são expressos como média ± S.E.M. Para análise dos dados, foi utilizada ANOVA one-way seguida do pós-teste de Bonferroni. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, CTR vs DEX.

Homeostase da glicose em animais tratado com DEXA após uma única sessão de RE

O tratamento com dexametasona aumentou a glicemia de jejum nos animais do grupo DEX comparado aos animais do grupo CO, no entanto, após uma única sessão de RE a glicemia de jejum foi reduzida, mostrando os efeitos agudos do exercício resistido (Figura 2A).

Além disso, no teste de sensibilidade à insulina no grupo DEX, os animais

apresentaram maior glicemia no tempo 30, 60 e 120 em relação ao grupo CO (Figura 2B; $p < 0.05$), o que representa uma menor tolerância à insulina.

Já, os animais do grupo DEX+ER apresentaram uma redução na resposta glicêmica em comparação ao grupo DEX no tempo 30, 60 e 120, o que representa uma melhora na sensibilidade à insulina (Figura 2B; $p < 0.05$).

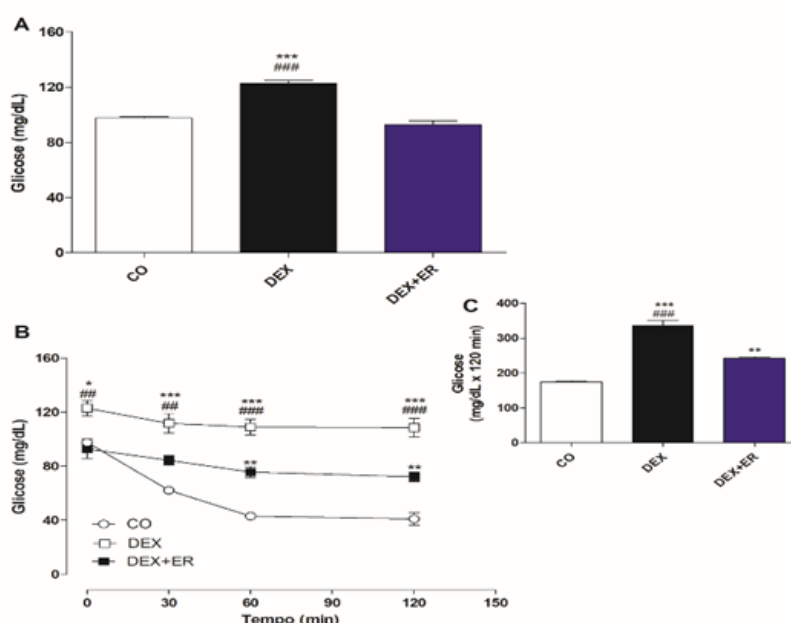


Figura 2 - (A) Glicemia em jejum; **(B)** O teste de tolerância à glicose oral, teste de tolerância à insulina (ITT) e dados da área sob a curva (AUC) para glicose ITT. Os valores são expressos como média \pm S.E.M. Para a análise dos dados, foi usada ANOVA de uma via seguida pelo pós-teste de Bonferroni para o ITT e o teste t não pareado de Student foi usado para a AUC. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, vs CTR; ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$, vs DEX + RE.

Além disso, a área sob a curva (AUC) da glicemia no teste de sensibilidade à insulina (TTI) mostrou-se superior 92% no grupo DEX em relação ao grupo CO (Figura 2C; $p < 0.05$). Quando comparamos os resultados do grupo DEX com o os obtidos com o grupo DEX+RE houve uma redução de 28% (Figura 2C).

Modulação da expressão de proteínas envolvidas em remodelação muscular após uma única sessão de RE.

Em relação a modulação de proteínas envolvidas na remodelação da musculatura esquelética. Os animais do grupo DEX+ER não apresentaram diferença significativa na razão Akt-fosforilada/total e AMPK-fosforilada/total entre os grupos CO e DEX (Figura 4B).

No entanto, em relação a razão mTOR-fosforilada/total apenas o grupo DEX+ER aumentou em relação ao grupo CO ($p < 0.05$).

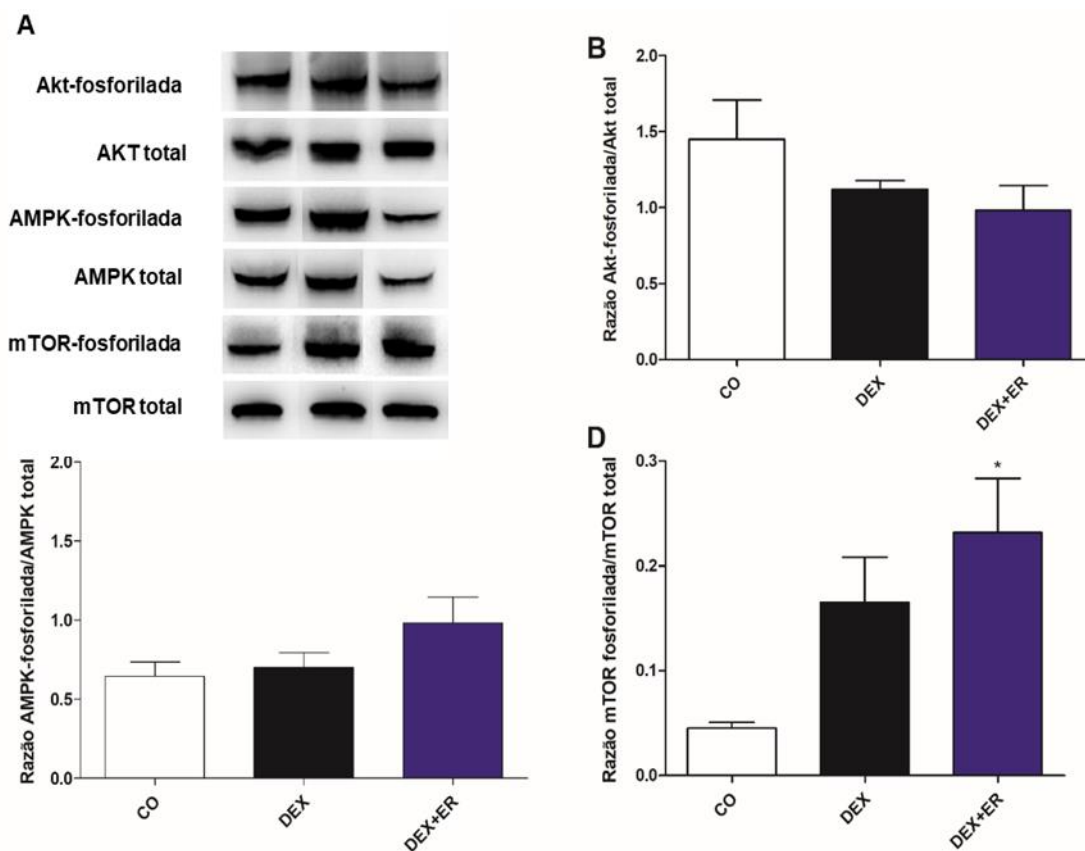


Figura 3 - (A) Sinais representativos de Western Blot e gráficos de barras mostrando a razão: (B) Razão Akt-fosforilada/Akt total; (C) Razão AMPK fosforilada/AMPK total; (D) mTOR fosforilada/mTOR total.

DISCUSSÃO

No presente estudo, avaliou-se o efeito de uma única sessão de ER sobre os efeitos colaterais dos glicocorticoides sobre o metabolismo da glicose e das proteínas envolvidas na remodelação muscular.

Os principais resultados do protocolo de uma única sessão de ER foram que o ER: (1) reduzir a glicemia de jejum; (2) aumentar a sensibilidade à insulina; (3) estimular a ativação da razão p-mTOR/total.

Nossos resultados mostram que, os animais do grupo DEX apresentaram uma acentuada perda de peso corporal em relação ao grupo controle (Figura 1A) corroborando com os estudos anteriores em modelo experimental de resistência à insulina induzido por DEXA (Barel e colaboradores, 2010; Coderre e colaboradores, 2007; Nicastro e colaboradores, 2012b, 2012a; Pinheiro e colaboradores, 2009).

Essa redução no peso corporal no grupo DEX pode ser parcialmente explicada

pela diminuição da ingestão alimentar, visto que, os animais tratados com dexametasona apresentaram uma redução no consumo alimentar a partir do segundo dia permanecendo até o último dia (Figura 1B).

Essa diminuição no consumo alimentar pode ser devido a alterações sobre as vias neurais que controlam a homeostase do metabolismo energético, e que são importantes para a regulação do apetite (LIU e colaboradores, 2011).

Além disso, o tratamento com dexametasona, está relacionada com as alterações prejudiciais sobre o metabolismo dos carboidratos podendo causar resistência à insulina e hiperinsulinemia, dos lipídios aumentando a concentração de glicerol, produto esse gerado da quebra de ácidos graxos livres e das proteínas causando o aumento nas concentrações de aminoácidos, todas essas alterações podem estar relacionada com a redução do peso corporal (Longui, 2007).

Diante disso, nosso estudo procurou observar se o tratamento com dexametasona foi capaz de provocar danos sobre o metabolismo da glicose, visto que, os animais do grupo DEX apresentaram uma maior glicemia e menor sensibilidade à insulina em relação ao grupo CO. Porém, após uma única sessão de RE os animais tratados com dexametasona, mostraram uma menor glicemia e aumento da sensibilidade à insulina (Figura 1A e 1B).

Essa melhora na concentração de glicose no grupo DEX+ER pode ter sido causada por um aumento da sensibilidade do receptor da insulina, como pode ser visto através do TTI (Figura 1B).

Além disso, o exercício pode se capaz de modular a atividade e/ou expressão de proteínas celulares importantes, para a adequada transdução de sinal intracelular da via da insulina no músculo esquelético, como Akt (Dionísio e colaboradores, 2014), permitindo uma maior a captação de glicose pelas células musculares através da translocação de transportadores de glicose, contribuindo para uma maior captação de glicose e, por conseguinte, restabelecimento da homeostase da glicose, seja o ER realizado de forma aguda ou crônica (Krisan e colaboradores, 2004; Krüger e colaboradores, 2013; Nicastro e colaboradores, 2012b; Strasser, Pesta, 2013; Thorell e colaboradores, 1999; Yaspelkis, 2006).

No entanto, em nosso estudo não foi observado nenhuma alteração entre os grupos quando avaliamos a razão p-Akt/total.

Além da via de sinalização dependente de insulina, o exercício também é capaz de aumentar a captação de glicose no músculo esquelético por outro mecanismo de sinalização independente de insulina, através da ativação da AMPK (Pauli e colaboradores, 2009).

O aumento da atividade desta enzima em resposta a uma necessidade em gerar ATP durante o exercício físico promove a translocação transportadores de glicose, facilitando a captação para o músculo esquelético de maneira semelhante à da insulina, embora isso ocorra por vias de sinalização diferentes e independentes (Pauli e colaboradores, 2009).

Contudo, também não foi observado em nossos resultados nenhuma alteração entre os grupos quando avaliamos a razão p-AMPK/total.

Além das alterações sobre o metabolismo dos carboidratos a dexametasona pode elevar as concentrações de aminoácidos, devido a inibição da síntese de proteínas e por conseguinte atrofia da massa muscular, e que pode ter contribuindo na perda de peso corporal (Nicastro e colaboradores, 2012b).

Em que, uma das principais características da atrofia muscular está relacionada com a diminuição da força em virtude da redução da área de seção transversa das miofibrilas, devido a uma atenuação de proteínas contráteis (Fanzani e colaboradores, 2012).

Essa perda de proteínas responsáveis pela contração muscular afeta principalmente as fibras musculares de contração rápida ou tipo II, dando uma maior proporção de fibras lentas em relação as fibras rápidas (Fanzani e colaboradores, 2012).

Esses efeitos da atrofia muscular está relacionado com a inibição do mecanismo de sinalização da (mTOR), proteína que tem um importante papel na mediação dos efeitos hipertrofos (Mounier e colaboradores, 2011, 2009).

A literatura tem mostrado que a Akt é uma das enzimas chaves para o crescimento muscular após a realização do ER (Bolster e colaboradores, 2003; Léger e colaboradores, 2006; Nader, 2005).

Neste estudo, a razão p-mTOR/total, foram aumentadas após uma única sessão de ER, demonstrando que o protocolo de RE utilizado pode estimular a cascata de sinalização da mTOR relacionada a síntese de proteínas, que é importante para a hipertrofia do músculo esquelético (Nader, 2005).

Nicastro e colaboradores. (Nicastro e colaboradores, 2012b), também observou um aumento na mTOR utilizando três sessões de ER em animais com resistência à insulina, tratados com dexametasona por uma semana na água de beber.

Desta forma, podemos especular que o RE realizado cronicamente pode promover alterações morfológicas, bioquímicas e fisiológicas importantes nas fibras musculares, contribuindo para melhorar o mecanismo molecular do músculo esquelético, e conseqüentemente aumentos na potência e força da fibra muscular (Zanchi, Lancha, 2008).

CONCLUSÃO

Em resumo, nossos dados mostram que uma única sessão de RE melhorou a homeostase da glicose e aumentou a razão p-AMPK/total.

Desta forma, nossos resultados sugerem que exercício físico resistido pode ser uma ferramenta não farmacológica importante para a prevenção e tratamento da hiperglicemia e da atrofia muscular, e quando aplicado por longo período, poderá induzir ajustes benéficos importantes na massa muscular, e manutenção da glicemia plasmática em condições de resistência à insulina.

Estudos futuros devem ser realizados para abordar o papel do ER, através de outros protocolos buscando o melhor efeito dose-resposta afim de prevenir ou atenuar os efeitos que tais condições catabólicas podem ocasionar.

AGRADECIMENTOS

Esse trabalho foi financiado pela Fundação de Apoio à Pesquisa e Inovação Tecnológica do Estado de Sergipe (FAPITEC/SE), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERÊNCIAS

1-American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* Vol. 41. Num. 3. 2009. p.687-708.

2-Barauna, V. G.; e colaboradores. Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistance-training model. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* Vol. 32. Num. 4: 2005. p.249-254.

3-Barel, M.; Perez, O. A. B.; Giozzet, V. A., Rafacho, A.; Bosqueiro, J. R.; Amaral, S. L. Exercise training prevents hyperinsulinemia, muscular glycogen loss and muscle atrophy induced by dexamethasone treatment. *Eur J Appl Physiol.* Vol. 108. Num. 4. 2010. p.999-1007.

4-Bolster, D. R.; e colaboradores. Immediate response of mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated signalling following acute resistance exercise in rat skeletal muscle. *J Physiol.* Vol. 15. Num. 553. 2003. p.213-220.

5-Brown, P. D.; Badal, S.; Morrison, S.; Ragoobirsingh, D. Acute impairment of insulin signalling by dexamethasone in primary cultured rat skeletal myocytes. *Mol Cell Biochem.* Vol. 297. Num. 1-2. 2007. p.171-177.

6-Cain, D. W.; Cidlowski, J. A. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* Vol. 17. Num. 4. 2017. p.233-247.

7-Coderre, L.; Vallega, G. A.; Pilch, P. F.; Chipkin, S. R. Regulation of glycogen concentration and glycogen synthase activity in skeletal muscle of insulin-resistant rats. *Arch Biochem Biophys.* Vol. 1. Num. 464. 2007. p.144-150.

8-Costa Rosa, L. F. B. P. Exercise as a Time-conditioning Effector in Chronic Disease: A Complementary Treatment Strategy. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* Vol. 1. Num. 1. 2004. p.63-70.

9-Dionísio T. J.; e colaboradores. Aerobic training prevents dexamethasone-induced peripheral insulin resistance. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* Vol. 46. Num. 7. 2014. p.484-489.

10-Fanzani, A.; Conraads, V. M.; Penna, F.; Martinet, W. Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: an update. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* Vol. 3. Num. 3. 2012. p.163-179.

11-Geer, E. B.; Islam, J.; Buettner, C. Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Vol. 43. Num. 1. 2014. p.75-102.

12-Holten, M. K.; Zacho, M.; Gaster, M.; Juel, C.; Wojtaszewski, J. F. P.; Dela, F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* Vol. 53. Num. 2. 2004. p.294-305.

13-Kimball, S. R.; Farrell, P. A.; Jefferson, L. S. Invited Review: Role of insulin in translational control of protein synthesis in skeletal muscle by amino acids or exercise. *J Appl Physiol.* 1985. Vol. 93. Num. 3. 2002. p.1168-1180.

14-Krisan, A. D.; e colaboradores. Resistance training enhances components of the insulin

signaling cascade in normal and high-fat-fed rodent skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 1985. Vol. 96. Num. 5. 2004. p.1691-700.

15-Krüger, K.; e colaboradores. Functional and Muscular Adaptations in an Experimental Model for Isometric Strength Training in Mice. *PLoS ONE*. Vol. 13. Num. 8. 2013. p. e79069.

16-Léger, B.; e colaboradores. Akt signalling through GSK-3 β , mTOR and Foxo1 is involved in human skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *J Physiol*. Vol. 1. Num. 576. 2006. p.923-933.

17-Liu, X. Y.; e colaboradores. Glucocorticoids decrease body weight and food intake and inhibit appetite regulatory peptide expression in the hypothalamus of rats. *Exp Ther Med*. Vol. 2. Num. 5. 2011. p.977-984.

18-Longui, C. A. Glucocorticoid therapy: minimizing side effects. *J Pediatr (Rio J)*. Vol. 83. Num. 5. 2007. p.163-171.

19-Mota, M. M.; e colaboradores. Endothelium adjustments to acute resistance exercise are intensity-dependent in healthy animals. *Life Sci*. Vol. 1. Num. 142. 2015. p.86-91.

20-Mounier, R.; Lantier, L.; Leclerc, J.; Sotiropoulos, A.; Foretz, M.; Viollet, B. Antagonistic control of muscle cell size by AMPK and mTORC1. *Cell Cycle Georget Tex*. Vol. 15. Num. 10. 2011. p.2640-6.

21-Mounier, R.; e colaboradores. Important role for AMPK α 1 in limiting skeletal muscle cell hypertrophy. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. Vol. 23. Num. 7. 2009. p.2264-73.

22-Nader, G. A. Molecular determinants of skeletal muscle mass: getting the "AKT" together. *Int J Biochem Cell Biol*. Vol. 37. Num. 10. 2005. p.1985-96.

23-Nicastro, H.; e colaboradores. Effects of creatine supplementation on muscle wasting and glucose homeostasis in rats treated with dexamethasone. *Amino Acids*. Vol. 42. Num. 5. 2012a. p.1695-701.

24-Nicastro, H.; e colaboradores. Effects of leucine supplementation and resistance exercise on dexamethasone-induced muscle atrophy and insulin resistance in rats. *Nutr*

Burbank Los Angel Cty Calif. Vol. 28. Num. 4. 2012b. p.465-71.

25-Nicastro, H.; Zanchi, N. E.; Luz, C. R.; Lancha-Junior, A. H. Functional and morphological effects of resistance exercise on disuse-induced skeletal muscle atrophy. *Braz J Med Biol Res*. Vol. 44. Num. 11. 2011. p.1070-9.

26-Pauli, J. R.; Cintra, D. E.; Souza, C. T.; Ropelle, E. R. Novos mecanismos pelos quais o exercício físico melhora a resistência à insulina no músculo esquelético. *Arq Bras Endocrinol Amp Metabol*. Vol. 53. Num. 4. 2009. p.399-408.

27-Perry, C. G.; Spiers, A.; Cleland, S. J.; Lowe, G. D. O.; Petrie, J. R.; Connell, J. M. C. Glucocorticoids and Insulin Sensitivity: Dissociation of Insulin's Metabolic and Vascular Actions. *J Clin Endocrinol Metab*. Vol. 88. Num. 12. 2003. p.6008-14.

28-Phillips, S. M. Physiologic and molecular bases of muscle hypertrophy and atrophy: impact of resistance exercise on human skeletal muscle (protein and exercise dose effects). *Appl Physiol Nutr Metab*. Vol. 34. Num. 3. 2009. p.403-10.

29-Pinheiro, C. H. J.; e colaboradores. Exercise prevents cardiometabolic alterations induced by chronic use of glucocorticoids. *Arq Bras Cardiol*. Vol. 93. Num. 4. 2009. p.400-8.

30-Ruzzin, J.; Wagman, A. S.; Jensen, J. Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor. *Diabetologia*. Vol. 48. Num. 10. 2005. p.2119-30.

31-Strasser, B.; Pesta, D. Resistance training for diabetes prevention and therapy: experimental findings and molecular mechanisms. *BioMed Res Int*. Vol. 22. 2013. p.1-8

32-Tamaki, T.; Uchiyama, S.; Nakano, S. A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. *Med Sci Sports Exerc*. Vol. 24. Num. 8. 1992. p.881-6.

33-Thorell, A.; e colaboradores. Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human

Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br / www.rbpex.com.br

skeletal muscle. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* Vol. 277. Num. 4. 1999. p.733-41.

34-Waddell, D. S.; e colaboradores. The glucocorticoid receptor and FOXO1 synergistically activate the skeletal muscle atrophy-associated MuRF1 gene. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* Vol. 295. Num. 4. 2008. p.785-797.

35-Wang, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab.* Vol. 2. Num. 3. 2005.

36-Yaspelkis, B. B. Resistance training improves insulin signaling and action in skeletal muscle. *Exerc Sport Sci Rev.* Vol. 34. Num. 1. 2006. p.42-6.

37-Yaspelkis, B. B.; Singh, M. K.; Trevino, B.; Krisan, A. D.; Collins, D. E. Resistance training increases glucose uptake and transport in rat skeletal muscle. *Acta Physiol Scand.* Vol. 175. Num. 4. 2002. p.315-23.

38-Zanchi, N. E.; Lancha, A. H. Mechanical stimuli of skeletal muscle: implications on mTOR/p70s6k and protein synthesis. *Eur J Appl Physiol.* Vol. 102. Num 3 2008. p.253-63.

1 - Departamento de Educação Física. Universidade Tiradentes, Itabaiana, Sergipe, Brasil.

2 - Departamento de Bioquímica e Imunologia. Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brasil.

3 - Laboratório de Farmacologia Cardiovascular. Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de Sergipe, Sergipe, Brasil.

Autores correspondentes:

João Eliakim dos Santos Araujo.

araujo_jes@yahoo.com.br

Universidade Tiradentes.

Departamento de Educação Física.

Rua José Paulo Santana, 1254.

Itabaiana, Sergipe, Brasil.

CEP: 49500-000.

Telefone: +55 (79) 99890-7804.

Tatiane de Oliveira Barreto.

tati.barreto@yahoo.com.br

Universidade Federal de Minas Gerais.

Departamento de Bioquímica e Imunologia, Laboratório de Membranas Excitáveis e Biologia Cardiovascular.

Avenida Pres. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte-MG, Brasil. CEP: 31270-901.

Recebido para publicação em 29/12/2020

Aceito em 21/04/2021