

Exercício físico e sistema purinérgico

Hugo Falqueto
Jorge Lúcio Rodrigues Júnior
Andréia Machado Cardoso
Leandro Henrique Manfredi

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

FALQUETO, H., RODRIGUES JÚNIOR, J. L., CARDOSO, A. M., and MANFREDI, L. H. Exercício físico e sistema purinérgico. In: CARDOSO, A. M., MANFREDI, L. H., and MACIEL, S. F. V. O., eds. *Sinalização purinérgica: implicações fisiopatológicas* [online]. Chapecó: Editora UFFS, 2021, pp. 72-91. ISBN: 978-65-86545-47-0.

<https://doi.org/10.7476/9786586545494.0004>.



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

EXERCÍCIO FÍSICO E SISTEMA PURINÉRGICO

*Hugo Falqueto
Jorge Lúcio Rodrigues Júnior
Andréia Machado Cardoso
Leandro Henrique Manfredi*

INTRODUÇÃO

O exercício físico representa um grande desafio para a homeostase do corpo e provoca estresse em células, tecidos e órgãos, sendo uma resposta ao aumento da atividade metabólica da contração dos músculos esqueléticos para realizar movimentos (Hawley *et al.*, 2014). A atividade física é definida como qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que resulta em gasto energético. Já o exercício físico é uma atividade física planejada e estruturada cujo objetivo é a manutenção ou melhora de uma aptidão física e/ou induzir adaptações na capacidade cardiorrespiratória, força muscular, flexibilidade e agilidade. Na literatura é comum reportar a denominação exercício físico, uma vez que os indivíduos dos estudos são submetidos a um protocolo sistematizado. No entanto, o termo atividade física também é mencionado, como em estudos transversais que analisam o comportamento da prática de atividade física (Caspersen; Powell; Christenson, 1985).

Os exercícios também são classificados em diferentes tipos, de acordo com os objetivos, como exercício aeróbico e exercício contra resistência, comumente utilizados para melhorar a capacidade cardiovascular e força muscular, respectivamente (Pescatello *et al.*, 2014). Além de o exercício físico promover melhoras nas capacidades requeridas em diversas modalidades esportivas, também propicia

adaptações com potencial de melhorar aspectos da qualidade de vida, prevenir a ocorrência de problemas de saúde e também ser utilizada como um meio de medida terapêutica (Booth; Roberts; Laye, 2012).

Berne (1964) foi um dos primeiros a descrever que o sistema purinérgico poderia estar envolvido em adaptações induzidas pelo exercício físico, como na regulação do fluxo sanguíneo. A adenosina trifosfato (ATP) foi considerada, por muito tempo, uma molécula intracelular que estava envolvida apenas com o metabolismo de energia celular. No entanto, nas últimas décadas, este nucleotídeo tem sido considerado um mensageiro extracelular para a sinalização autócrina e parácrina (Casas; Buvinic; Jaimovich, 2014). Purinas e pirimidinas desempenham papéis importantes na regulação de várias funções corporais relacionadas ao exercício físico e podem explicar adaptações agudas e crônicas. Dentre os efeitos agudos, aqueles que ocorrem durante ou imediatamente após o exercício físico, a adenosina e o ATP podem estar relacionadas com a regulação do fluxo sanguíneo (Mortensen; Saltin, 2014). Apesar da escassez de informações na literatura sobre as adaptações crônicas, ou seja, as adaptações que ocorrem ao longo de dias ou semanas, relacionadas ao sistema purinérgico e ao exercício físico, há a possibilidade de adaptações que reduzam a agregação plaquetária e, conseqüentemente, reduzam o risco de doenças cardiovasculares (Cardoso *et al.*, 2012).

As purinas são liberadas de diferentes tipos de células e em diferentes condições ou podem ser geradas por ectonucleotidases expressas na superfície celular (Burnstock, 2017). Durante o exercício, ocorre um estresse em diferentes tipos de células, como miócitos, eritrócitos, linfócitos, plaquetas, células endoteliais e, dessa forma, o sistema purinérgico pode ter papel importante na modulação dessas respostas.

Adaptações cardiovasculares no exercício

Por muitos anos, não havia um consenso de como ocorria a vasodilatação durante o exercício físico, uma vez que há um aumento da atividade neural simpática, a qual é responsável pela vasoconstrição periférica e, conseqüentemente, induz o aumento da pressão arterial (PA), principalmente da PA sistólica (Buckwalter; Clifford, 2001). Dessa forma, parecia fundamental entender quais eram os mediadores que promoviam a vasodilatação durante o exercício físico apesar

do aumento da atividade simpática. De maneira interessante, a literatura nas últimas décadas constatou que o sistema purinérgico talvez possa estar envolvido nesses processos e explique o aumento da atividade simpática e da vasodilatação durante o exercício físico (Biaggioni, 2007).

Primeiramente, foi constatado que os receptores purinérgicos P2X_{2/3}, localizados nos neurônios aferentes dos músculos esqueléticos, podem enviar sinais ao centro cardiovascular do bulbo e proporcionar um aumento da atividade simpática, desencadeando um aumento da frequência cardíaca, da PA e uma vasoconstrição periférica. Esse fenômeno – Reflexo Pressor do Exercício – é deflagrado por metabólitos, como o ATP, liberados pelo músculo durante o exercício físico (Mccord; Tsuchimochi; Kaufman, 2010). No entanto, apesar desse mecanismo explicar uma vasoconstrição sistêmica, parece que, localmente, em regiões que estão sendo estimuladas, como no músculo esquelético, o sistema purinérgico participa da vasodilatação (Mortensen; Saltin, 2014). Isso é uma adaptação aguda relevante na prática do exercício, visto a necessidade de redistribuição do fluxo sanguíneo para locais com maior demanda energética, como músculos em contrações, em prol de territórios com menores demandas, como o sistema gastrointestinal. É necessário, portanto, explicar os mecanismos que promovem a vasodilatação local promovida pelo sistema purinérgico.

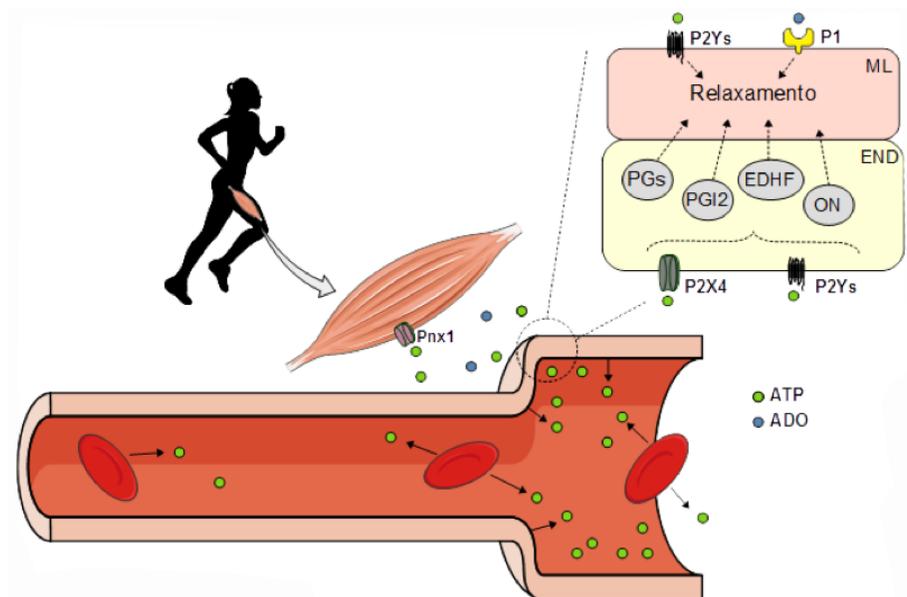
Durante o exercício ocorre a liberação de nucleotídeos em diversos tecidos. O ATP pode ser liberado dos nervos pós-ganglionares simpáticos junto com a noradrenalina, mas não é certo que eles podem contribuir para o aumento da concentração de ATP no plasma. O próprio músculo esquelético também tem sido proposto como uma fonte potencial de ATP no plasma durante as contrações musculares. No entanto, os eritrócitos e as células endoteliais vasculares são considerados principais fontes do nucleotídeo e, conseqüentemente, os maiores responsáveis pela vasodilatação durante o exercício (Crecelius; Kirby; Dinno, 2015).

As contrações musculares repetidas durante o exercício físico provocam aumento do metabolismo, o que resulta em maior consumo de oxigênio, produção de CO₂ e acidose e também podem estimular a liberação de ATP pelas hemácias. Além disso, o estresse mecânico causado pela contração muscular eleva a pressão extravascular causando compressão ou distorção dos vasos sanguíneos, expondo os eritrócitos a um estresse ainda maior durante o exercício físico, o que aumenta a liberação de ATP (Crecelius; Kirby; Dinno, 2015). Ademais, os eritrócitos são sensíveis à pressão parcial de oxigênio (PpO₂) sanguíneo e regulam uma

resposta adequada sobre diferentes condições de pressão (Sprague *et al.*, 2011). Durante a realização de um exercício físico, há aumento da demanda de oxigênio para processos metabólicos intracelulares de produção de energia; portanto, a PpO_2 reduz em uma região muscular ativa e, como consequência, os glóbulos vermelhos se deformam e liberam ATP (Jäger *et al.*, 2014; Sprague *et al.*, 2011).

No plasma, o ATP, assim como a adenosina (abordada no tópico 2.4 Adenosina: papel e funções no exercício), é um potente vasodilatador. Quando o ATP se liga aos receptores P2Y1, P2Y2, P2Y4 e P2X4, presentes no endotélio, estimula a formação de óxido nítrico (ON), prostaglandinas (PGs), prostaciclina (PGI2) e fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio (EDHF). Esses mediadores promovem um relaxamento dos músculos lisos e da vasodilatação, sendo responsáveis por contrapor a vasoconstrição simpática (Figura 1). Além disso, o ATP e a adenosina presentes no espaço intersticial podem atuar diretamente nos receptores P2Ys (P2Y1, P2Y2, P2Y4) e P1 (A1, A2A e A2B), respectivamente, presentes no músculo liso e proporcionarem seu relaxamento (Burnstock, 2017; Mortensen; Saltin, 2014). Essa capacidade de limitar a vasoconstrição simpática, conhecida como simpatólise funcional, é um evento significativo que ocorre em músculos em atividade e permite o aumento do fluxo sanguíneo para regiões em movimento, apesar da elevação da atividade simpática (Saltin; Mortensen, 2012). Mortensen *et al.* (2012b) constataram que idosos sedentários possuem uma menor simpatólise funcional na perna em comparação aos jovens, mas essa redução funcional relacionada à idade é menos evidente em idosos fisicamente ativos. No estudo, os idosos fisicamente ativos apresentaram maior concentração de ATP intersticial após o exercício quando comparado aos sedentários, podendo sugerir um maior potencial em sinalizar para os receptores endoteliais vasculares e musculares lisos para proporcionar a vasodilatação. Portanto, segundo os autores, a atividade física pode prevenir o comprometimento no fluxo sanguíneo relacionado à idade e manter um fornecimento de O_2 e nutrientes (aminoácidos, glicose, etc.) durante o exercício físico, apesar da perda da função endotelial, comum em idosos.

Figura 1: Participação do sistema purinérgico na vasodilatação induzida pelo exercício físico



Fonte: elaboração própria.

- * Nas células endoteliais (END) quando o ATP se liga aos receptores P2Ys (P2Y1, P2Y2, P2Y4) e P2X4, induzem a formação de óxido nítrico (ON), prostaglandinas (PGs), prostaciclina (PGI2) e fatores hiperpolarizante derivados do endotélio (EDHF) que induzem o relaxamento dos músculos lisos (ML). Além disso, o ATP e a Adenosina (ADO), localizados no interstício e liberados de células do músculo esquelético em atividade, se ligam aos receptores P2Ys (P2Y1, P2Y2, P2Y4) e P1 (A1, A2A e A2B) e também induzem o relaxamento dos músculos lisos. Pontos em verde: ATP; pontos em azul: Adenosina (ADO).

Em termos de desempenho, o aumento do fluxo sanguíneo durante o exercício promove uma maior disponibilidade de nutrientes e oxigênio para a musculatura em atividade, capacidade de recuperação mais rápida entre os estímulos físicos, manutenção do desempenho por mais tempo e reparação de danos musculares de forma mais eficiente entre as sessões de treinamento (Jäger *et al.*, 2014).

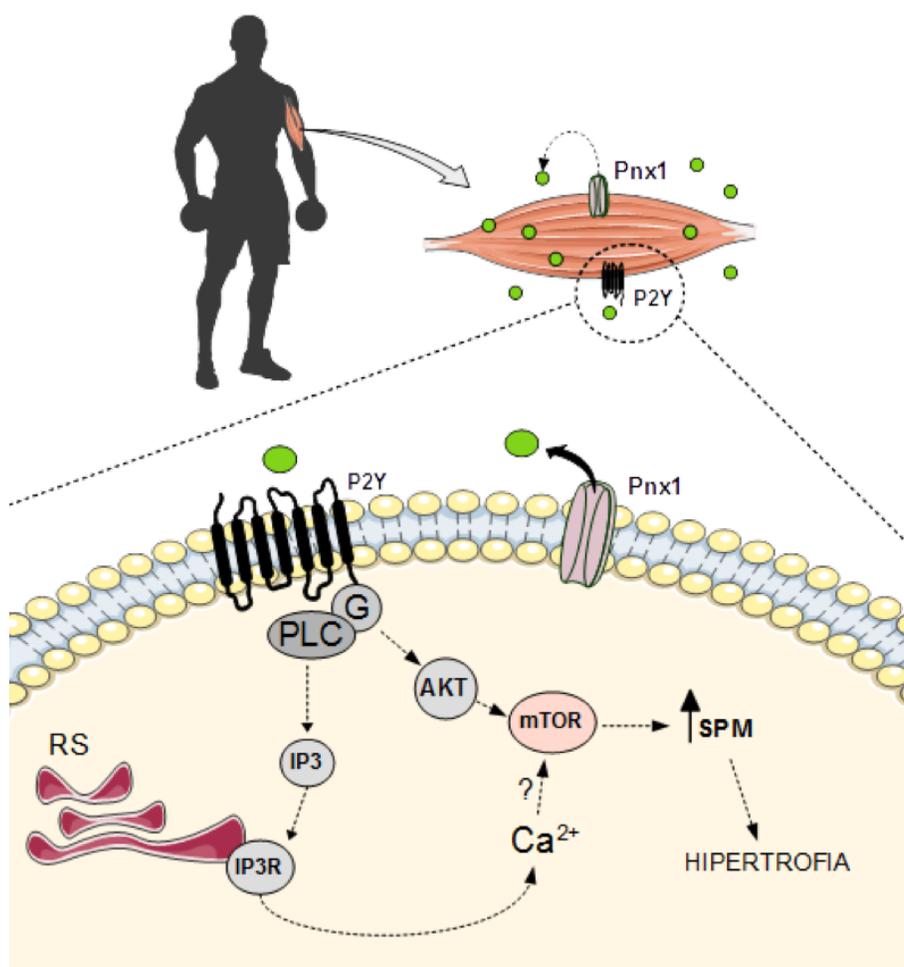
Adaptações do tecido muscular no exercício

Diversos receptores purinérgicos, como P2X1, P2X4, P2X5, P2Y1, P2Y2, P2Y3, P2Y4, P2Y6, P2Y11, P2Y13 e P2Y14, estão presentes nas fibras musculares e podem desempenhar distintas funções por meio de sinais mediados por ATP e ADP (Bornø *et al.*, 2012; Casas; Buvinic; Jaimovich, 2014; Fernández-Verdejo *et al.*, 2013). Em humanos, já foi verificada a presença dos receptores P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11 e P2X1 na célula muscular diferenciada (Bornø *et al.*, 2012; May *et al.*, 2006). Assim, apesar de haver diferenças na expressão dos receptores entre espécies, as vias de sinalizações intracelulares que explicam as adaptações musculares no exercício, como hipertrofia, captação de glicose, contração e liberação de miocinas, podem ser induzidas pelos receptores purinérgicos e proporcionar implicações significativas para a prática do exercício físico e para a saúde.

A hipertrofia muscular, que ocorre principalmente após exercício físico contra resistência, é uma consequência de sucessivos estímulos agudos que desencadeiam o aumento da síntese proteica intracelular e em longo prazo um aumento da área de seção transversa do músculo (Mcglory; Devries; Phillips, 2017). Ao realizar a contração muscular em um exercício físico, ocorre a liberação de ATP dos músculos pelos hemicanais da panexina 1 (Pnx1) (Bustamante *et al.*, 2014). Além disso, os nucleotídeos extracelulares podem ser liberados de diferentes células em torno do músculo, como neurônio motor, células endoteliais e ósseas, que podem atuar diretamente em células musculares (Burnstock; Arnett; Orriss, 2013). Jiménez *et al.* (2018) mostraram que o ATP extracelular promove o aumento da síntese proteica no músculo esquelético de roedores por meio da ativação de receptores P2Ys e da via de sinalização Akt-mTOR. Apesar de não especificado pelos autores, acredita-se que o receptor P2Y2, um dos mais abundantes no músculo de roedores, seja o principal responsável pela sinalização. Em outro estudo, *in vitro*, a ativação do receptor P2Y2 pelo ATP induz a produção de inositol trifosfato (IP₃) por meio da ativação de fosfolipase C (PLC), causando liberação de Ca²⁺ do retículo sarcoplasmático (RS) mediado pelo receptor de inositol trifosfato (IP3R). Esse aumento da concentração de Ca²⁺ intracelular é responsável pela ativação de mTOR, uma proteína chave na síntese proteica. Os autores constataram também que a administração diária de ATP por via intramuscular em roedores, durante 1 semana, levou à hipertrofia de uma maneira

dependente de mTOR e Ca^{2+} (ITO *et al.*, 2018). Ainda não está claro como o Ca^{2+} ativa mTOR, mas sugere-se que o Ca^{2+} promova uma interação com a calmodulina (CaM) e o complexo Ca^{2+} /CaM formado se ligue a proteína hVps34 que é necessária para a atividade da lipase quinase e, conseqüentemente, aumento da sinalização de mTOR (Gulati *et al.*, 2008).

Figura 2: Exercício físico contra resistência: um estímulo ideal para sinalização purinérgica na indução da hipertrofia



Fonte: autores (2019).

- * Por aplicar altas tensões musculares durante a contração muscular, o exercício físico contra resistência, pode ser um estímulo ideal para sinalização purinérgica a indução da hipertrofia. O ATP (pontos em verde) liberado pelos hemicanais da panexina 1 (Pnx1) se liga aos receptores P2Ys, que estão acoplados à proteína G, e induz sinalizações intracelulares para o aumento da síntese proteica e promoção da hipertrofia. Inositol trifosfato (IP3); fosfolipase C (PLC); retículo sarcoplasmático (RS); receptor de inositol trifosfato (IP3R); alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR); síntese de proteína muscular (SPM); pontos em verde: ATP.

Os mecanismos responsáveis pela hipertrofia muscular durante o exercício físico, principalmente o exercício contra resistência, ainda não estão completamente elucidados (Wackerhage *et al.*, 2019). Entretanto, as evidências anteriores sugerem um possível papel do sistema purinérgico nesse processo, uma vez que o ATP liberado da fibra muscular em contração e/ou de outras células adjacentes, como neurônio motor, pode desencadear sinalizações intracelulares por meio dos receptores P2Ys e promover o aumento da síntese proteica e, conseqüentemente, hipertrofia (Figura 2). Além disso, a concentração de ATP intersticial, que foi liberado do meio intracelular, apresenta uma relação direta com a tensão aplicada no músculo durante a contração (Li; King; Sinoway, 2003). Sendo assim, as altas tensões musculares proporcionadas pelo exercício físico contra resistência podem ser um estímulo ideal para a sinalização purinérgica.

Ainda em relação ao receptor P2Y2, foi mostrado que o exercício físico de extensão de perna realizado durante 5 semanas aumentou sua expressão no vasto lateral de homens jovens (Mortensen *et al.*, 2012a). Além disso, idosos fisicamente ativos apresentam maior número do receptor no músculo em relação aos sedentários e acumulam maior quantidade de ATP no interstício muscular com a prática de exercício (Mortensen *et al.*, 2012b). Esses resultados sugerem um maior potencial anabólico, uma vez que um músculo com maior expressão de P2Y2 pode ser mais sensível ao ATP extracelular e induzir maior nível de sinalização intracelular para síntese proteica. Esse papel do sistema purinérgico na indução da síntese proteica e, conseqüentemente, hipertrofia muscular é fundamental para atenuar quadros de resistência anabólica muscular em idosos, sarcopenia e caquexia.

Durante o exercício físico, a captação de glicose pelas células musculares é aumentada devido à demanda energética imposta, podendo ser independente da insulina (Stanford; Goodyear, 2014). Presume-se ainda que o ATP e os receptores purinérgicos podem estar envolvidos na captação de glicose atuando na translocação dos transportadores de glicose. Em um estudo, o ATP estimulou o transporte de glicose por meio da ativação de receptores purinérgicos em cultura de células musculares esqueléticas C2C12, o que facilitou a translocação de GLUT4 para a membrana plasmática (Suk Kim *et al.*, 2002). Osorio-Fuentealba *et al.* (2012) verificaram que os receptores P2Ys e a via PI3Kγ-Akt-AS160 estão envolvidas neste processo, no entanto, ainda são desconhecidos os receptores específicos que atuam na translocação do GLUT4. A captação de glicose é fundamental para posterior glicólise e produção de ATP intramuscular durante o exercício físico e importante no controle glicêmico, principalmente em pacientes com diabetes mellitus (DM) (Codella *et al.*, 2018).

Nos últimos anos, foi verificado que o ATP extracelular é um mediador relevante na despolarização da membrana e do aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} (Casas; Buvinic; Jaimovich, 2014). Buchthal e Folkow (1944) inicialmente constataram que a injeção de ATP na artéria isquiática, que supre o músculo gastrocnêmio da rã, induziu leves contrações musculares. O ATP pode aumentar a excitabilidade do músculo esquelético, tornando-o mais sensível a ação da acetilcolina (ACh) (May *et al.*, 2006). A sinalização via receptores P2Y1 aumenta a atividade da bomba de Na^+/K^+ e pode participar desse aumento da excitabilidade muscular a fim de promover a contração muscular (Broch-Lips; Pedersen; Nielsen, 2010).

Sandonà *et al.* (2005) demonstraram que a sinalização de ATP extracelular no receptor P2X4 aumenta o influxo de Ca^{2+} no músculo esquelético e a liberação do íon do RS, favorecendo as propriedades contráteis do músculo. In vitro, o aumento do influxo de Ca^{2+} no músculo esquelético e das concentrações intracelulares mostrou elevar significativamente tanto o número de pontes cruzadas entre filamentos contráteis quanto a velocidade na qual os filamentos deslizam (Homsher *et al.*, 1996). Esses achados fornecem provas do papel da sinalização purinérgica em promover melhoras na contração muscular, favorecendo a capacidade de produzir força muscular e potência muscular no esporte e reduzir a perda dessas capacidades advinda com a idade.

Ainda é incerto se o ATP liberada pelo tecido muscular em condições de exercício pode atuar em outros tecidos, pois a meia-vida das moléculas de purinas não passam de poucos segundos e são rapidamente metabolizados por diversas enzimas presentes em células sanguíneas (Burnstock; Arnett; Orriss, 2013; Casas; Buvinic; Jaimovich, 2014). Portanto, é improvável que as purinas liberadas no interstício muscular alcancem os vasos sanguíneos e promovam efeitos em outros tecidos. No entanto, a expressão e liberação de IL-6, uma miocina de ação sistêmica, em células musculares esqueléticas é estimulada por receptores P2Ys, que explicam o aumento da IL-6 plasmática em até 10 vezes durante o exercício (Bustamante *et al.*, 2014; Fernández-Verdejo *et al.*, 2013).

A despolarização da membrana do músculo esquelético responsável pela contração muscular, que ocorre durante o exercício físico, induz a liberação de ATP através dos canais Pnx1. Após a ligação aos receptores purinérgicos P2Ys, principalmente P2Y1, P2Y2 e P2Y14, de forma parácrina e autócrina, a ATP provoca um aumento na concentração intracelular de Ca²⁺, ativando a cascata de sinalização Gβγ-PI3K-PLC que, por consequência, induz a expressão da IL-6. A IL-6 formada e liberada da fibra muscular alcança os vasos sanguíneos para desempenhar diversas funções (Bustamante *et al.*, 2014; Fernández-Verdejo *et al.*, 2013).

A IL-6 está envolvida durante o exercício na captação de glicose, na oxidação de ácido graxos do tecido muscular, na lipólise de tecido adiposo e na produção aumentada de glicose hepática (Pedersen *et al.*, 2016; Whitham; Febbraio, 2016). Apesar de IL-6 ser uma citocina pró-inflamatória, quando liberada do tecido muscular, desempenha uma função anti-inflamatória, reduzindo os níveis de TNF-α enquanto aumenta os de IL-10 e IL-1RA, devido a sua atuação em monócitos e macrófagos (Pedersen, 2013). Esse papel anti-inflamatório confere proteção contra desordens cardiovasculares, câncer e diversas outras condições que apresentem a inflamação sistêmica crônica de baixo grau em sua etiologia (Fiuza-Luces *et al.*, 2018; Gleeson *et al.*, 2011). Ademais, ações momentâneas agudas da IL-6 estão envolvidas em processos de hipertrofia muscular e ativação/mobilização de células satélites (Belizário *et al.*, 2016). Ratos *knouckout* para o gene IL-6 não respondem a hipertrofia induzida por sobrecarga (Serrano *et al.*, 2008) e, portanto, além de atuar diretamente na hipertrofia muscular, como relatado anteriormente, o sistema purinérgico por meio da IL-6 também desempenha

um papel no ganho de massa muscular mediado por exercício físico, principalmente exercício contra resistência.

Pedersen *et al.* (2016) verificaram que a IL-6 está envolvida na redistribuição de células natural *killers* (NK). Nesse estudo, roedores submetidos a corrida voluntária produziram a citocina e apresentaram maior infiltração de NK em tumores, reduzindo em até 60% a incidência e o crescimento tumoral. Recentemente, foi demonstrado que a perda do tecido adiposo visceral é dependente da IL-6. Após 12 semanas de exercício físico, o grupo que teve o receptor de IL-6 bloqueado por um anticorpo não reduziu a massa adiposa visceral (Wedell-Neergaard *et al.*, 2018). Portanto, a modulação da expressão da IL-6 pelo sistema purinérgico parece ser crítica para as adaptações agudas e crônicas que ocorrem com o exercício físico.

Enzimas do sistema purinérgico no exercício físico

As enzimas do sistema purinérgico são compostas principalmente por E-NTPDases (isoformas 1, 2, 3, 5, 6 e 8), ecto-5'-nucleotidase (CD73) e adenosina desaminase (ADA). As E-NTPDases e CD73 são duas ectoenzimas da superfície celular que desfosforilam o ATP nos seus metabólitos, ADP, AMP e adenosina, em um processo rigorosamente regulado. A conversão de ATP em AMP é catalisada por E-NTPDases, enquanto CD73 catalisa desfosforilação de AMP em adenosina. A ADA catalisa a conversão de adenosina em inosina (Burnstock, 2017; Yegutkin, 2008). A enzima CD39, uma E-NTPDase, é expressa em células como músculo liso, linfócitos e endoteliais vasculares; CD37 está presente em tecido do rim, cérebro, pulmão, fígado, coração, linfócitos e no endotélio vascular; ADA é expressa em linfócitos, células dendríticas e no coração (Burnstock, 2017; Yegutkin, 2008). Além disso, foi constatado que o músculo esquelético pode induzir uma hidrólise atípica do ATP, sem mediação de enzimas, por meio do α -sarcoglicano, um membro de um subcomplexo dentro do complexo de proteínas associadas à distrofina (Sandona *et al.*, 2004). Essas enzimas e mediadores influenciam diretamente a proporção da concentração de nucleotídeos e como eles atuarão em seus respectivos receptores, podendo, portanto, apresentar implicações durante o exercício físico.

Roque *et al.* (2011) verificaram que, após 10 semanas de exercício aeróbico moderado, a atividade da CD39 e da CD73 aumentou no soro sanguíneo e no miocárdio de ratos. Segundo os autores, a atividade aumentada dessas enzimas nesses locais é responsável pela hidrólise extracelular de nucleotídeos, podendo aumentar a produção de adenosina, a qual contribui para o aumento do fluxo sanguíneo coronariano e angiogênese em ratos treinados (Roque *et al.*, 2011). No entanto, em outro estudo, ratos submetidos a 20 minutos de exercício aeróbico moderado por duas semanas apresentaram redução da hidrólise de ATP e ADP em sinaptossomas hipocâmpais e soro sanguíneo, sugerindo menor atividade de E-NTPDases, como a CD39 (Siqueira *et al.*, 2010). No mesmo estudo, 12 semanas de exercício aeróbico moderado de 20 minutos, três vezes por semana, não alteraram a hidrólise de nucleotídeos de adenina em sinaptossomas hipocâmpais, mas aumentaram a hidrólise de ATP no soro sanguíneo (Siqueira *et al.*, 2010). Assim, a atividade de E-NTPDases pode responder de forma distinta para diferentes protocolos de exercício e tipos celulares.

Em um estudo conduzido em ratos hipertensos, uma única sessão de exercício moderado aeróbico aumentou a hidrólise de ATP, ADP e AMP em plaquetas, sugerindo uma maior atividade de CD39 (Cardoso *et al.*, 2012). No entanto, cronicamente, o exercício aeróbico moderado de uma hora, cinco vezes por semana, reduziu a hidrólise dos nucleotídeos nas plaquetas, sugerindo menor atividade da CD39 em relação aos sedentários (Cardoso *et al.*, 2012). Sendo assim, os ratos hipertensos retiveram maiores níveis de hidrólise de nucleotídeos nas plaquetas podendo ser uma medida profilática para evitar complicações advindas da hipertensão, como a agregação plaquetária (Cardoso *et al.*, 2012). Em relação à ADA, Rutkiewicz e Górski (1992) foram os primeiros a mostrar que a atividade da enzima diminui nas células musculares no início de um exercício moderado, contribuindo, assim, para a vasodilatação. Depois, Laxson; Homans e Bache (1993) administraram ADA exógena em ratos durante o exercício e mostraram que a isquemia miocárdica foi exacerbada, comprovando a importância da atividade da ADA na regulação da vasodilatação coronária mediada por aumento da adenosina. Entretanto, no exercício aeróbico agudo, a maioria dos estudos mostrou um aumento da atividade da ADA em locais como no plasma (Bassini-Cameron *et al.*, 2007; Belviranlı *et al.*, 2012) e no coração (Langfort *et*

al., 1996). Além disso, cronicamente, a maioria dos trabalhos não observou alterações na atividade da ADA (Belviranlı *et al.*, 2012; Cardoso *et al.*, 2012, 2015; Newsholme *et al.*, 1985).

Recentemente, em atletas semiprofissionais de futsal, o exercício intermitente de alta intensidade (HIIT) por 40 minutos induziu uma diminuição na hidrólise de ATP e ADP nas plaquetas, um aumento na hidrólise da adenosina e um aumento na agregação plaquetária imediatamente após o exercício (Miron *et al.*, 2018). No entanto, após 30 minutos do fim do exercício, a atividade enzimática e a agregação plaquetária retornaram aos níveis basais (Miron *et al.*, 2018). Dessa forma, o HIIT agudo desencadeia um status pró-agregante transitório que é revertido após 30 minutos de recuperação. Nos linfócitos, a hidrólise da adenosina (atividade da ADA) foi aumentada imediatamente após o exercício e permaneceu elevada mesmo após 30 min de recuperação sem uma alteração significativa na atividade de CD39 (Miron *et al.*, 2018). Uma vez que a adenosina apresenta uma ação imunossupressora e anti-inflamatória, atuando em células como neutrófilos, macrófagos e linfócitos por meio de receptores A2A e A2B (Haskó; Cronstein, 2013), uma hidrólise aumentada desse nucleotídeo em células imunológicas, como linfócitos, pode sugerir um potencial inflamatório acentuado durante e após o exercício. Além disso, o quadro de linfocitose, que ocorre imediatamente após esse tipo de exercício, contribui ainda mais para a ação linfocitária (Nieman *et al.*, 1994). Esse estado inflamatório agudo é importante na mobilização e atuação do sistema imune a fim de equilibrar as demandas energéticas e reparar os danos teciduais advindos do exercício físico (Gleeson, 2007; Peake *et al.*, 2017).

Adenosina: papel e funções no exercício

Durante uma sessão aguda de exercício, a adenosina tem um importante papel vasodilatador por meio do relaxamento da musculatura lisa vascular (Ballard, 2014). Esse papel da adenosina é dependente da duração e intensidade do exercício. A adenosina não contribuiu para a resposta vasodilatadora em contrações que duraram menos de um minuto e quando a intensidade do exercício foi menor que a moderada (Klabunde, 1986; Schwartz; McKenzie, 1990), mas é responsável por 20% a 40% da hiperemia mantida em exercício com cargas submáximas e máximas (Marshall, 2007). Em humanos, a concentração de adenosina no plasma

parece não aumentar durante o exercício, o que provavelmente está relacionado a uma rápida meia-vida (Hellsten; Nyberg, 2015). No entanto, no interstício muscular, a concentração de adenosina aumenta com exercício (Hellsten *et al.*, 1998), sugerindo uma contribuição local para a hiperemia (Figura 1), uma vez que a infusão intravascular de adenosina mostrou um papel mínimo na resposta hiperêmica em humanos (Sushant *et al.*, 2016).

Apesar de provocar efeitos potenciais vasodilatadores durante o exercício, a adenosina pode ter efeitos prejudiciais tanto para a saúde quanto para o desempenho esportivo, dependendo do local de ação. Verificou-se que o exercício aeróbico moderado foi capaz de prevenir o aumento na expressão de receptores A2A, das enzimas CD39 e CD73 no córtex e no hipocampo de ratos hipertensos, sugerindo uma menor hidrólise de ATP e produção de adenosina (Cardoso *et al.*, 2018). Além disso, os autores constataram que esses efeitos são responsáveis por prevenir a perda de memória nos ratos hipertensos, uma vez que a ligação da adenosina ao receptor A2A faz parte da etiologia de algumas disfunções cerebrais responsáveis pela perda de memória (Cardoso *et al.*, 2018).

Por fim, o exercício físico extenuante ou uma recuperação inadequada durante sessões de treino levam ao quadro de fadiga mental e comprometem a performance esportiva. O acúmulo de adenosina no sistema nervoso central, principalmente no córtex cingulado anterior, pode ser o principal responsável por essa exaustão, uma vez que inibe vias dopaminérgicas trazendo como consequências um aumento da percepção de esforço e redução no desempenho físico e cognitivo (Martin *et al.*, 2018; Smith *et al.*, 2018). O papel antagonista de adenosina explica o efeito ergogênico comprovado da cafeína e seu uso no meio esportivo (Grgic *et al.*, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo do capítulo, foram evidenciadas várias adaptações agudas, como regulação do fluxo sanguíneo e captação de glicose, e adaptações crônicas, como hipertrofia muscular e aumento da expressão de receptores musculares. Além disso, muitas adaptações do sistema purinérgico podem divergir entre agudas e

crônicas, como atividade da CD39 em plaquetas que aumenta de forma aguda, entretanto, reduz cronicamente.

Ainda é necessário destacar que muitas adaptações crônicas advindas do exercício surgem após sucessivos estímulos agudos com participação pontual e momentânea do sistema purinérgico. Um exemplo é a captação de glicose no músculo, mediado pelo ATP e os receptores P2Ys. Essa é uma adaptação aguda, porém, em longo prazo, sucessivos estímulos de captação de glicose podem proporcionar o controle glicêmico, sem, no entanto, ocorrer qualquer adaptação crônica no que diz respeito ao sistema purinérgico.

Espera-se que novas evidências possam elucidar ainda mais o papel do sistema purinérgico no exercício, com uma especificação mais precisa dos receptores, uma vez que podem desencadear ações antagônicas e diferentes expressões entre espécies. O mesmo pode ocorrer com as enzimas, que podem variar sua expressão entre espécies e entre tipos celulares.

Além disso, aspectos nutricionais e farmacológicos podem influenciar diretamente o sistema purinérgico e causar impactos significativos no campo esportivo, necessitando, portanto, maior esclarecimento sobre os mecanismos de ação. Um exemplo está no papel ergogênico esportivo da suplementação de ATP.

Por fim, é incontestável o papel das purinas nas adaptações do exercício físico, no entanto, estudos futuros devem ampliar e detalhar seus mecanismos de ação, uma vez que o exercício físico se apresenta como uma medida profilática e terapêutica para diversos quadros clínicos.

REFERÊNCIAS

- BALLARD, H. J. ATP and adenosine in the regulation of skeletal muscle blood flow during exercise. *Sheng li xue bao : [Acta physiologica Sinica]*, v. 66, n. 1, p. 67-78, fev. 2014.
- BASSINI-CAMERON, A. *et al.* Effect of caffeine supplementation on haematological and biochemical variables in elite soccer players under physical stress conditions. *British Journal of Sports Medicine*, v. 41, n. 8, p. 523-530, mar. 2007.
- BELIZÁRIO, J. E. *et al.* Skeletal muscle wasting and renewal: a pivotal role of myokine IL-6. *SpringerPlus*, v. 5, n. 1, p. 619, dez. 2016.
- BELVIRANLI, M. *et al.* Effects of grape seed extract supplementation on exercise-induced oxidative stress in rats. *British Journal of Nutrition*, v. 108, n. 02, p. 249-256, jul. 2012.
- BERNE, R. M. Regulation of coronary blood flow. *Physiological reviews*, v. 44, n. 1, p. 1-29, jan. 1964.
- BIAGGIONI, I. Autonomic/metabolic interactions modulating the exercise pressor reflex: the purinergic hypothesis. *The Journal of physiology*, v. 578, n. 1, p. 5-6, jan. 2007.
- BOOTH, F. W.; ROBERTS, C. K.; LAYE, M. J. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Comprehensive Physiology*, v. 2, n. 2, p. 1143-1211, 2012.
- BORNØ, A. *et al.* Purinergic receptors expressed in human skeletal muscle fibres. *Purinergic signalling*, v. 8, n. 2, p. 255-64, jun. 2012.
- BROCH-LIPS, M.; PEDERSEN, T. H.; NIELSEN, O. B. Effect of purinergic receptor activation on Na⁺ -K⁺ pump activity, excitability, and function in depolarized skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, v. 298, n. 6, p. C1438-C1444, jun. 2010.
- BUCHTHAL, F.; FOLKOW, B. Close Arterial Injection of Adenosine Triphosphate and Inorganic Triphosphate into Frog Muscle. *Acta Physiologica Scandinavica*, v. 8, n. 4, p. 312-316, dez. 1944.
- BUCKWALTER, J. B.; CLIFFORD, P. S. The paradox of sympathetic vasoconstriction in exercising skeletal muscle. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, v. 29, n. 4, p. 159-163, 2001.
- BURNSTOCK, G. Purinergic Signaling in the Cardiovascular System. *Circulation Research*, v. 120, n. 1, p. 207-228, jan. 2017.
- BURNSTOCK, G.; ARNETT, T. R.; ORRISS, I. R. Purinergic signalling in the musculoskeletal system. *Purinergic signalling*, v. 9, n. 4, p. 541-72, dez. 2013.
- BUSTAMANTE, M. *et al.* Electrical stimulation induces IL-6 in skeletal muscle through extracellular ATP by activating Ca(2+) signals and an IL-6 autocrine loop. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, v. 306, n. 8, p. E869-82, abr. 2014.
- CARDOSO, A. M. *et al.* Exercise training prevents ecto-nucleotidases alterations in platelets of hypertensive rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 371, n. 1-2, p. 147-156, dez. 2012.

CARDOSO, A. M. *et al.* Swimming training prevents alterations in ecto-NTPDase and adenosine deaminase activities in lymphocytes from N ω -nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride induced hypertension rats. *Journal of Hypertension*, v. 33, n. 4, p. 763-772, abr. 2015.

CARDOSO, A. M. *et al.* Physical exercise prevents memory impairment in an animal model of hypertension through modulation of CD39 and CD73 activities and A2A receptor expression. *Journal of Hypertension*, v. 37, n. 1, p. 135-143, jul. 2018.

CASAS, M.; BUVINIC, S.; JAIMOVICH, E. ATP Signaling in Skeletal Muscle. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, v. 42, n. 3, p. 110-116, jul. 2014.

CASPERSEN, C. J.; POWELL, K. E.; CHRISTENSON, G. M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public health reports*, v. 100, n. 2, p. 126-31, 1985.

CODELLA, R. *et al.* May the force be with you: why resistance training is essential for subjects with type 2 diabetes mellitus without complications. *Endocrine*, v. 62, n. 1, p. 14-25, 2018.

CRECELIUS, A. R.; KIRBY, B. S.; DINENNO, F. A. Intravascular ATP and the Regulation of Blood Flow and Oxygen Delivery in Humans. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, v. 43, n. 1, p. 5-13, jan. 2015.

FERNÁNDEZ-VERDEJO, R. *et al.* Exercise Sensitizes Skeletal Muscle to Extracellular ATP for IL-6 Expression

in Mice. *International Journal of Sports Medicine*, v. 35, n. 04, p. 273-279, set. 2013.

FIUZA-LUCES, C. *et al.* Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. *Nature Reviews Cardiology*, v. 15, n. 12, p. 731-743, 2018.

GLEESON, M. Immune function in sport and exercise. *Journal of applied physiology*, v. 103, n. 2, p. 693-9, 2007.

GLEESON, M. *et al.* The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature reviews Immunology*, v. 11, n. 9, p. 607-615, 2011.

GRGIC, J. *et al.* Effects of caffeine intake on muscle strength and power: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, v. 15, n. 1, p. 11, dez. 2018.

GULATI, P. *et al.* Amino Acids Activate mTOR Complex 1 via Ca²⁺/CaM Signaling to hVps34. *Cell Metabolism*, v. 7, n. 5, p. 456-465, may 2008.

HASKÓ, G.; CRONSTEIN, B. Regulation of inflammation by adenosine. *Frontiers in immunology*, v. 4, p. 85, 2013.

HAWLEY, J. A. *et al.* Integrative biology of exercise. *Cell*, v. 159, n. 4, p. 738-749, 2014.

HELLSTEN, Y. *et al.* Adenosine concentrations in the interstitium of resting and contracting human skeletal muscle. *Circulation*, v. 98, n. 1, p. 6-8, jul. 1998.

HELLSTEN, Y.; NYBERG, M. Cardiovascular Adaptations to Exercise

Training. *In: Comprehensive Physiology*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2015. v. 6, p. 1-32.

HOMSHER, E. *et al.* Calcium regulation of thin filament movement in an in vitro motility assay. *Biophysical Journal*, v. 70, n. 4, p. 1881-1892, abr. 1996.

ITO, N. *et al.* ATP-Induced Increase in Intracellular Calcium Levels and Subsequent Activation of mTOR as Regulators of Skeletal Muscle Hypertrophy. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, n. 9, p. 2804, set. 2018.

JÄGER, R. *et al.* Oral adenosine-5'-triphosphate (ATP) administration increases blood flow following exercise in animals and humans. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, v. 11, n. 1, p. 28, jun. 2014.

JIMÉNEZ, C. M. *et al.* Extracellular ATP promotes protein synthesis in skeletal muscle through activation of the Akt-mTOR signaling pathway. *The FASEB Journal*, v. 32, n. 1_supplement, p. 856.29, 2018.

KLABUNDE, R. E. Conditions for dipyridamole potentiation of skeletal muscle active hyperemia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, v. 250, n. 1, p. H62-H67, jan. 1986.

LANGFORT, J. *et al.* Effect of Various Types of Exercise Training on 5'-Nucleotidase and Adenosine Deaminase Activities in Rat Heart: Influence of a Single Bout of Endurance Exercise. *Biochemical and Molecular Medicine*, v. 59, n. 1, p. 28-32, out. 1996.

LAXSON, D. D.; HOMANS, D. C.; BACHE, R. J. Inhibition of adenosine-

mediated coronary vasodilation exacerbates myocardial ischemia during exercise. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, v. 265, n. 5, p. H1471-H1477, nov. 1993.

LI, J.; KING, N. C.; SINOWAY, L. I. ATP concentrations and muscle tension increase linearly with muscle contraction. *Journal of Applied Physiology*, v. 95, n. 2, p. 577-583, ago. 2003.

MARSHALL, J. M. The roles of adenosine and related substances in exercise hyperaemia. *The Journal of physiology*, v. 583, n. Pt 3, p. 835-45, set. 2007.

MARTIN, K. *et al.* Mental Fatigue Impairs Endurance Performance: A Physiological Explanation. *Sports Medicine*, v. 48, n. 9, p. 2041-2051, set. 2018.

MAY, C. *et al.* Extracellular ATP activates ERK1/ERK2 via a metabotropic P2Y1 receptor in a Ca²⁺ independent manner in differentiated human skeletal muscle cells. *Biochemical Pharmacology*, v. 71, n. 10, p. 1497-1509, may 2006.

MCCORD, J. L.; TSUCHIMOCHI, H.; KAUFMAN, M. P. P2X2/3 and P2X3 receptors contribute to the metaboreceptor component of the exercise pressor reflex. *Journal of Applied Physiology*, v. 109, n. 5, p. 1416-1423, 2010.

MCGLORY, C.; DEVRIES, M. C.; PHILLIPS, S. M. Skeletal muscle and resistance exercise training; the role of protein synthesis in recovery and remodeling. *Journal of Applied Physiology*, v. 122, n. 3, p. 541-548, 2017.

MIRON, V. V. *et al.* High-intensity intermittent exercise increases adenosine

hydrolysis in platelets and lymphocytes and promotes platelet aggregation in futsal athletes. *Platelets*, p. 1-8, out. 2018.

MORTENSEN, S. P. *et al.* Two weeks of muscle immobilization impairs functional sympatholysis but increases exercise hyperemia and the vasodilatory responsiveness to infused ATP. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, v. 302, n. 10, p. H2074-H2082, may 2012a.

MORTENSEN, S. P. *et al.* Lifelong physical activity preserves functional sympatholysis and purinergic signalling in the ageing human leg. *The Journal of physiology*, v. 590, n. 23, p. 6227-36, 1 dez. 2012b.

MORTENSEN, S. P.; SALTIN, B. Regulation of the skeletal muscle blood flow in humans. *Experimental Physiology*, v. 99, n. 12, p. 1552-1558, dez. 2014.

NEWSHOLME, E. A. *et al.* Maximal activities of enzymes involved in adenosine metabolism in muscle and adipose tissue of rats under conditions of variations in insulin sensitivity. *FEBS letters*, v. 181, n. 1, p. 189-92, fev. 1985.

NIEMAN, D. *et al.* Effect of High-Versus Moderate-Intensity Exercise on Lymphocyte Subpopulations and Proliferative Response. *International Journal of Sports Medicine*, v. 15, n. 04, p. 199-206, may 1994.

OSORIO-FUENTEALBA, C. *et al.* Electrical Stimuli Release ATP to Increase GLUT4 Translocation and Glucose Uptake via PI3K -Akt-AS160 in Skeletal Muscle Cells. *Diabetes*, v. 62, n. 5, p. 1519-1526, 2012.

PEAKE, J. M. *et al.* Muscle damage and inflammation during recovery from exercise. *Journal of Applied Physiology*, v. 122, n. 3, p. 559-570, 2017.

PEDERSEN, B. K. Muscle as a secretory organ. *Comprehensive Physiology*, v. 3, n. 3, p. 1337-1362, 2013.

PEDERSEN, L. *et al.* Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6-dependent NK cell mobilization and redistribution. *Cell Metabolism*, v. 23, n. 3, p. 554-562, 2016.

PESCATELLO, L. S. *et al.* ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2014. 456 p.

ROQUE, F. R. *et al.* Moderate exercise training promotes adaptations in coronary blood flow and adenosine production in normotensive rats. *Clinics*, v. 66, n. 12, p. 2105-2111, 2011.

RUTKIEWICZ, J.; GÓRSKI, J. Effect of exercise on adenosine deaminase activity in rat skeletal muscles. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*, v. 43, n. 3, p. 219-22, set. 1992.

SALTIN, B.; MORTENSEN, S. P. Inefficient functional sympatholysis is an overlooked cause of malperfusion in contracting skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, v. 590, n. 24, p. 6269-6275, dez. 2012.

SANDONÀ, D. *et al.* Characterization of the ATP-hydrolysing activity of alpha-sarcoglycan. *The Biochemical journal*, v. 381, n. Pt 1, p. 105-12, jul. 2004.

SANDONÀ, D. *et al.* The T-tubule membrane ATP-operated P2X₄ receptor influences contractility of skeletal muscle. *The FASEB Journal*, v. 19, n. 9, p. 1184-1186, jul. 2005.

SCHWARTZ, L. M.; MCKENZIE, J. E. Adenosine and active hyperemia in soleus and gracilis muscle of cats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, v. 259, n. 4, p. H1295-H1304, out. 1990.

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

SIQUEIRA, I. R. *et al.* A neuroprotective exercise protocol reduces the adenine nucleotide hydrolysis in hippocampal synaptosomes and serum of rats. *Brain Research*, v. 1316, p. 173-180, fev. 2010.

SMITH, M. R. *et al.* Mental Fatigue and Soccer: Current Knowledge and Future Directions. *Sports Medicine*, v. 48, n. 7, p. 1525-1532, jul. 2018.

SPRAGUE, R. S. *et al.* Erythrocytes as controllers of perfusion distribution in the microvasculature of skeletal muscle. *Acta Physiologica*, v. 202, n. 3, p. 285-292, jul. 2011.

STANFORD, K. I.; GOODYEAR, L. J. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Advances in Physiology Education*, v. 38, n. 4, p. 308-314, dez. 2014.

SUK KIM, M. *et al.* ATP stimulates glucose transport through activation of P2 purinergic receptors in C2C12 skeletal muscle cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 401, n. 2, p. 205-214, may 2002.

SUSHANT, R. *et al.* Effect of Prolonged Adenosine Infusion on Resting Forearm Vasodilatory Responses and Exercise Hyperemia. *The FASEB Journal*, v. 30, n. 1_supplemen, p. 763.6, 2016.

WACKERHAGE, H. *et al.* Stimuli and sensors that initiate skeletal muscle hypertrophy following resistance exercise. *Journal of Applied Physiology*, v. 126, n. 1, p. 30-43, 2019.

WEDELL-NEERGAARD, A.-S. *et al.* Exercise-Induced Changes in Visceral Adipose Tissue Mass are Regulated by IL-6 Signaling: A Randomized Controlled Trial. *Cell Metabolism (In Press)*, p. 1-12, 2018.

WHITHAM, M.; FEBBRAIO, M. A. The ever-expanding myokinome: discovery challenges and therapeutic implications. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 15, n. 10, p. 719-729, 2016.

YEGUTKIN, G. G. Nucleotide- and nucleoside-converting ectoenzymes: Important modulators of purinergic signalling cascade. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*, v. 1783, n. 5, p. 673-694, may 2008.