

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO EM FARMÁCIA

CAROLINE GABRIELA SANTOS DO NASCIMENTO

Pílulas do exercício: Uma revisão de literatura na perspectiva DOHaD

Porto Alegre, 2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO EM FARMÁCIA

CAROLINE GABRIELA SANTOS DO NASCIMENTO

Pílulas do exercício: Uma revisão de literatura na perspectiva DOHaD

Trabalho de conclusão de curso de graduação
apresentado para obtenção do grau de farmacêutico
(a) do curso de Farmácia da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul.
Orientadora: Prof.^a Dra Cristiane Matté

Porto Alegre, 2021

“No momento em que minhas pernas começam a se mover, meus pensamentos começam a fluir.”
(Henry David Thoreau)

Este artigo foi elaborado segundo as normas do Jornal Internacional de Nutrição Esportiva e Metabolismo do Exercício apresentadas em anexo.

Pílulas do exercício: Uma revisão de literatura na perspectiva DOHaD

Caroline Gabriela Santos do Nascimento¹, Cristiane Matté^{2, 3, 4}

¹ Graduanda em Farmácia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

² Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

³ Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

⁴ Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

RESUMO

A mudança no estilo de vida ocasionada pelos avanços tecnológicos, atrelado ao sedentarismo vem repercutindo de forma negativa na saúde do homem moderno. Estima-se que a obesidade e o sobrepeso acometam a saúde de mais de 2,3 bilhões de pessoas em todo o planeta. A prática de exercício regular é recomendando para todos os indivíduos incluindo gestantes. Para gestantes é recomendado cerca de 150 minutos semanais de atividade física moderada. Contudo, alguns tipos de complicações podem apresentar contraindicações, desta forma, o desenvolvimento de estratégias com o desenvolvimento de moléculas que mimetizem o exercício físico seria desejado. Os miméticos do exercício são uma classe de moléculas que imitam ou intensificam os efeitos terapêuticos do exercício. AICAR, GW501516 e Metformina são algumas das moléculas que estão sendo investigadas como “pílula do exercício”. AICAR é um agonista AMPK, os seus efeitos vêm sendo associado a melhora no desempenho físico, como forma de ativar o metabolismo muscular na ausência de exercício. A literatura elucida diversos benefícios ocasionados pela administração de AICAR em diferentes órgãos e tecidos. No músculo esquelético é visto o aumento na captação de glicose, aumento de GLUT-4 e na oxidação de ácidos graxos. Tais benefícios se assemelham com os ocasionados pela prática de exercício físico. GW501516 é um agonista PPAR δ , apresenta-se promissor no tratamento de distúrbios metabólicos, vem sendo empregado na melhora de performance de atletas. Metformina é um fármaco antidiabético que impacta na melhora de parâmetros metabólicos, os seus efeitos são atribuídos a ativação da AMPK.

Palavras-chave: exercício miméticos; fármacos, DOHaD; gestação

ABSTRACT

A change in lifestyle caused by technological advances, linked to a sedentary lifestyle, has had a negative impact on modern man's health. It is estimated that obesity and overweight affect the health of over 2.3 billion people across the planet. Regular exercise is recommended for all individuals, including pregnant women. For pregnant women, about 150 minutes weekly of moderate physical activity is recommended. However, some types of complications may present contraindications, therefore, the development of a strategy with the development of molecules that mimic the desired physical exercise. Exercise mimetics are a class of molecules that mimic or enhance the therapeutic effects of exercise. AICAR, GW501516 and Metformin are some of the molecules that are being investigated as "exercise pill". AICAR is an AMPK agonist, its main effects being associated with improved physical performance, as a way to activate muscle metabolism in the absence of exercise. Literature elucidates several benefits of AICAR administration in different organs and tissues. In skeletal muscle, an increase in glucose uptake, an increase in GLUT-4 and fatty acid oxidation is observed. These benefits are similar to those caused by physical exercise. GW501516 is a PPAR δ agonist, shows promise in the treatment of metabolic disorders and has been used to improve athlete performance. Metformin is an antidiabetic drug that impacts on the improvement of metabolic parameters, its effects are attributed to AMPK activation.

Keywords: exercise mimetics; drugs, DOHaD; gestation

Introdução

Evidências científicas acerca da importância do exercício físico vem demonstrando o impacto positivo em relação à saúde. Historicamente, o homem nômade dependia do movimento físico para a sua sobrevivência, contudo, atualmente, a mudança no estilo de vida combinada com a baixa atividade física vem repercutindo negativamente na saúde do homem moderno (GUALANO e TINUCCI, 2011). Estima-se que a obesidade e o sobrepeso acometem a saúde de mais de 2,3 bilhões de pessoas em todo o planeta comprovando a importância da prática de atividade física regular (WHO, 2019). Diante da atual realidade, onde muitas pessoas se encontram em casa devido a pandemia pelo vírus Sars-Cov-2, causador da COVID-19, foram criadas novas diretrizes pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2020), a qual recomenda atividade física moderada de 150 a 300 minutos, ou de 75 a 150 minutos de atividade física intensa semanal. O exercício físico beneficia jovens e idosos, prevenindo e auxiliando no tratamento de uma ampla variedade de doenças, dentre elas: doenças cardiovasculares, diabetes mellitus (DM) e câncer (WIDMANN et al, 2019). O exercício físico também demonstrou impactar positivamente na saúde do cérebro na presença ou ausência de patologia, preservando a função cognitiva e protegendo contra alterações relacionadas a doenças neurodegenerativas (CASSILHAS et al., 2015; FAN e EVANS, 2017).

A literatura vem descrevendo os inúmeros benefícios da prática de exercício físico para gestantes, como uma intervenção eficaz na prevenção do ganho excessivo de peso e uma forma eficaz de controlar a glicemia no intuito de prevenir o diabetes gestacional (BARAKAT, 2018). Contudo, há uma parcela da população que, por motivos de saúde e idade, não têm condições físicas de realizar exercício físico, assim como gestantes que possuem contraindicações e ficam impedidas de usufruir da variedade de benefícios que a atividade regular proporciona. Nos últimos anos com o avanço da ciência houve uma maior compreensão acerca das vias moleculares ativadas pelo exercício possibilitando o desenvolvimento de moléculas que pretendem imitar os efeitos celulares da terapia com exercícios (LI e LAHER, 2015). Atualmente tem-se uma lista de moléculas candidatas a “pílulas” do exercício, dentre elas, o AICAR, o GW501516 e a Metformina.

O AICAR, 5-aminoimidazol-4-carboxamida, é um análogo sintético de monofosfato de adenosina (AMP) que pode ativar farmacologicamente a proteína cinase ativada por AMP (AMPK) (NARKAR et al., 2008). A AMPK é uma enzima primordial que detecta o estado de energia celular e regula várias vias do metabolismo (FISHER et al., 2005). Essa proteína cinase tem dentre as suas funções aumentar a oxidação de ácidos graxos, pela inativação da enzima acetil-CoA-carboxilase (ACC) favorecendo a β -oxidação dos ácidos graxos, assim como, fosforila e inibe a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA-redutase, enzima que participa da via de síntese do colesterol, resultando na diminuição da síntese de lipídios e esteróis (YANG et al., 2012).

O GW501516 é um agonista do receptor ativado por proliferador de peroxissoma- β/δ , (PPAR δ), e anteriormente foi estudado como um possível fármaco para tratar distúrbios metabólicos, sendo empregado para estimular o uso de ácidos graxos pelo músculo esquelético em substituição a glicose (LI e LAHER., 2015). Narkar et al. (2008), investigaram os efeitos de duas moléculas identificadas como AICAR e GW501516 na resistência física de camundongos. Foi observado que as moléculas exercem efeitos sobre a remodelação da fibra muscular, aumento da biogênese mitocondrial, estimulação da oxidação de glicose e ácidos graxos sendo denominadas "pílulas miméticas".

A metformina é um fármaco pertencente à classe das biguanidas, aprovada pelo FDA em 1994. Atualmente, o fármaco é utilizado para DM. A literatura sugere que a metformina pode impactar no perfil lipídico, auxiliando na redução do colesterol total e frações, assim como auxiliar no controle dos níveis de glicose no sangue e melhorar a pressão arterial em indivíduos obesos (GUERRIERI et al., 2017).

É apresentado pela literatura que o termo "pílula do exercício" foi citado pela primeira vez por Himms-hagen (2004) que levanta a possibilidade de uma pílula que acarretasse no aumento do gasto de energia, sendo direcionada para os principais órgãos envolvidos no metabolismo de queima de energia na forma de calor, por conseguinte NAKAR et al. (2008) publicaram que as pílulas miméticas são uma promissora alternativa, mimetizando os efeitos do exercício físico (HIMMS-HAGEN, 2004; NAKAR et al., 2008; LI e LAHER, 2015). Portanto, a presente pesquisa objetivou analisar os principais achados relacionados

ao uso do AICAR, GW501516 e Metformina. Também serão analisados os efeitos dos miméticos do exercício em gestantes.

Exercício Físico

A industrialização e a urbanização modificaram o estilo de vida e os padrões alimentares dos indivíduos. A inserção do transporte mecanizado e o grande aumento na ingestão de alimentos rápidos, designados “fast-foods” vem contribuindo para um comportamento sedentário e preocupante, visto que, há um aumento na prevalência de indivíduos com sobrepeso e obesidade. A obesidade aumenta o risco de morbidades crônicas, tais como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares e alguns tipos de cânceres (HRUBY e HU, 2014). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS): atualmente, a obesidade é um dos mais graves problemas de saúde. As doenças crônicas não transmissíveis constituem sete das dez principais causas de morte no mundo, permanecendo nos últimos 20 anos, a doença cardíaca como a principal causa de morte no mundo (WHO, 2020). Sabe-se que a atividade física é um componente importante para a perda e manutenção do peso. A prática de exercício físico regular também acarreta em uma melhor aptidão cardiorrespiratória e em uma melhor qualidade de vida (JAKICIC e DAVIS, 2011).

Nas últimas décadas vem crescendo o interesse científico acerca dos benefícios do exercício físico. Atualmente, a terapia com exercícios vem sendo utilizada no tratamento e prevenção de inúmeras doenças. Pedersen e Saltin (2015) realizaram uma revisão que fornece uma lista de 26 doenças diferentes que abordam a terapia com exercício físico, dentre as classes de doenças abordadas estão: doenças psiquiátricas (depressão, ansiedade, estresse, esquizofrenia), doenças neurológicas (demência, doenças de Alzheimer e Parkinson), doenças metabólicas (obesidade, síndrome metabólica, DM2) dentre outras.

Identificada a inatividade física como um fator de risco para doenças crônicas, como diferenciarmos atividade física de exercício físico? A atividade física pode ser denominada como qualquer movimento corporal realizado pelos músculos esqueléticos que acarretem em gasto de energia, incluindo as atividades diárias como caminhar, subir escada, banhar-se, etc. Já o exercício físico é denominado um

movimento planejado, estruturado e repetitivo. Considera-se o exercício físico uma subcategoria da atividade física. Ao exercício físico pode se atribuir o objetivo de auxiliar na melhora da aptidão física que consiste em: condição aeróbica, força e flexibilidade (ARAÚJO e ARAÚJO, 2000).

O maior órgão em massa do ser humano é o músculo esquelético, que compreende cerca de 40% da massa corporal e faz contribuições essenciais para a saúde dos indivíduos. O músculo esquelético apresenta alta plasticidade para sofrer adaptações fenotípicas quando submetido a sessões de exercícios, resultando na remodelação muscular, por consequência, aumentando a resistência e força e contribuindo para a longevidade (LESSARD et al., 2018).

Visto a aptidão do exercício em modificar o fenótipo muscular em respostas aos estímulos, há interesse científico e comercial em desenvolver compostos farmacológicos que mimetizam os efeitos do exercício para o tratamento de doenças crônicas. Esses compostos são chamados de "pílula do exercício" ou "miméticos do exercício" (NAKAR et al., 2018; LESSARD et al., 2018) e serão abordados nesse trabalho.

Metabolismo durante o exercício físico

O movimento é uma característica inerente ao ser humano. O movimento possibilita a capacidade de manifestar a individualidade gerando através dele, um padrão sequencial, que provoca a expressão facial, a comunicação, comportamento corporal e o desempenho das funções motoras (SILVA JUNIOR; PAIVA NETO, 2009). O metabolismo, palavra designada para descrever as milhares de reações químicas que acontecem no organismo as quais são catalisadas por enzimas e são organizadas em sequências de reações consecutivas, chamadas rotas. Algumas rotas permitem que haja degradação de nutrientes orgânicos, provenientes da dieta, como a carboidratos, lipídeos e proteínas, e são convertidos em produtos finais simples, a fim de extrair energia para as células. Esses processos podem ocorrer na presença ou ausência de oxigênio, sendo denominados aeróbios e anaeróbios, consecutivamente (NELSON L., COX M., 2014).

A energia oriunda da dieta é transferida para uma molécula que atua como uma moeda celular, ou seja, tem alta capacidade de armazenamento e liberação de

energia denominada trifosfato de adenosina (ATP). A estrutura da molécula de ATP é composta pela adenosina (base nitrogenada + ribose) a qual é ligada por uma sequência de três grupos fosfatos. São nessas ligações que a energia é obtida e pode ser liberada por degradação ou hidrólise de ATP e constitui uma fonte de energia instantânea. A conversão de ATP em adenosina difosfato (ADP) e fosfato inorgânico (Pi) acarreta em liberação de energia, proveniente da clivagem da ligação, que pode ser utilizada para contração muscular (LIPMANN, 1941).

Quando há uma contração muscular intensa, a taxa de hidrólise do ATP tende a aumentar, esse aumento pode chegar em mais de 100x. Em situações em que a demanda energética é acentuada, as reações de ATP aumentam de forma que a ressíntese de ATP seja diretamente proporcional a sua hidrólise (SCHRANNER et al., 2020). Quando a demanda por ATP é cessada a enzima adenilato-cinase pode reciclar o AMP, convertendo em ADP e, por conseguinte em ATP, o que caracteriza que o ATP pode ser reciclado durante a realização de exercício físico e dependerá da intensidade e tempo da prática física (NELSON L., COX M., 2014).

O processo de reciclagem do ATP pode ser realizado por três processos metabólicos, tais são: metabolismo anaeróbico alático, metabolismo anaeróbico láctico e metabolismo aeróbico (SILVA JUNIOR; PAIVA NETO, 2009). O metabolismo anaeróbico é designado um processo metabólico que ressintetiza ATP na ausência de oxigênio e é subclassificado em dois processos: anaeróbico alático e láctico. O processo anaeróbico alático é denominado como fosfocreatina ou ATP-creatina fosfato (CP). Esse mecanismo é utilizado durante a realização de atividades físicas intensas e de curta duração (SILVA JUNIOR; PAIVA NETO, 2009). A fosfocreatina atua como uma fonte imediata de grupo fosforil para a síntese rápida de ATP a partir de ADP, catalisada pela enzima creatina-cinase. Quando ocorre um aumento abrupto de energia esgotando o ATP, o reservatório de creatina fosfato é utilizado de forma a aumentar a reposição de ATP. Quando o consumo de ATP diminui, o ATP produzido por catabolismo é utilizado para reconstituir os reservatórios da creatina fosfato (NELSON L., COX M., 2014). O metabolismo anaeróbico láctico ou glicólise é caracterizada como uma via que produz duas moléculas de piruvato originadas da oxidação de uma molécula de glicose, com

energia conservada em forma de ATP E NADH. A necessidade de energia intensa ocasiona que os músculos usem como fonte de energia os estoques de glicose como combustível para gerar ATP por fermentação com lactato como produto final (NELSON L., COX M., 2014).

O metabolismo aeróbio utiliza oxigênio para realizar a ressíntese do ATP. A glicose é completamente degradada e requer processos altamente complexos, tais quais: glicólise, ciclo de Krebs e sistema de transporte de elétrons. Exercícios prolongados, com baixa intensidade, apresentam predomínio do sistema aeróbio. Os substratos utilizados são glicose, gordura e proteína e o predomínio dependerá da intensidade e do tempo do exercício físico (SILVA JUNIOR; PAIVA NETO, 2009).

Quando há uma baixa ou alta disponibilidade de energia o metabolismo ativa mecanismos específicos afim de proteger as células. Dentre os mecanismos estão a via de sinalização mTOR, AMPK, grelina O-acetil transferase (GOAT) e Sirtuínas (NOGUEIRAS et al., 2021).

AMPK é um complexo heterotrimérico formado por 3 subunidades, uma subunidade α catalítica, que possui duas isoformas, $\alpha 1$ e $\alpha 2$, e duas subunidades β e γ reguladoras, cujas isoformas são $\beta 1$, $\beta 2$ e $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$. Essa enzima desempenha papel essencial no metabolismo energético, atuando na manutenção da resposta celular sendo responsiva a disponibilidade de energia proveniente da síntese de ATP (JEON, 2016). É imprescindível para a sobrevivência das células que as concentrações de ATP se mantenham constantes. Quando há redução na concentração de ATP por consumo em processos bioquímicos, ocorre a produção do AMP em duas etapas. Primeiro ocorre a hidrólise do ATP produzindo ADP, posteriormente a reação catalisada pela enzima adenilato-cinase produz AMP e ATP, a partir de duas moléculas de ADP, sendo um processo rápido de recuperação de ATP. O aumento na relação AMP:ATP, sucedido pelo aumento na concentração de AMP ou da diminuição na concentração de ATP ativa alostericamente a AMPK (NELSON, 2014). O aumento na concentração de AMP acarreta na formação de um complexo AMP-AMPK na subunidade γ que, por conseguinte ativa a subunidade α catalítica. O complexo apresenta uma afinidade aumentada por uma cinase específica denominada AMPKK-LKB1 que fosforila o resíduo de Thr172 aumentando a atividade catalítica da enzima e mantém a cinase na forma ativa, pois previne a desfosforilação

de Thr172 presente na alça de ativação da subunidade α (GUERRIERI et al., 2017). Uma vez ativada, gera mudanças no metabolismo, alterando o anabolismo pelo catabolismo, ou seja, aumenta as vias metabólicas que geram ATP, como oxidação de ácidos graxos e glicólise e desliga vias que consomem energia como síntese de ácidos graxos e de colesterol (TORRE-VILLALVAZO et al., 2019).

Portanto, é visto que a AMPK é ativada pelo estresse gerado por modificações energéticas na célula. Há inúmeros estímulos que podem acarretar a ativação da enzima, podendo ser fisiológicos, como aumento na concentração de cálcio proveniente da contração muscular, assim como pela ação de hormônios, adipocinas e também patológicos como hipóxia, isquemia e estresse oxidativo (HARDIE, 2003).

As sirtuínas são desacetilases descritas como uma classe de enzimas constituídas de 7 proteínas com papel fundamental no metabolismo energético e são dependentes de NAD^+ (NOGUEIRAS et al., 2012). A SIRT1 é a proteína mais estudada do grupo e é descrita como um regulador do metabolismo energético, atuando na regulação de diversos fatores transcricionais como PGC1- α e PPAR- γ , assim como atua em diversas funções celulares, como apoptose, biogênese mitocondrial, dentre outras. Existe uma relação entre a SIRT1 e a AMPK, de forma que, SIRT1 pode promover a desacetilação de LKB1 provocando um aumento na atividade desse gene que, por conseguinte ativa AMPK. Ainda, AMPK provoca um aumento de SIRT1, ocasionando aumento nos níveis de NAD^+ (LAN et al., 2008; GUERRIERI, 2017).

A prática regular de exercício físico provoca adaptações no músculo esquelético através de estímulos que contribuem para o aumento da resistência e da modulação metabólica. O treinamento resistido, o qual envolve a contração muscular, é caracterizado por ser realizado em curto período de tempo, mas em alta intensidade (BOFF et al., 2008; VINA et al., 2012). O exercício resistido possibilita alterações adaptativas, podendo promover um aumento nas proteínas envolvidas na fosforilação oxidativa e no ciclo de Krebs, maior oxidação de ácidos graxos e aumento na capacidade antioxidante (ABREU et al., 2017).

Uma única sessão de exercício resistido é capaz de ativar uma proteína cinase denominada mTOR. Essa proteína é responsiva á altas concentrações de nutriente e também ativada na presença de altas concentrações de aminoácidos de cadeia

ramificada. Quando ativada apresenta como função estimular o crescimento e proliferação celular apresentando uma importância no processo de hipertrofia muscular (IDE et al., 2010).

O exercício físico, além de impactar benéficamente no tecido muscular, também proporciona benefícios para outros tecidos e órgãos. No pulmão promove aumento da capacidade respiratória e no coração melhora o fluxo sanguíneo, promovendo o fortalecimento da função cardíaca e manutenção da pressão arterial. Também auxilia na diminuição da síntese de triglicérides, aumento do colesterol HDL e melhora na resistência à insulina (VINA et al., 2012).

O exercício também impacta positivamente na saúde do cérebro. A literatura apresenta que o exercício é eficiente para prevenir ou prorrogar o aparecimento de doenças neurodegenerativas. Há diversos mecanismos propostos na literatura para elucidar o efeito neuroprotetor ocasionado pelo exercício frente a doenças neurodegenerativas, contudo ainda não é totalmente compreendido (LEE et al., 2021). Um dos efeitos de grande relevância é o aumento da plasticidade, evidenciando a neurogênese hipocampal. Os efeitos do exercício no SNC podem ser atribuídos a diferentes vias de sinalização, sendo atribuídos diversos alvos moleculares, dentre eles: Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), Fator de Crescimento Endotelial vascular (VEGF) e miocinas (GUBERT e HANNAN, 2021).

Exercício na gravidez e diabetes gestacional

Como citado no tópico acima, o exercício físico está associado a benefícios fisiológicos, metabólicos e psicológicos sendo essencial para a manutenção da saúde e uma melhor qualidade de vida. Dentre os benefícios proporcionados pela prática de atividade física durante a gestação estão: melhora da função cardiovascular, ganho de peso limitado, melhora ou prevenção de dores na lombar, estabilidade de humor, prevenção e tratamento do diabetes mellitus gestacional (DMG), aumento de tônus muscular e resistência (MELZER et al., 2010). Uma das complicações mais comuns durante a gestação é o DMG, que vem crescendo juntamente com o sobrepeso e a obesidade materna. O desenvolvimento da intolerância à glicose, juntamente com

o ganho de peso estão associados a comorbidades para a mãe e para o feto.

Mulheres com diagnóstico de DMG apresentam maior risco de complicações graves, incluindo partos cirúrgicos, além do nascimento de bebês macrossômicos e apresentando hipoglicemia neonatal. Além de apresentarem maiores chances de desenvolver DM2 no futuro (A HOPKINS e ARTAL, 2013; BARAKAT et al., 2019). Estudos demonstram que a prática de exercício físico corrobora para uma redução nas chances de desenvolver DM2, ainda que o mecanismo não seja totalmente compreendido, acredita-se que esteja relacionada com o aumento na sensibilidade à insulina e melhora da captação de glicose mediada pela contração no músculo esquelético (DAVENPORT et al., 2018; CAI et al., 2021).

A atividade física regular na gestação impacta de forma significativa a saúde da mãe e do feto. O sobrepeso e obesidade influenciam para um ambiente intrauterino adverso, podendo ocorrer o desenvolvimento de doenças metabólicas na prole, como DM2, doença cardiovascular e doença hepática não alcoólica (KASPER et al., 2021). Com aumento na incidência das doenças crônicas não transmissíveis a prevenção dessas doenças é requerida. Estudos vêm demonstrando que as condições maternas e o ambiente intrauterino exercem grande influência na determinação da saúde e da doença dos filhos na idade adulta (BARAKAT et al., 2019; KLEIN et al., 2020). O interesse na programação fetal e pós-natal estimulou a formação de uma sociedade internacional para o estudo das origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (DOHaD) (WADHWA, 2009).

Ainda que seja um campo novo de pesquisa, há uma série de estudos promissores empregados em modelos animais, que correlacionam o exercício materno como uma intervenção positiva para a saúde metabólica da prole (HARRIS, 2018). São estudadas hipóteses em que a prática de exercício físico durante a gestação acarreta a melhora da tolerância à glicose (FALCÃO et al., 2020; ZHENG et al., 2020), a melhora da saúde cardiovascular (BEESON et al., 2018; LI et al., 2021) e incrivelmente que o exercício materno pode induzir efeito neuroprotetor no cérebro da prole (AUGUST et al., 2020). Stone et al. (2014), empregaram em seu estudo exercício em modelo animal, utilizaram um protocolo onde submeteram ratas Wistar a natação por 30 minutos, por 5 dias na semana, totalizando 4 semanas. Comprovaram

nesse estudo que o exercício aeróbio resultou em um aumento no status antioxidante, confirmando que a prática acarreta em adaptação metabólica do hipocampo.

Segundo as diretrizes Canadense (2019) acerca da atividade física gestacional a recomendação é que todas as mulheres sem contraindicações devem ser fisicamente ativas, incluindo as mulheres que anteriormente a gestação eram sedentárias, gestantes com diagnóstico de DMG, mulheres que apresentem sobrepeso ou obesidade. O tempo preconizado de atividade física moderada pelas diretrizes são de 150 minutos semanais para alcançar resultados satisfatórios na saúde e diminuir os riscos de possíveis complicações na gravidez (CONNEL et al., 2021). A diretriz da OMS sobre atividade física gestacional recomenda que as gestantes incorporem na sua rotina exercícios aeróbicos e de fortalecimento muscular, acumulando pelo menos 150 minutos de exercícios moderados e ressalva que mulheres que eram fisicamente ativas devem continuar as suas atividades durante a gestação e no pós-parto (OMS, 2020).

Gestantes com alguns tipos de complicações podem apresentar contraindicações de exercício durante a gravidez, dentre elas, sangramento uterino, risco de parto prematuro, insuficiência cardíaca congestiva, suspeita de estresse fetal, dentre outras (BENNELL, 2001).

Visto a importância do exercício físico gestacional como forma de contemplar essas mulheres que não podem se submeter a prática de atividade física, o desenvolvimento de novas estratégias empregando moléculas que imitam a terapia como exercício seria desejada?

Exercício miméticos

Segundo Gubert e Hannan (2021), os miméticos do exercício são uma classe terapêutica proposta que imita ou intensifica especificamente os efeitos terapêuticos do exercício. Como podemos ver nos tópicos acima, o exercício físico vem apresentando efeitos benéficos contra uma ampla gama de doenças. A identificação de moléculas que mimetizam ou potencializam os efeitos do exercício físico apresenta um grande potencial para a terapêutica. Contudo, as vias moleculares que o exercício

físico sinaliza são altamente complexas, tornando difícil identificar apenas um alvo para o mimetismo fisiológico (MUISE et al., 2019). A eficiência do mimético do exercício é dependente do alvo e quais órgãos e células estarão envolvidos (GUBERT e HANNAN, 2021). Apesar do exercício mimético ser um campo novo de pesquisa, há inúmeros potenciais alvos descritos na literatura dentre eles ativadores de AMPK, Sirtuina-1 (SIRT-1) e o Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissomo delta (PPAR δ). Essas moléculas são essenciais para o metabolismo energético e a biogênese mitocondrial (FAN e EVANS, 2017; MUISE et al., 2019). Tendo como objetivo acionar esses alvos, foram descritos na literatura algumas moléculas que estão sendo investigadas como "pílulas do exercício", tais quais AICAR, GW501516 e Metformina. Suplementos alimentares também são investigados por produzirem efeitos metabólicos semelhantes aos dos exercícios físicos, principalmente os polifenóis como resveratrol e epicatequinas (GUERRIERI et al., 2017).

AICAR

A molécula 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleotídeo é um intermediário da biossíntese de purinas, comumente encontrada pelo acrônimo AICAR, também é citada na literatura como AICA-ribonucleotídeo, ZMP e Acadesina. Aicar é uma substância endógena e é o princípio ativo do fármaco 5-aminoimidazol-4-carboxamida-1- β -D-ribofuranosídeo (GUERRIERI et al., 2017). O mecanismo de ação do AICAR consiste na ativação da AMPK que dispara uma cascata molecular que induz biogênese mitocondrial e oxidação de ácidos graxos ocasionando mudanças fisiológicas que mimetizam o exercício físico (NAKAR et al., 2008). Primeiramente, o ribosídeo é carregado para dentro das células através dos transportadores de adenosina e fosforilado pela enzima adenosina-cinase dando origem ao nucleotídeo monofosforilado, análogo de AMP, que ativa AMPK (GADALLA et al., 2004; VIŁNJIĆ et al., 2021).

O análogo de monofosfato de adenosina vem contribuindo de forma satisfatória para o entendimento dos efeitos produzidos pela AMPK, visto que age como um ativador inespecífico e é utilizado para investigar os efeitos AMPK em diferentes órgãos, incluindo fígado, músculo esquelético e sistema nervoso central. O ribonucleotídeo inicialmente era investigado para o tratamento de doenças cardíacas isquêmicas mediada pela capacidade de aumentar a concentração local de

adenosina, visto que, a adenosina preserva o coração dos efeitos deletérios acarretados pela reperfusão pós-isquêmica (METZNER et al., 1991). Estudos publicados na literatura apontam diversos efeitos benéficos ocasionados pelo AICAR (independente de AMPK) no sistema cardiovascular, dentre eles: inibição da ativação de neutrófilos, supressão da ativação plaquetária, prevenção de lesão induzida por oxidantes e melhora na recuperação pós-isquêmica do miocárdio (GALIÑANES et al., 1995).

Estudos posteriores correlacionaram a ativação da AMPK e os efeitos do AICAR no músculo cardíaco (VIŁNJÍć et al., 2021). Morrow et al. (2003) demonstraram em seu estudo que o AICAR, via ativação da AMPK, estimulou as células endoteliais da aorta humana a produzir óxido nítrico pelo mecanismo de fosforilação e ativação da enzima eNOS. Recentemente foi publicado um artigo que empregou o tratamento crônico com AICAR impactando em uma mudança metabólica em cardiomiócitos expostos a ácidos graxos livres, tais alterações podem proteger os corações de pacientes com DM2 contra lesão de isquemia-reperfusão (VIGLINO et al., 2019). Também é descrito que a ativação da AMPK alivia a lesão cardíaca ocasionada pela melhora da captação de glicose miocárdica (WANG et al., 2018), redução da fibrose cardíaca e função preservada do coração (NAM et al., 2018). Mais estudos podem ser verificados na tabela 1.

Autor	Ano	Modelo	Dose	RESULTADO
VINCENT et al.	1991	Hepatócitos isolados de ratos	50-500 μ M	O AICAR exerceu uma inibição, dependente da dose, da gliconeogênese, provocando a diminuição dos metabólitos frutose-6-fosfato e glicose-6-fosfato, além de inibir a produção de glicose por outros precursores tais quais: frutose, diidroxiacetona e L-prolina.

HENIN et al.	1995	Hepatócitos isolados de ratos	50-500 μ M	Verificou-se que o AICAR estimula em até 10 vezes a AMPK do fígado de rato. A incubação do AICAR com suspensões de hepatócitos de ratos na presença de glicose, lactato e piruvato causam uma inibição a síntese de ácidos graxos e colesterol.
OJUKA et al.	2000	Músculos epitrocleares de ratos	5 mM	Exposição do tecido muscular, <i>in vitro</i> , ao AICAR induz aumento significativo de GLUT-4 e hexocinase muscular.
AI HUA et al.	2002	Músculos epitrocleares, flexor curto dos dedos e sóleo de ratos	0,5-4 mM	O estudo apresentou que o AICAR aumentou o transporte da glicose em músculo de ratos em jejum e que o uso de AICAR concomitante com estímulos de contração é maior do que o efeito do estímulo sozinho.
BOON et al.	2008	Pacientes diabéticos do tipo 2	0,75 mg/kg/ min por 2 semanas	A infusão intravenosa de AICAR em pacientes diabéticos tipo 2 inibiu a produção de glicose hepática, diminuiu as concentrações plasmáticas de glicose no plasma e inibiu a lipólise.
NARKAR et al.	2008	Camundongo selvagem C57B/6J	500 mg/kg/dia por 4 semanas	Ratos tratados com AICAR tiveram a sua resistência aumentada, em um teste de esteira os ratos tratados com AICAR correram mais que os ratos tratados com veículo. A avaliação da expressão gênica do quadríceps demonstrou que o

				tratamento com AICAR regula positivamente o metabolismo oxidativo. O autor denomina o AICAR como um mimético do exercício físico.
GAIDHU et al.	2011	Ratos Wistar	0,5-1,0 g/kg durante 4 e 8 semanas	Ratos tratados com injeções intraperitoneais de AICAR por 4 e 8 semanas apresentaram redução da adiposidade visceral e subcutânea.
RUEGSEGGER et al.	2017	Ratos Wistar	500 mg/kg por 7 dias	O estudo demonstra que o tratamento com AICAR previne o ganho de gordura quando ratos ativos passam para a inatividade física, comprovando uma prevenção no ganho de gordura.

Tabela 1: Principais estudos realizados sobre o efeito do AICAR no metabolismo.

AICAR como um mimético do exercício

Nakar et al. (2008) publicaram na revista Cell um achado surpreendente, onde o AICAR foi empregado em camundongos sedentários por 4 semanas e obteve como resultado a resistência à corrida aumentada em 44%, associado a ativação de genes ligados ao metabolismo oxidativo. Nesse mesmo estudo, empregou uma molécula denominada GW1516 um agonista PPAR δ . A molécula remodelou o músculo esquelético de camundongos treinados e em sinergia com o exercício físico aumentou a resistência à corrida, aumentando o tempo de corrida em 68% e a distância em 70% quando comparado aos camundongos treinados tratados apenas com veículo. O autor cita esse achado como uma nova estratégia farmacológica para reprogramar a resistência muscular (NAKAR et al., 2008). A partir desse estudo o AICAR passou a ser chamado de “pílula do exercício”.

Devido a esses achados relacionando o uso do fármaco com a melhora no desempenho físico, o AICAR foi proibido para o uso em atletas pela Agência Mundial Antidopagem (WDA) no ano de 2009 (WONG et al., 2017). Guerrieri e Praag (2015) demonstraram em seu estudo que o exercício físico e a administração de AICAR ativam de forma semelhante o metabolismo muscular. Contudo, apenas o exercício ocasiona o estresse mecânico que juntamente com a administração do AICAR pode ser benéfico em algumas situações (VISNJIC et al., 2021). Há um crescente número de artigos utilizando o AICAR como um potencial tratamento para disfunções musculares. Southern et al. (2020), investigou o uso do AICAR para tratar a deficiência de fucutina no músculo esquelético, o fármaco falhou em resgatar déficits mitocondriais em camundongos, mas teve efeitos benéficos acelerando recuperação da contratilidade.

É descrito na literatura que a prática de exercício gera uma melhora na sensibilidade muscular à insulina, o que também é ocasionado pelo uso prévio de AICAR (KJØBSTED et al., 2014). Bradley et al. (2015) investigaram os efeitos do ativador AMPK na perfusão microvascular e na captação de glicose no músculo esquelético, obtiveram melhora na captação de glicose mediada pela insulina, aumento na captação de glicose muscular mediada pela insulina, aumento do volume microvascular no músculo esquelético por uma via dependente de NOS e estimulado por insulina. O envelhecimento pode provocar um declínio da função muscular, e a prática de atividade física pode evitar ou atrasar essas mudanças. Contudo, o envelhecimento pode dificultar a prática de exercício, estratégias para manter a massa muscular esquelética relacionada à idade são exploradas. Kobiljo et al. (2014) investigaram os efeitos do AICAR em camundongos transgênicos jovens e idosos, obtiveram função motora melhorada nos dois grupos, contudo, a administração do AICAR foi empregada por mais tempo em camundongos idosos (14 dias) do que em camundongos jovens (3 dias). Outro achado do estudo foi o aumento da expressão hipocampal da maturação neuronal e dos genes relacionados à antiapoptose ocasionando em uma melhora na cognição.

O AICAR é empregado em camundongos mdx, modelo animal para distrofia muscular de Duchenne e foi demonstrado melhora na função muscular, diminuição da inflamação, aumento do metabolismo oxidativo nas fibras (JAHNKE et al., 2012) e

quando combinado com o treinamento físico foi obtido como achado a melhora no desempenho funcional e da capacidade aeróbica (BUENO JÚNIOR et al., 2012).

Ruegsegger et al. (2017) relataram em suas descobertas que o emprego do AICAR pode prevenir um aumento de gordura corporal e promover mudanças do tecido adiposo visceral e subcutâneo em uma transição de exercício físico para um estado inativo. Ainda que, nada possa substituir o exercício físico o AICAR tem se mostrado promissor como um mimético do exercício e mais estudos são necessário para comprovar sua eficácia.

AICAR: potencial fármaco para o tratamento de DM2

Vincent et al. (1991) investigaram o uso de AICAR nas células do fígado, demonstrou em seu estudo que a molécula exerceu um efeito supressor na gliconeogênese ao inibir a enzima frutose-1,6-bisfosfatase. Henin et al. (1995) demonstraram em sua pesquisa que o AICAR estimulou em até 10 vezes os efeitos da AMPK nos hepatócitos de ratos ocasionando a inibição da enzima acetil-CoA-carboxilase e 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-redutase, enzimas responsáveis pela síntese de triglicerídeos e colesterol, respectivamente.

A contração do músculo esquelético compactua com diversos efeitos metabólicos relacionados a AMPK que contribui de forma ativa no metabolismo da glicose. A literatura apresenta que o transporte de glicose é aumentado em resposta à contração muscular que estimula a translocação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) para a membrana celular (MIYAMOTO et al., 2007). Ojuka et al. (2000) comprovaram em seu estudo que a exposição *in vitro* ao AICAR, acarreta em aumento significativo da proteína GLUT4 e hexocinase muscular. Ai Hua et al. (2002) mostraram em seu estudo que o AICAR aumentou o transporte de glicose em músculo epitroclear de ratos em jejum e que o aumento é ainda maior quando combinado com exercício físico. Boon et al. (2008) investigaram os efeitos da infusão de AICAR em pacientes diabéticos tipo 2. No seu estudo, demonstraram que a ativação da AMPK *in vivo*, inibiu a produção de glicose hepática e manteve a captação de glicose por todo corpo, além de reduzir a lipólise diminuindo significativamente as concentrações plasmáticas de ácidos graxos não esterificados.

Sabe-se que indivíduos obesos apresentam alto risco de desenvolver DM2 e o tratamento para ser bem-sucedido depende da diminuição da adiposidade e manutenção do peso corporal. Gaidhu et al. (2011) demonstraram em seu estudo que a ativação crônica da AMPK induzida pelo AICAR impulsiona alterações no metabolismo do tecido adiposo e acarreta na redução da adiposidade visceral e subcutânea em ratos. Por outro lado, a administração oral do AICAR apresenta limitações, pois é pouco biodisponível quando administrado em solução (<5%) sendo preferencialmente empregado na forma intravenosa, dificultando o emprego no tratamento do diabetes mellitus em longo prazo (DIXON R. et al., 1991). A captação de glicose induzida pelo AICAR tem seu efeito mediado pela ativação da AMPK, portanto independe da sinalização da insulina, podendo ter efeitos benéficos para indivíduos que apresentam resistência à insulina, sendo um alvo importante para o emprego na redução da glicose sanguínea (JØRGENSEN et al., 2021). Os estudos citados corroboram a importância da ativação da AMPK via AICAR no metabolismo energético que estão resumidas na figura 1, e sugerem grande relevância como um potencial composto terapêutico para o tratamento de DM2 e outras disfunções metabólicas.

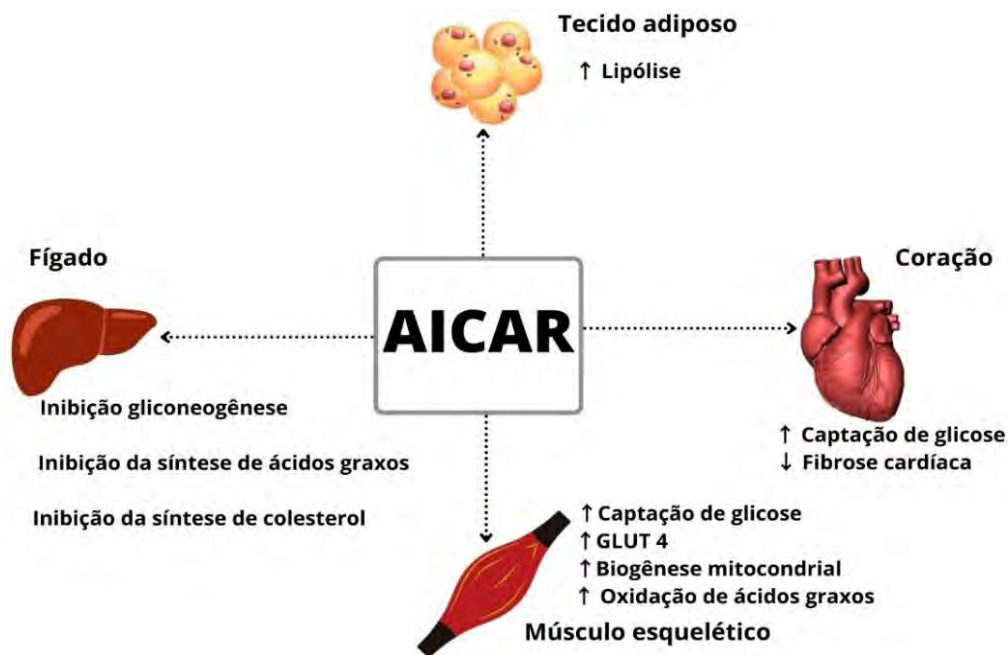


Figura 1: Papel do AICAR em diferentes tecidos e órgãos.

A AMPK regula a manutenção da homeostasia energética, atuando como um sensor do status da energia celular. A AMPK é ativada por estresse metabólico que ocasiona no aumento da relação ATP:AMP. A proteína cinase quando ativada impacta em diferentes vias metabólicas, ativando as vias

de geração de ATP, modificando o metabolismo de ácidos graxos para que sejam utilizados como combustível, promove a lipólise, aumenta o transporte de glicose e ativa a glicólise e desativa as vias que consomem energia, inibindo a síntese de lipídios, colesterol e síntese de glicogênio.

AICAR na gestação

O crescente aumento da obesidade materna vem manifestando grande preocupações, visto que, está associada a um aumento nos riscos de desenvolver distúrbios metabólicos graves, intervenções se fazem essenciais para controlar esse aumento significativo de doenças metabólicas. A literatura apresenta que a ativação da AMPK desempenha um papel importante no metabolismo, podendo proteger contra a obesidade, dislipidemias e diabetes mellitus ocasionadas pelo acúmulo de peso (KASPER et al., 2021).

Comorbidades associadas a obesidade como a diabetes mellitus podem ocasionar mudanças no metabolismo placentário, impactando do desenvolvimento e na distribuição de nutrientes. Mulheres obesas apresentam a enzima AMPK diminuída, provocando alterações no metabolismo lipídico. Landau et al. (2018), avaliaram os efeitos do AICAR e do resveratrol no desenvolvimento fetal. O estudo utilizou tecido placentário a termo de 29 mulheres saudáveis que foram incubados na presença do AICAR e do resveratrol e foram submetidos a diversos testes metabólicos. Como resultado obtiveram aumento na fosforilação de AMPK por ambos os compostos, diminuição na captação de ácidos graxos, variando os tipos de ácidos graxos de acordo com a molécula utilizada. O AICAR diminuiu a captação de ácidos graxos poli-insaturados e saturados, enquanto o resveratrol diminuiu os poli-insaturados ácido docosa-hexaenoico (DHA) e ácido araquidônico. Observaram também uma diminuição do metabolismo da glicose nos explantes de placenta humana e relataram efeitos de mitotoxicidade em doses altas dos dois compostos. Esse estudo sugere que a ativação da AMPK pelo AICAR e reserveratrol pode ocasionar uma distribuição irregular de nutrientes podendo levar a danos placentários.

Tsai et al. (2020) desenvolveram um estudo piloto em que investigaram se o AICAR poderia prevenir a hipertensão programada por dieta com alto teor de gordura saturada em gestantes ou lactantes. O estudo em modelo animal utilizou ratas prenhas que consumiram uma dieta rica em gorduras saturadas durante a gestação

e lactação. Foram selecionados para o estudo apenas os descendentes machos, pela justificativa que os homens tendem a desenvolver hipertensão mais jovens, quando comparados às mulheres. Foi empregada a terapia com AICAR por 3 semanas durante a gravidez e lactação. O trabalho descreve que a ativação da AMPK protegeu a prole masculina contra o modelo programado de hipertensão ocasionada pelo alto consumo de gorduras saturadas materna e pós-desmame. O efeito anti-hipertensivo provocado pelo AICAR pode ser atribuído a restauração da via dimetilarginina assimétrica-óxido nítrico (ADMA-NO) e em parte pela redução do estresse oxidativo. A literatura apresenta que níveis plasmáticos aumentados de ADMA e diminuídos de NO acarretam em disfunção endotelial, contribuindo para o desenvolvimento de hipertensão.

Uma condição denominada hipóxia uteroplacentária, consiste em um menor fluxo sanguíneo na artéria uterina provocando graves distúrbios como a restrição no crescimento intrauterino. Lane et al. (2020) realizaram um estudo empregando o AICAR para avaliar os seus efeitos em artérias de camundongos, levando em consideração os fatores vasodilatação, fluxo sanguíneo e crescimento fetal na gravidez hipóxica. Os camundongos foram tratados, a partir das 13,5 semanas, com 200 mg/kg/dia de AICAR e expostos a hipóxia a partir da semana 14,5 desenvolvendo a condição de restrição de crescimento intrauterino. A ativação farmacológica da AMPK impediu parcialmente a restrição do crescimento fetal induzida por hipóxia, aumentou o fluxo sanguíneo nas artérias uterinas e manteve a condição cardíaca inalterada. O AICAR é apresentado como uma possível estratégia terapêutica com potencial emprego em hipóxia neonatal, contudo mais estudos são necessários (LANE et al., 2020).

Uma das principais causas de mortes neonatais são causadas pelo nascimento prematuro. As complicações associadas ao parto prematuro como doenças respiratórias, dificuldade de ganho de peso, dificuldade de aprendizado, dentre outras. O trabalho de parto a termo se diferencia do prematuro devido a via ativada, enquanto o primeiro é relacionado a ativação fisiológica, o segundo é desencadeado por infecções ou inflamações. A literatura apresenta que a AMPK é benéfica para a regulação da resposta inflamatória, ocasionando na inibição da produção de mediadores pró inflamatórios (LIM et al., 2015). Lim et al. (2015) determinaram os

efeitos de ativadores AMPK, AICAR, fenformina e A769662 em mediadores pró-parto em membranas fetais de termo humano tratadas com LPS de parto espontâneo a termo em comparação com parto cesáreo a termo e obtiveram uma diminuição dos níveis de citocinas inflamatórias como IL-6 e IL-8, corroborando com os dados da literatura que sugerem os efeitos da AMPK na regulação da resposta inflamatória.

A literatura cita o AICAR como um agente importante na supressão de mediadores pró-inflamatórios em um modelo de DMG (LIONG e LAPPAS, 2015) e como um restaurador do equilíbrio angiogênico materno em um modelo experimental de hipertensão na pré-eclâmpsia (BANEK et al, 2013).

Há diversos estudos que evidenciam os efeitos da AMPK durante a gestação, sendo a sua ativação atribuída há uma diferenciação placentária adequada e corrobora para homeostase materna e fetal. Além do AICAR, a literatura apresenta o uso de outros ativadores da AMPK como resveratrol e metformina que apresentam efeitos benéficos em modelos gestacionais (KUMAGAI et al., 2018). Contudo, os estudos empregando AICAR em modelos gestacionais são limitados, comprovando a importância de mais pesquisas aprofundadas para o uso seguro desse ativador AMPK.

GW501516

GW501516, também é citado na literatura como Cardarine ou Enduborol, é um agonista do receptor PPAR δ formulada nos anos 90 por uma colaboração entre Ligand Pharmaceuticals e GraxoSmithKline. O GW501516 surgiu como um possível fármaco para o tratamento de doenças metabólicas, como dislipidemia, sensibilidade a insulina e DM2 (SCHUNCHANG e LAHER, 2015).

O PPAR δ é descrito como um receptor nuclear pertencente à família PPAR que atua como um fator de transcrição dependente do ligante. Esse receptor proteico nuclear apresenta uma grande importância em muitos processos metabólicos, destacando o impacto no metabolismo de ácidos graxos e na tolerância e liberação de insulina (LIU et al., 2018). Outro efeito apresentado pela ativação do PPAR δ é a mudança no tipo de fibra muscular, a produção de um fenótipo predominantemente do tipo I, acarreta em consequências benéficas como o aumento na resistência a

obesidade e a sensibilidade a insulina (MUSCAT e DRESSEL, 2005).

O ligante PPAR δ foi visto de forma promissora ferramenta para o tratamento de doenças metabólicas, considerando a possível modulação de energia ocasionada pela ativação desse receptor. Nas células musculares a ativação do PPAR δ modifica a via de obtenção de energia, utilizando a oxidação de ácidos graxos no lugar da glicólise, aumenta as fibras musculares com maior capacidade oxidativa, acarretando em uma perda de gordura corpórea (LIU et al., 2018).

Visto o aumento das doenças crônicas, ao longo dos anos foram realizadas diversas investigações empregando o GW501516. Oliver et al. (2001) realizaram um estudo onde o ligante foi avaliado em macacos *rhesus* obesos que apresentam um perfil lipídico mais semelhante aos humanos. O ligante impactou de forma positiva no perfil lipídico dos primatas, atenuando fatores de risco cardiovascular, acarretando em um perfil lipídico com menor potencial aterogênico, aumento HDLc e promovendo o efluxo de colesterol.

O GW501516 por meio da modulação do metabolismo dos ácidos graxos demonstrou apresentar impacto relevante na obesidade. Tanaka et al. (2003), comprovaram em seu estudo que a ativação do PPAR δ pelo agonista seletivo reduziu a taxa de ganho de pesos em um modelo animal de camundongos obesos, tornando o GW501516 uma possível molécula com ação antiobesidade. Dressel et al. (2003) obtiveram como achado um aumento na expressão de genes relacionados a absorção de lipídeos, β -oxidação, a prioridade na utilização de ácidos graxos como forma de energia e efluxo de colesterol. Surpreendentemente, o ligante GW501516, através da transcrição do PPAR δ , provocou um aumento da resistência testada em corrida em uma linhagem de camundongos transgênicos, demonstrando que a ligação direcionada do receptor acarreta em um aumento da biogênese mitocondrial e em mudanças no tipo de fibra muscular, levando a predominância de fibras tipo I. Curiosamente, os achados obtidos são correspondentes aos provocados pela prática do exercício físico, no entanto, na ausência do mesmo (WANG et al., 2004).

Nakar et al. (2008) publicaram um estudo no qual nomearam agonistas AMPK e PPAR δ como miméticos do exercício. Relataram em seu estudo que o tratamento com GW501516 combinado com o treinamento físico remodelou o tipo de fibra e

induziu biogênese mitocondrial, aumentando a resistência dos camundongos a corrida, em contrapartida, os camundongos sedentários tratados com o ligante não obtiveram melhora na resistência, demonstrando que apenas o tratamento com o GW501516 seria ineficiente por si só na remodelação da fibra muscular. Chen et al. (2015) tiveram como achado do seu estudo o aumento do desempenho de corrida de camundongos treinados e não treinados quando tratados com GW501516 por 3 semanas. Também constataram que a molécula promoveu a oxidação de ácidos graxos mitocondriais e aumento na oxidação de gordura muscular. Concluindo que, GW501516 por si só, é suficiente para melhorar a resistência na corrida, mesmo em camundongos sedentários. Os efeitos da ativação do PPAR δ pelo agonista GW501516 está resumido na figura 2.

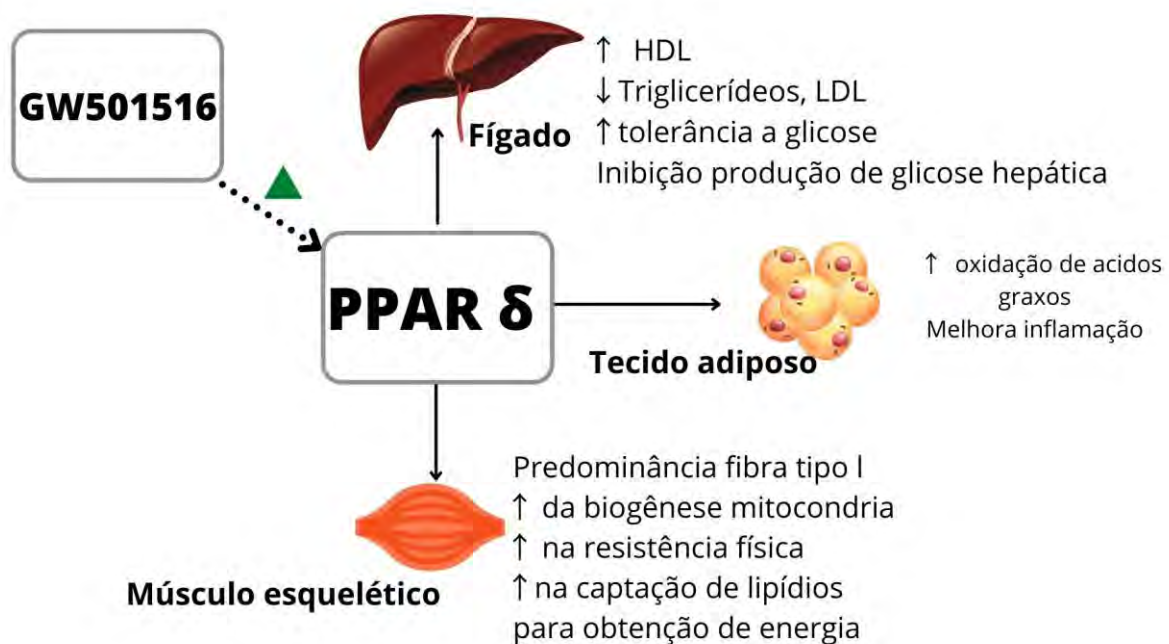


Figura 2: Efeitos da ativação do PPAR δ pelo agonista GW501516

O PPAR δ é um receptor nuclear predominante no músculo esquelético e no fígado. Age regulando a oxidação de ácidos graxos e é estimulado pela ligação do agonista GW501516. A ativação do receptor promove a transcrição de genes envolvidos na β -oxidação, promove melhora no perfil lipídico, como o aumento nos níveis da lipoproteína de alta densidade (HDL), atua na regulação do armazenamento dos lipídios e aumento na oxidação de ácidos graxos. O GW501516 em sinergia com exercício promove aumento na resistência, ocasionando em mudança no fenótipo das fibras, sendo predominante a fibra do tipo I.

GW501516 na gestação

Uma vez, definido que o PPAR δ está relacionado a resistência à insulina e a tolerância a glicose diminuída, um estudo empregando o GW501516 em um modelo DMG descobriram que houve uma diminuição da glicose e da insulina no sangue em jejum e reduziu apoptose das ilhotas em ratas com DMG. Os autores constatam que o efeito terapêutico na DMG pode ser atribuído a diminuição do fator de transcrição 1 de ligação ao elemento regulador de esterol (SREBP-1c) e aumento da expressão de GLUT2, através da regulação da via SREBP-1c / GLUT2 (ZHOU et al., 2020).

Nishimura et al. (2013) avaliaram o efeito da administração do GW501516 com intuito de avaliar o desenvolvimento fetal e placentário em ratas grávidas. Observaram no estudo que a administração de GW501516 em diferentes doses resultou em uma má formação placentária. Ding et al. (2014) avaliaram o emprego de GW501516 em ratas grávidas, com a finalidade de avaliar o conjunto de metabólicos no desenvolvimento da placenta. O presente estudo não detectou alterações fenotípicas na placenta ao longo da gestação e apresentou que a ativação do PPAR δ aumentou a composição lipídica placentária, observado um aumento significativo de ácidos graxos poliinsaturados, destacando dentre eles: ácido graxo eicosapentaenoico (DPA), docosaenoico (EPA), e ácido araquidônico (AA). Os dados acima corroboram que mais estudos devem ser realizados para compreender os efeitos do GW501516 no desenvolvimento da placenta.

O GW501516 apresentou-se promissor no tratamento de distúrbios metabólicos, como citado a cima, foi realizado uma série de ensaios clínicos empregando a droga como um possível fármaco para tratamento de dislipidemias. Contudo, os testes foram descontinuados, pois testes em animais demonstraram que o seu uso em longo prazo promovia o desenvolvimento de tumores generalizados (MITCHELL e BISHOP-BAILEY, 2019).

Atualmente, o GW501516 não é utilizado para fins terapêuticos, entretanto, é utilizado por atletas afim de melhorar a performance. Essa substância pode ser obtida de maneira fácil pela internet e desde 2009 foi incluída na lista de substâncias e métodos proibidos de dopagem pela Agência Mundial Antidoping (WDA) (KINTZ et

al., 2020). Os pesquisadores não desistiram da molécula e mais estudos são necessários para estabelecer o seu potencial terapêutico e possíveis efeitos adversos. Mais estudos podem ser verificados na tabela 2.

Tabela 2: Resumo dos efeitos gerados pelo GW501516 na literatura

Autor	Ano	Modelo	Dose	Resultado
Oliver et al.	2001	Macaco Rhesus obesos de meia-idade resistentes à insulina	0,1-3,0 mg/kg por 4 semana	Aumento dependente da dose no HDL, diminuição dos níveis de LDL, triglicerídeos e insulina em jejum.
Lee et al.	2006	Camundongos resistentes a obesidade induzida e geneticamente predisposta (Leprdb/db)	Solução 4 mg/mL/Kg por 7 dias	Melhora na sensibilidade à insulina, inibe a produção de glicose hepática e liberação dos ácidos graxos dos adipócitos.
Kramer et al.	2007	Musculo esquelético humano	Incubação com 100 nM/60 minutos e incubação 100 nM + soro fetal bovino por 18 horas	Aumento na captação e melhora na utilização de lipídios pelas células musculares.
Narkar et al.	2008	Camundongo selvagem C57B/6J	5 mg/kg/dia por 5 semanas	Aumento das miofibras oxidativas e da resistência a corrida quando concomitante com exercício físico.
Nishimura et al.	2013	Ratas grávidas	0,30-100 mg/kg/dia. Administração em uma dose de 275 e/ou 350 mg	Induziu mal formação placentária independente de dose.
Ding et al.	2014	Camundongos fêmeas FVB grávidas	2 mg/kg/dia	Aumento de metabólitos lipídicos na placenta, alteração na biossíntese de fosfatidiletanolamina e na glicólise. Aumento no gene de

					fusão de células trofoblásticas sincitina-A e alterações nas atividades metabólicas da via AKT e ERK.
Chen et al.	2015	Camundongo Kunming	5 mg/kg/dia por 3 semanas		Aumento no desempenho da corrida e aumento da atividade da succinato-desidrogenase. Aumento de galactose sérica, β -hidroxibutirato e em especial ácidos graxos insaturados.
Zhou et al.	2020	Ratas Wistar modelo DMG	1, 3 e 10 mg/kg/ dia por 20 dias.		Apresentou diminuição dos seguintes parâmetros: glicose sérica em jejum, insulina em jejum e índice de sensibilidade a insulina. Aumentou a tolerância a glicose.

Metformina

A metformina é um fármaco antidiabético, pertencente a classe das biguanidas, que é comumente utilizada para tratar pacientes com DM2 que apresentam sobrepeso ou obesidade. O uso do fármaco também é prescrito para outras doenças de síndrome metabólica (OUYANG et al., 2011). A metformina é utilizada “of label”¹ para DMG, controle no ganho de peso estimulado pelo uso de antipsicóticos, prevenção de DM2 e prevenção da síndrome do ovário policístico (CORCORAN e JACOBS, 2021)

Atualmente, o uso da metformina associada ao exercício físico são o

¹ Uso de drogas farmacêuticas que não seguem as indicações aprovadas para aquele fármaco.

tratamento de escolha para DM2. A OMS estima que 422 milhões de pessoas em todo o mundo apresentam o diagnóstico de diabetes, sendo mais comumente a DM2. E prevê um agravamento do aumento do número de diabetes e obesidade até 2025 (OMS, 2021). Dentre os fatores que predispõem o desenvolvimento de DM2 está a obesidade, hiperinsulinemia e histórico familiar de DM2.

A utilização de metformina impacta na melhora de parâmetros metabólicos, reduzindo a glicose no sangue através da inibição da gliconeogênese hepática, aumentando a captação de glicose pelo músculo esquelético e estimulando a oxidação de lipídios (STUMVOLL et al., 1995). Esse fármaco também apresenta efeitos benéficos na função endotelial e na redução moderada da pressão arterial, além de promover a perda de peso em indivíduos com DM (Jr. SANTOMOURO. et al., 2007).

O uso de metformina e a realização de exercício físico podem ser grandes aliados no tratamento da obesidade, acarretando em perda de peso expressivo, assim como a melhora do perfil lipídico. Glueck et al. (2011) realizaram um estudo com 31 indivíduos com obesidade mórbida, onde foi empregada metformina, 850 mg, 3x ao dia com as refeições, durante 28 semanas. O efeito da metformina se apresentou benéfico, reduzindo o peso, a circunferência abdominal, os níveis de insulina em jejum, de leptina e de colesterol LDL. Matsui et al. (2010) realizaram um experimento utilizando camundongos C57BL/6J alimentados com dieta rica em gordura, e utilizaram a metformina em diferentes doses. O tratamento resultou em aumento de GLP-1, redução de ganho de peso corporal, melhorou a tolerância à glicose, a hiperinsulinemia, a hiperglicemia e a hiperleptinemia. O mecanismo pelo qual ocorreu a perda de peso ainda não é bem estabelecido, contudo é atribuído, pelo menos em parte, a sua propriedade anorexígena.

O mecanismo de ação da metformina ainda não é bem compreendido. Um dos mecanismos de ação propostos pela literatura é a inibição transitória do complexo I da cadeia transportadora de elétrons mitocondriais. Essa pausa acarretaria em uma diminuição na produção de ATP, como visto, gerando aumento de AMP, por conseguinte a ativação de AMPK (OUYANG et al., 2011). A literatura aponta que a metformina ativa a enzima AMPK, responsável pela homeostase energética com grande impacto no músculo esquelético. Semelhantemente a molécula de AICAR, a

metformina ativa AMPK e possui funções semelhantes no metabolismo da glicose, ainda que o modo de ativar AMPK seja diferente (GUERRIERI et al., 2017). É elucidado na literatura que a metformina aumenta a captação de glicose e desloca o transportando GLUT-2 no músculo esquelético (PANFOLI et al., 2021). Zang et al. (2004), apresenta em seu estudo que a metformina aumenta a fosforilação da Thr-172 da subunidade α da AMPK, simultaneamente diminui a atividade da enzima ACC, a partir da fosforilação simultânea do resíduo Ser-79, acarretando na diminuição de triacilglicerol e colesterol. O estudo comprova que a ativação de AMPK apresenta grande impacto no controle da biossíntese de lipídios. Apresentado os efeitos da metformina sob a AMPK, é dito que o fármaco pode ser classificado como um mimético do exercício e da restrição calórica (KALRA et al., 2018). A literatura relaciona a restrição calórica a diversos benefícios, tais quais: aumento na expectativa de vida, atraso no declínio da função cognitiva motora e o retardem de doenças associadas a idade, denominando como moléculas “antienvhecimento” (TOCKINGER et al., 2017).

Estudos em modelo animal empregando o uso crônico da metformina apresentaram prolongamento no tempo de vida dos animais (ANISIMOV et al., 2008; MARTIN-MONTALVO et al., 2003). Por outro lado, Smith et al. (2010) realizaram um estudo em ratos Fischer-344 suplementados com metformina (300 mg/kg/dia), e investigaram se o fármaco apresentaria impacto na longevidade dos animais. Nesse estudo, a metformina não aumentou a expectativa de vida dos ratos, comparado com o controle. O autor cita que a dose pode não ter sido suficiente para mimetizar a restrição calórica. Mais estudos são requeridos para denominar se a metformina é um mimético da restrição calórica.

Atualmente, um estudo randomizado está em andamento com objetivo de identificar se o uso de metformina concomitante com uma dieta mediterrânea pode prevenir doenças relacionadas a idade em pessoas com síndrome metabólica. O estudo conta com 379 voluntários que estão recebendo 850 mg de metformina ou placebo duas vezes ao dia. O objetivo do ensaio é promissor, mas ainda não apresenta resultados, pois nenhum voluntário completou os 5 anos de tratamento requeridos pelo teste (PASANI et al., 2018).

Visto os efeitos da AMPK no músculo esquelético, a metformina vem sendo estudada como um ativador indireto da enzima. Foi empregado o uso do fármaco em um modelo de camundongo de distrofia muscular de Duchene, a metformina impactou de forma positiva no fenótipo da doença, diminuiu a fraqueza muscular e aumentou as forças dos membros anterior (DONG et al., 2021). O uso da metformina, assim como o exercício físico, é relacionado a translocação do transportador GLUT 4 no músculo esquelético, acarretando no aumento da captação da glicose (KANETO et al., 2021).

Senesi et al. (2016) investigaram o uso de metformina como tratamento para aliviar os danos causados pelo sedentarismo. O estudo foi realizado em ratos C57BL machos, que foram tratados com 250 mg/kg de metformina por 60 dias. O estudo relata que o tratamento resultou em uma melhora no desempenho físico dos ratos sedentários, impactando positivamente na formação de miotubos, ativando mediadores moleculares que atuam na hipertrofia e atrofia do músculo esquelético e a modulação da via da cinase regulada por sinal extracelular (ERK), ocasionando a diminuição do estresse oxidativo.

A metformina e o exercício físico apresentam impactos semelhantes no metabolismo, apresentados os benefícios da ativação da AMPK, fármacos que ativem essa enzima são de grande interesse para o tratamento de síndromes metabólicas, se tornando alvo para uma nova abordagem terapêutica. Em vista disso, mais estudos são necessários para explorar os candidatos a pílula do exercício e os mecanismos envolvidos na ativação de AMPK.

Metformina na gestação

Como visto nesse estudo, o DMG apresenta inúmeros riscos para a gestante e para o feto. O tratamento não farmacológico da DMG consiste em mudanças na dieta, levando em consideração a idade materna, IMC e atividade física praticada. Concomitantemente, a prática de exercício físico que melhora a aptidão física, reduz o risco de obesidade e comorbidades (ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DA SAÚDE, 2019). Estudos demonstram que a prática de exercício físico corrobora para uma redução nas chances de desenvolver DM2, ainda que o mecanismo não seja totalmente compreendido, acredita-se que esteja relacionada com o aumento na

sensibilidade à insulina e melhora da captação de glicose mediada pela contração no músculo esquelético (DAVENPORT et al., 2018; CAI et al., 2021).

Quando com o tratamento não farmacológico não é suficiente para controlar as concentrações plasmáticas de glicose durante a gestação, ou há evidências do crescimento fetal excessivo, é necessário o emprego de tratamento farmacológico. O tratamento de primeira escolha para DMG é a insulina, contudo, possui um alto custo e pode apresentar complicações, como o aumento de peso (ANTHONY et al., 2021). A monoterapia com metformina tem sido empregada para o tratamento de DMG desde os anos de 1970. O fármaco apresenta baixo custo e é tolerável pelas gestantes. O medicamento atua na diminuição da macrossomia e hipoglicemia neonatal (NEWMAN e DUNE, 2021).

O DMG provoca uma alteração no metabolismo, além da captação prejudicada de glicose, também há uma diminuição da oxidação de lipídios. No terceiro trimestre da gestação há uma depleção acentuada nos estoques de glicogênio e ocorre uma alteração no metabolismo energético afim de suprir as demandas da placenta e do feto. Essa mudança consiste na alteração do substrato energético para essencialmente o uso de lipídios como fonte de energia. Concomitante, há a diminuição na sensibilidade a insulina no músculo esquelético afim de destinar a glicose para o feto. Mulheres com DMG apresentam baixa oxidação de lipídios, acarretando em uma dificuldade em alterar seu metabolismo (BOYLE et al., 2014). Sabe-se que os benefícios do exercício tem impacto em todo o metabolismo. Nesse contexto, Huang et al. (2018) investigaram a terapia com exercício de natação associada ao uso de metformina em um modelo animal murino, concluíram que a terapia combinada melhorou acentuadamente o metabolismo lipídico, normalizou a sensibilidade e melhorou a lipogênese hepática e muscular. Tong et al. (2011), investigaram o uso da Metformina em camundongos C57BL /6J que receberam dieta lipídica durante a gestação e lactação. Foi introduzido uma alimentação rica em gordura para a prole do sexo masculino por 2 meses. O estudo constatou que os descendentes de mães obesas tratados com metformina eram menos propensos ao ganho de peso, assim como, apresentam uma menor tolerância a glicose, quando comparados a prole das mães que não receberam o tratamento com o fármaco. Outro achado, foi a diminuição da capacidade e função mitocondrial da prole descendente

de mães obesas, o que foi totalmente resolvido com a administração materna de metformina. O autor cita a importância da AMPK no metabolismo e investiga o uso da metformina durante a lactação e amamentação e constata que há um aumento da atividade da enzima na prole de mães obesas. O estudo demonstra uma estratégia que pode ser aplicada com intuito de prevenir o efeito da programação fetal induzida pela obesidade durante a gestação.

Um estudo *in vitro* realizado utilizando ativadores AMPK em embriões de camundongos constatou que a ativação da enzima, ocasionaria na inibição da expressão do gene PAX 3, envolvido no fechamento neural, causando embriopatia diabética. Os autores investigaram se a ativação, *in vivo*, ocasionada pela metformina impactaria na expressão gênica do embrião e causaria defeitos no tubo neural. A expressão do gene PAX 3, não apresentou alterações, assim como, não tiveram aumento nos defeitos no tubo neural. A AMPK não exerceu efeito sobre o AMPK em embriões ou músculo esquelético materno, contudo, apresentou-se aumentada no fígado materno. Os achados em controvérsia são justificados pela falta de transportadores de metformina *in vivo* (WU et al, 2011). Esses achados corroboram que o uso do fármaco para tratar o DMG não implica em embriopatia.

CONCLUSÃO

Apresentado os benefícios da prática de exercício físico para a saúde, indubitavelmente desenvolver uma classe de medicamentos que imitem os efeitos terapêuticos do exercício seria promissor. Contudo, entende-se que as “pílulas do exercício” ainda que, apresentem resultados surpreendentes não substituem uma sessão de exercícios. A elucidação das vias metabólicas ativadas pelo exercício permite que se identifique alvos moleculares como ativação da AMPK e PPAR β/δ , todavia, são necessários mais ensaios clínicos detalhando os efeitos benéficos e os potenciais efeitos adversos na administração das moléculas.

A epidemia de obesidade mundial, concomitante com o aumento nas doenças metabólicas, demonstra a importância de estudos sobre essa classe emergente de medicamentos. Indivíduos que são impossibilitados de se submeter a terapia de exercício seriam altamente beneficiados. Nesse contexto, gestantes que não podem realizar exercícios também se beneficiariam. Ressaltamos aqui a escassez de estudos empregando modelos gestacionais. Apesar de ser recomendando a prática

de exercício físico para gestantes, algumas mulheres possuem contraindicações, e seriam candidatas a se beneficiar dessa classe de compostos que apresentam diversos efeitos terapêuticos nos mais variados tipos de tecidos. Os miméticos do exercício são um campo de estudo recente e mais pesquisas são necessárias para compreender os seus mecanismos e utilidade clínica.

REFERÊNCIAS

A BRADLEY, Eloise; ZHANG, Lei; GENDERS, Amanda J; RICHARDS, Stephen M; RATTIGAN, Stephen; A KESKE, Michelle. Enhancement of insulin-mediated rat muscle glucose uptake and microvascular perfusion by 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -d-ribofuranoside. **Cardiovascular Diabetology**, v. 14, 22 jul. 2015.

A HOPKINS, Sarah; ARTAL, Raul. The Role of Exercise in Reducing the Risks of Gestational Diabetes Mellitus. **Women'S Health**, v. 9, n. 6, p. 569-581, nov. 201.

AI, Hua; IHLEMANN, Jacob; HELLSTEN, Ylva; LAURITZEN, Hans P. M. M.; HARDIE, D. Grahame; GALBO, Henrik; PLOUG, Thorkil. Effect of fiber type and nutritional state on AICAR- and contraction-stimulated glucose transport in rat muscle. **American Journal Of Physiology-Endocrinology And Metabolism**, v. 282, n. 6, p. 1291-1300, 1 jun. 2002.

ABREU, Phablo; LEAL-CARDOSO, José Henrique; CECCATTO, Vânia Marilande. ADAPTAÇÃO DO MÚSCULO ESQUELÉTICO AO EXERCÍCIO FÍSICO: considerações moleculares e energéticas. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 23, n. 1, p. 60-65, fev. 2017.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011 Jan;34 Suppl 1:S62-9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011 Jan;34 Suppl 1:S62-9.

ANISIMOV, Vladimir N.; BERSTEIN, Lev M.; EGORMIN, Peter A.; PISKUNOVA, Tatiana S.; POPOVICH, Irina G.; ZABEZHINSKI, Mark A.; TYNDYK, Margarita L.; YUROVA, Maria V.; KOVALENKO, Irina G.; POROSHINA, Tatiana E.. Metformin

slows down aging and extends life span of female SHR mice. **Cell Cycle**, v. 7, n. 17, p. 2769-2773, set. 2008.

ANTHONY, Nouman; AHMAD, Athar; BIBI, Chaand; AMIRZADAH, Wareesha; HUMAYUN, Spogmay; SAJID, Mehwish; ASHRAF, Zainab; ABID, Maimoona; KHAN, Muhammad Hasnain; A YOUSAFZAI, Zaland. Feto-Maternal Outcomes and Treatment Compliance in Metformin Versus Insulin-Treated Gestational Diabetic and Non-Diabetic Patients at the Rehman Medical Institute, Peshawar. **Cureus**, p. 17424-1, 25 ago. 2021.

ARAÓJO, Denise Sardinha Mendes Soares de; ARAÓJO, Claudio Gil Soares de. Aptidão física, saúde e qualidade de vida relacionada à saúde em adultos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 6, n. 5, p. 194-203, out. 2000.

ARTIN-MONTALVO, Alejandro; MERCKEN, Evi M.; MITCHELL, Sarah J.; PALACIOS, Hector H.; MOTE, Patricia L.; SCHEIBYE-KNUDSEN, Morten; GOMES, Ana P.; WARD, Theresa M.; MINOR, Robin K.; BLOUIN, Marie-José. Metformin improves healthspan and lifespan in mice. **Nature Communications**, v. 4, n. 1, 30 jul. 2013.

AUGUST, P.M.; HÖZER, Régis; RODRIGUES, K.s.; SANTOS, B.G. dos; MAURMANN, R.M.; SCORTEGAGNA, M.C.; MATTÉ, Cristiane. Effect of Maternal Exercise on Diet-induced Redox Imbalance in Hippocampus of Adult Offspring. **Neuroscience**, v. 437, p. 196-206, jun. 2020.

BANEK, Christopher T.; BAUER, Ashley J.; NEEDHAM, Karen M.; DREYER, Hans C.; GILBERT, Jeffrey S.. AICAR administration ameliorates hypertension and angiogenic imbalance in a model of preeclampsia in the rat. **American Journal Of Physiology-Heart And Circulatory Physiology**, v. 304, n. 8, p. 1159-1165, 15 abr. 2013.

BARAKAT, Ruben; REFOYO, Ignacio; COTERON, Javier; FRANCO, Evelia. Exercise during pregnancy has a preventative effect on excessive maternal weight gain and gestational diabetes. A randomized controlled trial. **Brazilian Journal Of Physical Therapy**, v. 23, n. 2, p. 148-155, mar. 2019.

BEESON, Jessica H.; BLACKMORE, Heather L.; CARR, Sarah K.; DEARDEN, Laura; DUQUE-GUIMARÃES, Daniella E.; KUSINSKI, Laura C.; PANTALEÃO, Lucas C.; PINNOCK, Adele G.; AIKEN, Catherine E.; GIUSSANI, Dino A.. Maternal exercise intervention in obese pregnancy improves the cardiovascular health of the adult male offspring. **Molecular Metabolism**, v. 16, p. 35-44, out. 2018.

BENNEL K: The female athlete. In: Brukner P, Khan K: **Clinical sports medicine**, v.2, p.674-99, 2001. BOON, H.; BOSSELAAR, M.; PRAET, S. F. E.; BLAAK, E. E.; SARIS, W. H. M.; WAGENMAKERS, A. J. M.; MCGEE, S. L.; TACK, C. J.; SMITS, P.; HARGREAVES, M.. Intravenous AICAR administration reduces hepatic glucose output and inhibits whole body lipolysis in type 2 diabetic patients. **Diabetologia**, v. 51, n. 10, p. 1893-1900, 16 ago. 2008.

BOFF, Sérgio Ricardo. A fibra muscular e os fatores que interferem no seu fenótipo. **Acta Fisiatr**, v. 2, n. 15, p. 111-116, jan. 2008.

BOYLE, Kristen E.; HWANG, Hyonson; JANSSEN, Rachel C.; DEVENTE, James M.; BARBOUR, Linda A.; HERNANDEZ, Teri L.; MANDARINO, Lawrence J.; LAPPAS, Martha; FRIEDMAN, Jacob E.. Gestational Diabetes Is Characterized by Reduced Mitochondrial Protein Expression and Altered Calcium Signaling Proteins in Skeletal Muscle. **Plos One**, v. 9, n. 9, p. 106872-1, 12 set. 2014.

BUENO JÚNIOR, Carlos R.; PANTALEÃO, Lucas C.; VOLTARELLI, Vanessa A.; BOZI, Luiz Henrique M.; BRUM, Patricia Chakur; ZATZ, Mayana. Combined Effect of AMPK/PPAR Agonists and Exercise Training in mdx Mice Functional Performance. **Plos One**, v. 7, n. 9, p. e45699, 21 set. 2012.

BUHL, E. S.; JESSEN, N.; POLD, R.; LEDET, T.; FLYVBJERG, A.; PEDERSEN, S. B.; PEDERSEN, O.; SCHMITZ, O.; LUND, S.. Long-Term AICAR Administration Reduces Metabolic Disturbances and Lowers Blood Pressure in Rats Displaying Features of the Insulin Resistance Syndrome. **Diabetes**, v. 51, n. 7, p. 2199-2206, 1 jul. 2002.

CAI, Chenxi; ZHANG, Zhengxiao; MCDONALD, Samantha; STROM, Cody; SKOW, Rachel J.; MAY, Linda E.; STEINBACK, Craig D.; DAVENPORT, Margie H.. Leisure-Time Physical Activity before and during Pregnancy Is Associated with Improved

Insulin Resistance in Late Pregnancy. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, v. 18, n. 9, p. 4413, 21 abr. 2021.

CASSILHAS, Ricardo C.; TUFIK, Sergio; MELLO, Marco Túlio de. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. **Cellular And Molecular Life Sciences**, v. 73, n. 5, p. 975-983, 8 dez. 2015.

CHEN, Wei; GAO, Rong; XIE, Xinni; ZHENG, Zhibing; LI, Haijing; LI, Song; DONG, Fangting; WANG, Lili. A metabolomic study of the PPAR δ agonist GW501516 for enhancing running endurance in Kunming mice. **Scientific Reports**, v. 5, n. 1, p.884, 6 maio 2015.

CONNELL, Gaelan. Physical activity throughout pregnancy: guideline critical appraisal and implementation tool. **The Journal Of The Canadian Chiropractic Association Are Provided Here Courtesy Of The Canadian Chiropractic**, Canada, v. 1, n. 65, p. 50-58, abr. 2021.

CORCORAN, Calette; JACOBS, Tibb F.. **Metformina**. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518983/>. Acesso em: 30 set. 2021.

DAVENPORT, Margie H; RUCHAT, Stephanie-May; POITRAS, Veronica J; GARCIA, Alejandra Jaramillo; GRAY, Casey e; BARROWMAN, Nick; SKOW, Rachel J; MEAH, Victoria L; RISKE, Laurel; SOBIERAJSKI, Frances. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. **British Journal Of Sports Medicine**, v. 52, n. 21, p. 1367-1375, 18 out. 2018.

DING, Hongjuan; ZHANG, Yiyu; LIU, Lun; YUAN, Hongyan; QU, Jian; SHEN, Rong. Activation of Peroxisome Proliferator Activator Receptor Delta in Mouse Impacts Lipid Composition and Placental Development at Early Stage of Gestation¹. **Biology Of Reproduction**, v. 91, n. 3, p. 1-11, 1 set. 2014.

DIXON, Ross; GOURZIS, James; MCDERMOTT, Daniel; FUJITAKI, James; DEWLAND, Peter; GRUBER, Harry. AICA-Riboside: safety, tolerance, and pharmacokinetics of a novel adenosine-regulating agent. **The Journal Of Clinical Pharmacology**, v. 31, n. 4, p. 342-347, abr. 1991.

DONG, Xia; HUI, Tiankun; CHEN, Jie; YU, Zheng; REN, Dongyan; ZOU, Suqi; WANG, Shunqi; FEI, Erkang; JIAO, Huifeng; LAI, Xinsheng. Metformin Increases Sarcolemma Integrity and Ameliorates Neuromuscular Deficits in a Murine Model of Duchenne Muscular Dystrophy. **Frontiers In Physiology**, v. 12, p. 1-2, 3 maio 2021.

DRESSEL, Uwe; ALLEN, Tamara L.; PIPPAL, Jyotsna B.; ROHDE, Paul R.; LAU, Patrick; MUSCAT, George E. O.. The Peroxisome Proliferator-Activated Receptor β/δ Agonist, GW501516, Regulates the Expression of Genes Involved in Lipid Catabolism and Energy Uncoupling in Skeletal Muscle Cells. **Molecular Endocrinology**, v. 17, n. 12, p. 2477-2493, 1 dez. 2003.

FALCÃO-TEBAS, Filippe; MARIN, Evelyn C.; KUANG, Jujiao; BISHOP, David J.; MCCONELL, Glenn K.. Maternal exercise attenuates the lower skeletal muscle glucose uptake and insulin secretion caused by paternal obesity in female adult rat offspring. **The Journal Of Physiology**, v. 598, n. 19, p. 4251-4270, 9 jul. 2020.

FAN, Weiwei; EVANS, Ronald M.. Exercise Mimetics: impact on health and performance. **Cell Metabolism**, v. 25, n. 2, p. 242-247, fev. 2017.

FISHER, Jonathan S.; JU, Jeong-Sun; OPPELT, Peter J.; SMITH, Jill L.; SUZUKI, Atsushi; ESUMI, Hiroyasu. Muscle contractions, AICAR, and insulin cause phosphorylation of an AMPK-related kinase. **American Journal Of Physiology-Endocrinology And Metabolism**, v. 289, n. 6, p. 986-992, dez. 2005

GADALLA, Anne E.; PEARSON, Tim; CURRIE, Ailsa J.; DALE, Nicholas; HAWLEY, Simon A.; SHEEHAN, Mike; HIRST, Warren; MICHEL, Anton D.; RANDALL, Andrew; HARDIE, D. Grahame. AICA riboside both activates AMP-activated protein kinase and competes with adenosine for the nucleoside transporter in the CA1 region of the rat hippocampus. **Journal Of Neurochemistry**, v. 88, n. 5, p. 1272-1282, 23 jan. 2004.

GAIDHU, Mandeep P.; FRONTINI, Andrea; HUNG, Steven; PISTOR, Kathryn; CINTI, Saverio; CEDDIA, Rolando B.. Chronic AMP-kinase activation with AICAR reduces adiposity by remodeling adipocyte metabolism and increasing leptin sensitivity. **Journal Of Lipid Research**, v. 52, n. 9, p. 1702-1711, set. 2011.

GALIÑANES, Manuel; ZHAI, Xiaolin; BULLOUGH, David; MULLANE, Kevin M.; HEARSE, David J.. Protection against injury during ischemia and reperfusion by acadesine derivatives GP-1-468 and GP-1-668. **The Journal Of Thoracic And Cardiovascular Surgery**, v. 110, n. 3, p. 752-761, set. 1995.

GLUECK, C.J.; FONTAINE, R.N.; WANG, Ping; SUBBIAH, M.T.R.; WEBER, K.; ILLIG, E.; STREICHER, P.; SIEVE-SMITH, Luann; TRACY, T.M.; LANG, J.e.. Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low-density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30. **Metabolism**, v. 50, n. 7, p. 856-861, jul. 2001.

GUALANO, Bruno; TINUCCI, Taís. Sedentarismo, exercício físico e doenças crônicas. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, v. 25, p. 37-43, dez. 2011.

GUBERT, Carolina; HANNAN, Anthony J.. Exercise mimetics: harnessing the therapeutic effects of physical activity. **Nature Reviews Drug Discovery**, 8 jun. 2021.

GUERRIERI, Davide; MOON, Hyo Youl; VAN PRAAG, Henriette. Exercise in a Pill: the latest on exercise-mimetics. **Brain Plasticity**, v. 2, n. 2, p. 153-169, 28 mar. 2017.

HARDIE, D. Grahame. AMPK—Sensing Energy while Talking to Other Signaling Pathways. **Cell Metabolism**, v. 20, n. 6, p. 939-952, dez. 2014.

HRUBY, Adela; HU, Frank B.. The Epidemiology of Obesity: a big picture. **Pharmacoeconomics**, v. 33, n. 7, p. 673-689, 4 dez. 2014.

HARDIE, D. Grahame. Minireview: the amp-activated protein kinase cascade. **Endocrinology**, [S.L.], v. 144, n. 12, p. 5179-5183, 1 dez. 2003.

HARRIS, Johan E.; BAER, Lisa A.; STANFORD, Kristin I.. Maternal Exercise Improves the Metabolic Health of Adult Offspring. **Trends In Endocrinology & Metabolism**, v. 29, n. 3, p. 164-177, mar. 2018.

HENIN, Nathalie; VINCENT, M.-Françoise; GRUBER, Harry E.; BERGHE, Georges van Den. Inhibition of fatty acid and cholesterol synthesis by stimulation of AMP-activated protein kinase. **The Faseb Journal**, v. 9, n. 7, p. 541-546, abr. 1995

HUANG, Liping; YUE, Pingping; WU, Xuefei; YU, Ting; WANG, Yang; ZHOU, Ji; KONG, Derun; CHEN, Keyang. Combined intervention of swimming plus metformin ameliorates the insulin resistance and impaired lipid metabolism in murine gestational diabetes mellitus. **Plos One**, v. 13, n. 4, p. e0195609, 20 abr. 2018.

IDE, Bernardo Neme *et al.* TREINAMENTO DE FORÇA VERSUS TREINAMENTO DE ENDURANCE. EXISTE COMPATIBILIDADE? **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, São Paulo, v. 4, n. 21, p. 263-269, jun. 2010

JAHNKE, Vanessa e; MEULEN, Jack H van Der; JOHNSTON, Helen K; GHIMBOVSCHI, Svetlana; PARTRIDGE, Terrence; HOFFMAN, Eric P; NAGARAJU, Kanneboyina. Metabolic remodeling agents show beneficial effects in the dystrophin-deficient mdx mouse model. **Skeletal Muscle**, v. 2, n. 1, p. 16, 2012. Springer Science and Business Media LLC.

JAKICIC, John M.; DAVIS, Kelliann K.. Obesity and Physical Activity. **Psychiatric Clinics Of North America**, v. 34, n. 4, p. 829-840, dez. 2011.

JõN, Augusto César Santomauro; UGOLINI, Michelle Remião; SANTOMAURO, Ana Teresa; SOUTO, Ricardo Peres do. Metformina e AMPK: um antigo fármaco e uma nova enzima no contexto da síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 1, p. 120-125, fev. 2008.

JEON, Sang-Min. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 48, n. 7, p. 245-245, jul. 2016.

JØRGENSEN, Nicolas O.; KJØBSTED, Rasmus; LARSEN, Magnus R.; BIRK, Jesper B.; ANDERSEN, Nicoline R.; ALBUQUERQUE, Bina; SCHJERLING, Peter; MILLER, Russell; CARLING, David; PEHMØLLER, Christian K.. Direct small molecule ADaM-site AMPK activators reveal an AMPK γ 3-independent mechanism for blood glucose lowering. **Molecular Metabolism**, v. 51, p. 101259, set. 2021.

KANETO, Hideaki; KIMURA, Tomohiko; OBATA, Atsushi; SHIMODA, Masashi; KAKU, Kohei. Multifaceted Mechanisms of Action of Metformin Which Have Been

Unraveled One after Another in the Long History. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 22, n. 5, p. 2596, 5 mar. 2021.

KASPER, Philipp; BREUER, Saida; HOFFMANN, Thorben; VOHLEN, Christina; JANOSCHEK, Ruth; SCHMITZ, Lisa; APPEL, Sarah; FINK, Gregor; HÜNSELER, Christoph; QUAAS, Alexander. Maternal Exercise Mediates Hepatic Metabolic Programming via Activation of AMPK-PGC1 α Axis in the Offspring of Obese Mothers. **Cells**, v. 10, n. 5, p. 1247, 19 maio 2021.

KASPER, Philipp; BREUER, Saida; HOFFMANN, Thorben; VOHLEN, Christina; JANOSCHEK, Ruth; SCHMITZ, Lisa; APPEL, Sarah; FINK, Gregor; HÜNSELER, Christoph; QUAAS, Alexander. Maternal Exercise Mediates Hepatic Metabolic Programming via Activation of AMPK-PGC1 α Axis in the Offspring of Obese Mothers. **Cells**, v. 10, n. 5, p. 124, 19 maio 2021.

KINTZ, Pascal; AMELINE, Alice; GHEDDAR, Laurie; RAUL, Jean-Sébastien. Testing for GW501516 (cardarine) in human hair using LC/MS–MS and confirmation by LC/HRMS. **Drug Testing And Analysis**, v. 12, n. 7, p. 980-986, 25 abr. 2020.

KJØBSTED, Rasmus; TREEBAK, Jonas T.; FENTZ, Joachim; LANTIER, Louise; VIOLLET, Benoit; BIRK, Jesper B.; SCHJERLING, Peter; BJÖRNHOLM, Marie; ZIERATH, Juleen R.; WOJTASZEWSKI, Jørgen F.P.. Prior AICAR Stimulation Increases Insulin Sensitivity in Mouse Skeletal Muscle in an AMPK-Dependent Manner. **Diabetes**, v. 64, n. 6, p. 2042-2055, 31 dez. 2014. American Diabetes Association.

KLEIN, Caroline Peres; HOPPE, Juliana Bender; SACCOMORI, André Brum; SANTOS, Bernardo Gindri dos; AUGUST, Pauline Maciel; KLEIN, Isadora Peres; CRESTANI, Mariana Scortegagna; BIFI, Felippo; HÖZER, Régis Mateus; NAVAS, Plácido. Protective effect of maternal exercise against amyloid- β neurotoxicity in the male rat offspring's cerebellum. **Journal Of Developmental Origins Of Health And Disease**, v. 11, n. 5, p. 521-532, 23 jun. 2020.

KOBILO, T.; GUERRIERI, D.; ZHANG, Y.; COLLICA, S. C.; BECKER, K. G.; VAN PRAAG, H.. AMPK agonist AICAR improves cognition and motor coordination in

young and aged mice. **Learning & Memory**, . 21, n. 2, p. 119-126, 17 jan. 2014. Cold Spring Harbor Laboratory.

KRÄMER, David Kitz; AL-KHALILI, Lubna; GUIGAS, Bruno; LENG, Ying; GARCIA-ROVES, Pablo M.; KROOK, Anna. Role of AMP Kinase and PPAR δ in the Regulation of Lipid and Glucose Metabolism in Human Skeletal Muscle. **Journal Of Biological Chemistry**, v. 282, n. 27, p. 19313-19320, jul. 2007

KUMAGAI, Asako; ITAKURA, Atsuo; KOYA, Daisuke; KANASAKI, Keizo. AMP-Activated Protein (AMPK) in Pathophysiology of Pregnancy Complications. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 19, n. 10, p. 3076, 9 out. 2018.

LAN, Fan; CACICEDO, Jose M.; RUDERMAN, Neil; IDO, Yasuo. SIRT1 Modulation of the Acetylation Status, Cytosolic Localization, and Activity of LKB1. **Journal Of Biological Chemistry**, v. 283, n. 41, p. 27628-27635, out. 2008..

LANDAU, Daphne; HAGHIAC, Maricela; MINIUM, Judi; SKOMOROVSKA-PROKVOLIT, Yelenna; CALABUIG-NAVARRO, Virtu; O'TIERNEY-GINN, Perrie. Activation of AMPK in Human Placental Explants Impairs Mitochondrial Function and Cellular Metabolism. **Reproductive Sciences**, v. 26, n. 4, p. 487-495, 22 maio 2018.

LEE, Hyung-Yul; WEI, Dan; LOEKEN, Mary R.. Lack of metformin effect on mouse embryo AMPK activity: implications for metformin treatment during pregnancy. **Diabetes/Metabolism Research And Reviews**, v. 30, n. 1, p. 23-30, jan. 2014.

LEHNINGER, T. M., NELSON, D. L. & COX, M. M. Princípios de Bioquímica. 6ª Edição, 2014

LEHNINGER. Princípios da Regulação metabólica. In: NELSON, David L.. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. Cap. 15. p. 587-626.

LESSARD, Sarah J.; MACDONALD, Tara L.; PATHAK, Prerana; HAN, Myoung Sook; COFFEY, Vernon G.; EDGE, Johann; RIVAS, Donato A.; HIRSHMAN, Michael F.;

DAVIS, Roger J.; GOODYEAR, Laurie J.. JNK regulates muscle remodeling via myostatin/SMAD inhibition. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, p.3030, 2 ago. 2018.

LI, Shanshan; CHEN, Yu; ZHANG, Yanyan; QIU, Fang; ZENG, Fanxing; SHI, Lijun. Prenatal exercise reprograms the development of hypertension progress and improves vascular health in SHR offspring. **Vascular Pharmacology**, p. 106885, jun. 2021.

LI, Shunchang; LAHER, Ismail. Exercise Pills: at the starting line. **Trends In Pharmacological Sciences**, v. 36, n. 12, p. 906-917, dez. 2015.

LIONG, Stella; LAPPAS, Martha. Activation of AMPK improves inflammation and insulin resistance in adipose tissue and skeletal muscle from pregnant women. **Journal Of Physiology And Biochemistry**, v. 71, n. 4, p. 703-717, 25 set. 2015. Springer Science and Business Media LLC.

LIM, R.; BARKER, G.; LAPPAS, M.. Activation of AMPK in human fetal membranes alleviates infection-induced expression of pro-inflammatory and pro-labour mediators. **Placenta**, [S.L.], v. 36, n. 4, p. 454-462, abr. 2015.

LIPMANN, Fritz. Metabolic Generation and Utilization of Phosphate Bond Energy. **Advances In Enzymology - And Related Areas Of Molecular Biology**, p. 99-162, 22 nov. 2006.

LIU, Yi; COLBY, Jennifer; ZUO, Xiangsheng; JAOUDE, Jonathan; WEI, Daoyan; SHUREIQI, Imad. The Role of PPAR- δ in Metabolism, Inflammation, and Cancer: many characters of a critical transcription factor. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 19, n. 11, p. 3339, 26 out. 2018.

MATSUI, Yukari; HIRASAWA, Yasushi; SUGIURA, Takahiro; TOYOSHI, Tohru; KYUKI, Kohei; ITO, Mikio. Metformin Reduces Body Weight Gain and Improves Glucose Intolerance in High-Fat Diet-Fed C57BL/6J Mice. **Biological And Pharmaceutical Bulletin**, v. 33, n. 6, p. 963-970, 2010.

METZNER, E. K.; FOX, M. H.; POTTER, S.; MULLANE, K. M.; BULLOUGH, D. A.. Acadesine (Aica Riboside) Attenuates Reperfusion Injury and Oxidant-Induced

Damage of the Heart. **Advances In Experimental Medicine And Biology**, p. 347-347, 1991.

MITCHELL, Jane A.; BISHOP-BAILEY, David. PPAR β/δ a potential target in pulmonary hypertension blighted by cancer risk. **Pulmonary Circulation**, v. 9, n. 1, p. 204589401881205, 23 out. 2018.

MIYAMOTO, Licht; TOYODA, Taro; HAYASHI, Tatsuya; YONEMITSU, Shin; NAKANO, Masako; TANAKA, Satsuki; EBIHARA, Ken; MASUZAKI, Hiroaki; HOSODA, Kiminori; OGAWA, Yoshihiro. Effect of acute activation of 5'-AMP-activated protein kinase on glycogen regulation in isolated rat skeletal muscle. **Journal Of Applied Physiology**, v. 102, n. 3, p. 1007-1013, mar. 2007.

MORROW, Valerie A.; FOUFELLE, Fabienne; CONNELL, John M.C.; PETRIE, John R.; GOULD, Gwyn W.; SALT, Ian P.. Direct Activation of AMP-activated Protein Kinase Stimulates Nitric-oxide Synthesis in Human Aortic Endothelial Cells. **Journal Of Biological Chemistry**, v. 278, n. 34, p. 31629-31639, ago. 2003.

MUISE, Eric S.; GUAN, Hong-Ping; LIU, Jinqi; NAWROCKI, Andrea R.; YANG, Xiaodong; WANG, Chuanlin; RODRÍGUEZ, Carlos G.; ZHOU, Dan; GORSKI, Judith N.; KURTZ, Marc M.. Pharmacological AMPK activation induces transcriptional responses congruent to exercise in skeletal and cardiac muscle, adipose tissues and liver. **Plos One**, v. 14, n. 2, p. 0211568, 27 fev. 2019.

MUSCAT, George Eo, DRESSEL U., Cardiovascular disease and PPARdelta: targeting the risk factors. **Curr Opin Investig Drugs**, St. Lucia, v. 9, n. 6, p. 887-894, set. 2005.

NAM, Deok Hwa; KIM, Eunah; BENHAM, Ashley; PARK, Hye-Kyung; SOIBAM, Benjamin; TAFFET, George E.; KAELBER, Jason T.; SUH, Ji Ho; TAEGTMEYER, Heinrich; ENTMAN, Mark L.. Transient activation of AMPK preceding left ventricular pressure overload reduces adverse remodeling and preserves left ventricular function. **The FASEB Journal**, v. 33, n. 1, p. 711-721, 19 jul. 2018.

NARKAR, Vihang A.; DOWNES, Michael; YU, Ruth T.; EMBLER, Emi; WANG, Yong-Xu; BANAYO, Ester; MIHAYLOVA, Maria M.; NELSON, Michael C.; ZOU, Yuhua;

JUGUILON, Henry. AMPK and PPAR δ Agonists Are Exercise Mimetics. **Cell**, v. 134, n. 3, p. 405-415, ago. 2008.

NEWMAN, Christine; DUNNE, Fidelma P. Metformin for pregnancy and beyond; the pros and cons. **Diabetic Medicine**, p. 0742-3071, 26 set. 2021.

NEWMAN, Mark F.; FERGUSON, T. Bruce; WHITE, Jennifer A.; AMBROSIO, Giuseppe; KOGLIN, Joerg; NUSSMEIER, Nancy A.; PEARL, Ronald G.; PITT, Bertram; WECHSLER, Andrew S.; WEISEL, Richard D.. Effect of Adenosine-Regulating Agent Acadesine on Morbidity and Mortality Associated With Coronary Artery Bypass Grafting. **Jama**, v. 308, n. 2, 11 jul. 2012.

NISHIMURA, Kyohei; NAKANO, Nao; CHOWDHURY, Vishwajit Sur; KANETO, Masako; TORII, Mikinori; HATTORI, Masa-Aki; YAMAUCHI, Nobuhiko; KAWAI, Motoyuki. Effect of PPAR β/δ Agonist on the Placentation and Embryo-Fetal Development in Rats. **Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology**, v. 98, n. 2, p. 164-169, 4 mar. 2013.

NOGUEIRAS, Ruben; HABEGGER, Kirk M.; CHAUDHARY, Nilika; FINAN, Brian; BANKS, Alexander S.; DIETRICH, Marcelo O.; HORVATH, Tamas L.; SINCLAIR, David A.; PFLUGER, Paul T.; TSCHÖP, Matthias H.. Sirtuin 1 and Sirtuin 3: physiological modulators of metabolism. **Physiological Reviews**, v. 92, n. 3, p. 1479-1514, jul. 2012.

OJUKA, Edward O.; NOLTE, Lorraine A.; HOLLOSZY, John O.. Increased expression of GLUT-4 and hexokinase in rat epitrochlearis muscles exposed to AICAR in vitro. **Journal Of Applied Physiology**, v. 88, n. 3, p. 1072-1075, 1 mar. 2000.

OLIVER, W. R.; SHENK, J. L.; SNAITH, M. R.; RUSSELL, C. S.; PLUNKET, K. D.; BODKIN, N. L.; LEWIS, M. C.; WINEGAR, D. A.; SZNAIDMAN, M. L.; LAMBERT, M. H.. A selective peroxisome proliferator-activated receptor agonist promotes reverse cholesterol transport. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, v. 98, n. 9, p. 5306-5311, 17 abr. 2001.

OUYANG, Jiangyong; PARAKHIA, Rahul Kumar A.; OCHS, Raymond S.. Metformin Activates AMP Kinase through Inhibition of AMP Deaminase. **Journal Of Biological Chemistry**, v. 286, n. 1, p. 1-11, jan. 2011.

PANFOLI, Isabella; PUDDU, Alessandra; BERTOLA, Nadia; RAVERA, Silvia; MAGGI, Davide. The Hormetic Effect of Metformin: „less is more“? **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 22, n. 12, p. 6297, 11 jun. 2021.

PASANISI, Patrizia; GARGANO, Giuliana; MAURO, Maria Gaetana di; CORTELLINI, Mauro; CASAGRANDE, Alice; VILLARINI, Anna; BRUNO, Eleonora; ROVEDA, Eliana; SAIBENE, Gabriella; VENTURELLI, Elisabetta. A randomized controlled trial of Mediterranean diet and metformin to prevent age-related diseases in people with metabolic syndrome. **Tumori Journal**, v. 104, n. 2, p. 137-142, mar. 2018.

PEDERSEN, B. K.; SALTIN, B.. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. **Scandinavian Journal Of Medicine & Science In Sports**, v. 25, p. 1-72, 25 nov. 2015.

RUEGSEGGER, Gregory N.; SEVAGE, Joseph A.; CHILDS, Thomas E.; GRIGSBY, Kolter B.; BOOTH, Frank W.. 5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide prevents fat gain following the cessation of voluntary physical activity. **Experimental Physiology**, v. 102, n. 11, p. 1474-1485, 19 set. 2017.

SAÚDE, Organização Pan-Americana de; SAÚDE, Ministério da; OBSTETRÍCIA, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e; DIABETES, Sociedade Brasileira de. **TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL NO BRASIL**. 2019. Disponível em: https://diabetes.org.br/wp-content/uploads/2021/06/Consenso_Brasileiro_Manejo_DMG_2019.pdf. Acesso em: 05 out. 2021.

SCHRANNER, Daniela; KASTENMÜLLER, Gabi; SCHÖNFELDER, Martin; RÖMISCH-MARGL, Werner; WACKERHAGE, Henning. Metabolite Concentration Changes in Humans After a Bout of Exercise: a systematic review of exercise metabolomics studies. **Sports Medicine - Open**, v. 6, 10 fev. 2020.

SCUDIERO, Olga; NIGRO, Ersilia; MONACO, Maria Ludovica; OLIVIERO, Giorgia; POLITO, Rita; BORBONE, Nicola; D'ERRICO, Stefano; MAYOL, Luciano; DANIELE, Aurora; PICCIALLI, Gennaro. New synthetic AICAR derivatives with enhanced AMPK and ACC activation. **Journal Of Enzyme Inhibition And Medicinal Chemistry**, v. 31, n. 5, p. 748-753, 8 out. 2015.

SENESI, Pamela; MONTESANO, Anna; LUZI, Livio; CODELLA, Roberto; BENEDINI, Stefano; TERRUZZI, Ileana. Metformin Treatment Prevents Sedentariness Related Damages in Mice. **Journal Of Diabetes Research**, v. 2016, p. 1-11, 2016.

SILVA JUNIOR, Autran José da; PAIVA NETO, Arthur. BIOQUÍMICA APLICADA AO EXERCÍCIO FÍSICO. **Revista Expressão do Centro Universitário da Fundação Educacional Guaxupé**, v. 10, p. 207-22, jun. 2009.

SMITH, D. L.; ELAM, C. F.; MATTISON, J. A.; LANE, M. A.; ROTH, G. S.; INGRAM, D. K.; ALLISON, D. B.. Metformin Supplementation and Life Span in Fischer-344 Rats. **The Journals Of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 65, n. 5, p. 468-474, 19 mar. 2010.

SOUTHERN, W. Michael; NICHENKO, Anna S.; QUALLS, Anita E.; PORTMAN, Kensey; GIDON, Ariel; BEEDLE, Aaron M.; CALL, Jarrod A.. Mitochondrial dysfunction in skeletal muscle of fukutin-deficient mice is resistant to exercise- and 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide-induced rescue. **Experimental Physiology**, v. 105, n. 10, p. 1767-1777, 10 set. 2020. Wiley.

STOCKINGER, Jessica; MAXWELL, Nicholas; SHAPIRO, Dillon; DECABO, Rafael; VALDEZ, Gregorio. Caloric Restriction Mimetics Slow Aging of Neuromuscular Synapses and Muscle Fibers. **The Journals Of Gerontology: Series A**, v. 73, n. 1, p. 21-28, 7 mar. 2017.

STONE, Vinícius; KUDO, Karen Yurika; MARCELINO, Thiago Beltram; AUGUST, Pauline Maciel; MATTÉ, Cristiane. Swimming exercise enhances the hippocampal antioxidant status of female Wistar rats. **Redox Report**, v. 20, n. 3, p. 133-138, 11 nov. 2014.

STUMVOLL, Michael; NURJHAN, Nurjahan; PERRIELLO, Gabriele; DAILEY, George; GERICH, John E.. Metabolic Effects of Metformin in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **New England Journal Of Medicine**, v. 333, n. 9, p. 550-554, 31 ago. 1995.

TANAKA, T.; YAMAMOTO, J.; IWASAKI, S.; ASABA, H.; HAMURA, H.; IKEDA, Y.; WATANABE, M.; MAGOORI, K.; IOKA, R. X.; TACHIBANA, K.. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor induces fatty acid -oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, v. 100, n. 26, p. 15924-15929, 15 dez. 2003.

TONG, J F; YAN, X; ZHAO, J X; ZHU, M J; NATHANIELSZ, P W; DU, M. Metformin mitigates the impaired development of skeletal muscle in the offspring of obese mice. **Nutrition & Diabetes**, v. 1, n. 5, p. e7, maio 2011. Springer Science and Business Media LLC.

TORRE-VILLALVAZO, Iván; ALEMÁN-ESCONDRILLAS, Gabriela; VALLE-RÍOS, Ricardo; NORIEGA, Lilia G.. Protein intake and amino acid supplementation regulate exercise recovery and performance through the modulation of mTOR, AMPK, FGF21, and immunity. **Nutrition Research**, v. 72, p. 1-17, dez. 2019.

TSAI, Wan-Long; HSU, Chien-Ning; TAIN, You-Lin. Whether AICAR in Pregnancy or Lactation Prevents Hypertension Programmed by High Saturated Fat Diet: a pilot study. **Nutrients**, v. 12, n. 2, p. 448, 11 fev. 2020.

VIGLINO, Christelle; FOGLIA, Bernard; MONTESSUIT, Christophe. Chronic AICAR treatment prevents metabolic changes in cardiomyocytes exposed to free fatty acids. **Pflügers Archiv - European Journal Of Physiology**, v. 471, n. 9, p. 1219-1234, 31 maio 2019.

VIŁNJIĆ , Dora; LALIĆ, Hrvoje; DEMBITZ, Vilma; TOMIĆ, Barbara; SMOLJO, Tomislav. AICAr, a Widely Used AMPK Activator with Important AMPK-Independent Effects: a systematic review. **Cells**, v. 10, n. 5, p. 1095, 4 maio 2021.

VINA, J; SANCHIS-GOMAR, F; MARTINEZ-BELLO, V; GOMEZ-CABRERA, Mc. Exercise acts as a drug; the pharmacological benefits of exercise. **British Journal Of Pharmacology**, v. 167, n. 1, p. 1-12, 3 ago. 2012.

VINCENT, M. F.; MARANGOS, P. J.; GRUBER, H. E.; BERGHE, G. van Den. Inhibition by AICA Riboside of Gluconeogenesis in Isolated Rat Hepatocytes. **Diabetes**, v. 40, n. 10, p. 1259-1266, 1 out. 1991.

WADHWA, Pathik; BUSS, Claudia; ENTRINGER, Sonja; SWANSON, James. Developmental Origins of Health and Disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. **Seminars In Reproductive Medicine**, v. 27, n. 05, p. 358-368, 26 ago. 2009.

WANG, Yong-Xu; ZHANG, Chun-Li; YU, Ruth T; CHO, Helen K; NELSON, Michael C; BAYUGA-OCAMPO, Corinne R; HAM, Jungyeob; KANG, Heonjoong; EVANS, Ronald M. Regulation of Muscle Fiber Type and Running Endurance by PPAR δ . **Plos Biology**, [S.L.], v. 2, n. 10, e. 294, 24 ago. 2004.

WANG, Zhifa; CAO, Yukun; YIN, Qiang; HAN, Yuehu; WANG, Yunya; SUN, Guocheng; ZHU, Hailong; XU, Ming; GU, Chunhu. Activation of AMPK alleviates cardiopulmonary bypass-induced cardiac injury via ameliorating acute cardiac glucose metabolic disorder. **Cardiovascular Therapeutics**, v. 36, n. 6, p. e12482, dez. 2018.

WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: World Health Organization; 2020.

WHO. **DIABETES**. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Acesso em: 25 set. 2021.

WIDMANN, Manuel; NIEß, Andreas M.; MUNZ, Barbara. Physical Exercise and Epigenetic Modifications in Skeletal Muscle. **Sports Medicine**, v. 49, n. 4, p. 509-523, 19 fev. 2019.

WONG, Jenny K. Y.; KWOK, Wai Him; CHAN, George H. M.; CHOI, Timmy L. S.; HO, Emmie N. M.; JAUBERT, Murielle; BAILLY-CHOURIBERRY, Ludovic; BONNAIRE, Yves; CAWLEY, Adam; WILLIAMS, H. Ming. Doping control study of AICAR in post-

race urine and plasma samples from horses. **Drug Testing And Analysis**, v. 9, n. 9, p. 1363-1371, 31 maio 2017.

WU, Y.; VIANA, M.; THIRUMANGALATHU, S.; LOEKEN, M. R.. AMP-activated protein kinase mediates effects of oxidative stress on embryo gene expression in a mouse model of diabetic embryopathy. **Diabetologia**, v. 55, n. 1, p. 245-254, 13 out. 2011. Springer Science and Business Media LLC.

YANG, Zhenggang; WANG, Xianfeng; HE, Yin; QI, Ling; YU, Liqing; XUE, Bingzhong; SHI, Hang. The Full Capacity of AICAR to Reduce Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance Requires Myeloid SIRT1. **Plos One**, v. 7, n. 11, p.e 49935, nov. 2012.

ZANG, Mengwei; ZUCCOLLO, Adriana; HOU, Xiuyun; NAGATA, Daisuke; WALSH, Kenneth; HERSCOVITZ, Haya; BRECHER, Peter; RUDERMAN, Neil B.; COHEN, Richard A.. AMP-activated Protein Kinase Is Required for the Lipid-lowering Effect of Metformin in Insulin-resistant Human HepG2 Cells. **Journal Of Biological Chemistry**, v. 279, n. 46, p. 47898-47905, nov. 2004.

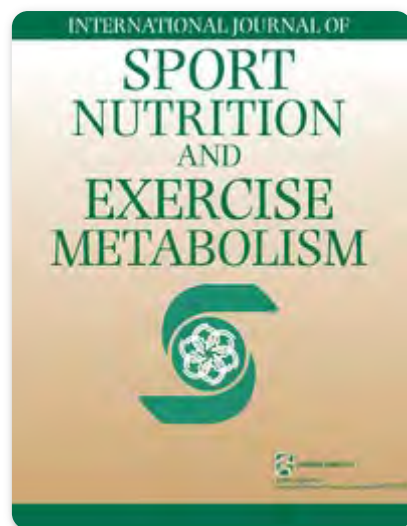
ZHENG, Jia; ALVES-WAGNER, Ana Barbara; STANFORD, Kristin I; PRINCE, Noah B; SO, Kawai; MUL, Joram D; DIRICE, Ercument; HIRSHMAN, Michael F; KULKARNI, Rohit N; GOODYEAR, Laurie J. Maternal and paternal exercise regulate offspring metabolic health and beta cell phenotype. **Bmj Open Diabetes Research & Care**, v. 8, n. 1, p. 000890, fev. 2020.

ZHOU, Jun; ZHE, Ruilian; GUO, Xiaohui; CHEN, Yuying; ZOU, Yan; ZHOU, Li; WANG, Zhijian. The Role of PPAR δ Agonist GW501516 in Rats with Gestational Diabetes Mellitus. **Diabetes, Metabolic Syndrome And Obesity: Targets and Therapy**, v. 13, p. 2307-2316, jun. 2020.

Jornal Internacional de Nutrição Esportiva e Metabolismo do Exercício

Imprimir ISSN: 1526-484X

ISSN online: 1543-2742



Antes de enviar, leia com atenção e siga as diretrizes de envio detalhadas abaixo. Os autores devem enviar seus manuscritos por meio do sistema de submissão online ScholarOne da revista. Para enviar, clique no botão abaixo:

[Submit a Manuscript](#)

Diretrizes de autoria

A Divisão de Revistas da Human Kinetics segue os critérios de autoria descritos pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas *:

Cada autor deve ter participado suficientemente do trabalho para assumir a responsabilidade pública pelo conteúdo. O crédito de autoria deve ser baseado apenas em contribuições substanciais para:

- uma. Concepção e desenho ou análise e interpretação dos dados; e
- b. Redação do artigo ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; e
- c. Aprovação final da versão a ser publicada.

As condições a, b e c devem ser atendidas. Indivíduos que não atendam aos critérios acima podem ser listados na seção de agradecimentos do manuscrito. *Requisitos uniformes para manuscritos submetidos a revistas biomédicas. (1991). *New England Journal of Medicine*, 324, 424-428.

Acesso livre

A Human Kinetics tem o prazer de permitir aos nossos autores a opção de publicar seus artigos em Acesso Aberto. Para que um artigo seja publicado em Acesso Aberto, os autores devem preencher e devolver o formulário de Solicitação de Acesso Aberto e efetuar o pagamento por esta opção. Para saber mais e solicitar acesso aberto, [clique aqui](#).

Instruções do manuscrito

O *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism* (IJSNEM) publica uma variedade de diferentes tipos de artigos, incluindo investigações de pesquisa original, comunicações rápidas, estudos de caso, revisões acadêmicas, revisões de metodologia e 10 perguntas; 10 especialistas. O objetivo comum é promover novas percepções de alto impacto sobre nutrição esportiva e metabolismo do exercício, bem como a aplicação dos princípios da bioquímica, fisiologia e nutrição ao esporte e ao exercício. A pesquisa original com seres humanos será enfatizada, embora pesquisas relevantes com modelos animais possam ser publicadas. Serão incluídos estudos de caso que demonstrem observações sistemáticas, ao invés de casuais, feitas com instrumentação apropriada, bem como artigos com aplicação clínica. Em relação à pesquisa original, acolhemos a submissão de estudos com resultados nulos e estudos de replicação. Por favor, veja as diretrizes para cada tipo de artigo. Observe que mesmo quando os artigos são encomendados, cada um será submetido à revisão por pares e, a menos que haja autorização prévia do Editor ou Editor de Projetos Especiais, todos os artigos devem estar de acordo com as normas de submissão.

Caixa de ferramentas do autor

A lista de verificação PRESENT 2020

A lista de verificação de Relatório Adequado de Provas em Ensaios de Nutrição Esportiva e Exercício ([PRESENT](#)) 2020 foi desenvolvida para melhorar o relato de pesquisas em nutrição esportiva e metabolismo do exercício - fornecendo aos autores que enviaram a oportunidade de verificar rapidamente se todas as informações relevantes estão incluídas em seu manuscrito. Uma explicação expandida de cada item pode ser encontrada no editorial associado, "[PRESENT 2020: Texto Expandindo a Lista de Verificação para Relato Adequado de Provas em Testes de Nutrição Esportiva e Exercício](#)". Os autores responsáveis pelo envio devem considerar cuidadosamente cada item da lista de verificação e, em seguida, simplesmente anotar "S" (sim) e, em seguida, inserir os números das páginas / linhas, se for o caso, ou marcar esse item "N / A" se não for aplicável. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte*, e pode ser vista [aqui](#).

Analizador de resposta de série temporal

Os autores são encorajados a usar o [Time Series Response Analyzer](#) do *IJSNEM* para calcular estatísticas resumidas, como área incremental sob a curva. Os cálculos usados podem então ser facilmente identificados no artigo e os leitores podem ter certeza de que os métodos padronizados foram aplicados de forma consistente e precisa pela citação do artigo de métodos associado a essa ferramenta ([Narang et al. 2020](#)).

Modelo de envio de manuscrito

Os autores podem usar este [modelo de manuscrito](#) para ajudar a garantir que sua submissão seja consistente com as *diretrizes* de formatação e relatório do *IJSNEM*. No entanto, este não é um requisito e os autores são livres para não usar o modelo, se assim preferir.

Instruções gerais

Todos os manuscritos devem ser escritos em inglês, com atenção à linguagem concisa, estrutura lógica e fluxo de informações e estilo gramatical correto. Apreciamos que muitos de nossos autores não falam inglês como primeira língua e podem precisar de ajuda para atingir os padrões exigidos pela revista. Além disso, alguns autores mais jovens podem não ter experiência em estilos de redação científica. Uma vez que os manuscritos que não atendem aos padrões de redação da revista não serão enviados para revisão, tais autores devem garantir que procuram ajuda de falantes nativos de inglês e / ou colegas experientes antes de enviar seu artigo. Muitos periódicos reconhecem a existência de empresas que oferecem serviços profissionais de edição. Um exemplo de tal serviço pode ser encontrado em www.aje.com/; esta informação não constitui endosso deste serviço. A utilização de um serviço editorial fica a critério e custo dos autores, não garantindo a aceitação para publicação no *IJSNEM*.

Todos os manuscritos devem ser submetidos em Microsoft Word ou outro programa de software de processamento de texto comparável. Os manuscritos devem estar em espaço duplo e incluir números de linhas contínuas no texto. As páginas devem ser numeradas no canto superior direito. Cada tabela e figura deve ser apresentada em página separada; os

títulos devem ser incluídos em cada tabela, enquanto as legendas das figuras devem ser agregadas em uma página separada na conclusão das referências. Os manuscritos devem incluir os seguintes elementos na ordem indicada: (1) página de rosto; (2) resumo e palavras-chave; (3) texto; (4) agradecimentos, autorias, declarações de fontes de financiamento e conflitos de interesse; (5) referências; (6) tabelas; (7) legendas das figuras; e (8) figuras.

Os repositórios online oferecem um meio para os autores disseminarem dados de pesquisa que são a base para uma publicação acadêmica e podem aumentar a exposição e as oportunidades de colaboração. O *IJSNEM* incentiva os autores a depositar os conjuntos de dados associados à sua pesquisa em um repositório público apropriado e incluir um link para os dados em seu artigo. A seleção do repositório fica a critério do autor, mas deve ser específica da disciplina quando possível. O Registro de Repositórios de Dados de Pesquisa fornece um diretório pesquisável de repositórios internacionais existentes (re3data.org) e outros recursos estão disponíveis online. Da mesma forma, juntamente com a citação de links para qualquer repositório de dados disponível publicamente para permitir o compartilhamento de dados, os autores também são encorajados a relatar se o código e / ou materiais estão disponíveis, com detalhes de como eles podem ser acessados.

Folha de rosto

O manuscrito deve ter uma página de título separada, incluindo o título do artigo, nome (s) do (s) autor (es), afiliação (ões) institucional (is), título corrente e endereço de e-mail e dados completos para contato do autor correspondente. O título do artigo deve ser limitado a 25 palavras. O título corrente (uma versão abreviada do título que é impressa no topo da página na versão formatada do periódico) deve ser limitado a 8 palavras.

Resumo e Palavras-chave

O resumo deve ter no máximo 250 palavras e ser escrito em um parágrafo contínuo sem subtítulos. Os resumos devem mostrar as novas informações apresentadas no artigo, seja na forma de dados de pesquisa original ou como uma nova visão sobre um problema estabelecido. Resumos relatando pesquisas originais devem incluir dados suficientes para apoiar qualquer conclusão alcançada. Não é satisfatório simplesmente descrever o que foi encontrado (como "o grupo de tratamento melhorou mais do que o grupo de controle") nem dizer simplesmente que "os resultados serão discutidos". Referências não devem ser incluídas. Inclua três palavras-chave ou frases não incluídas no título do manuscrito.

Texto

Os manuscritos devem estar em espaço duplo e devem incluir números de linhas contínuas no texto. As páginas devem ser numeradas no canto superior direito. Análise estatística: Os artigos submetidos à revista podem ser enviados para revisão a um estatístico se o Editor não estiver satisfeito com o cumprimento dos procedimentos apropriados. Quando os conjuntos de dados são normalmente distribuídos, a variância deve ser fornecida como *SD*

em vez de SEM . A análise estatística não paramétrica deve ser usada quando os conjuntos de dados não são normalmente distribuídos.

Métodos de pesquisa em nutrição esportiva: Para auxiliar no desenho, implementação e interpretação de estudos em nutrição esportiva, o *IJSNEM* iniciou a publicação de uma série de análises sobre metodologias em pesquisa em nutrição esportiva. Esses artigos fornecem comentários de especialistas em uma variedade de campos sobre as melhores maneiras de conduzir e relatar estudos sobre aspectos da pesquisa em nutrição esportiva. Eles podem ser baixados do *IJSNEM* Site, e recomendamos que todos os autores leiam essas revisões antes de enviar seus manuscritos para a revista. Embora o objetivo final desses artigos de revisão seja promover melhores padrões de pesquisa em nutrição esportiva e ajudar os pesquisadores a aprimorar seus resultados, eles também serão usados como referência para a revisão de artigos enviados a este periódico. Quando os manuscritos submetidos descrevem métodos que se mostraram claramente inadequados ou falham em fornecer uma descrição adequada dos métodos de acordo com as recomendações dessas revisões de metodologia, é provável que resulte na rejeição do manuscrito.

Reconhecimento, autorias, declarações

Todas as fontes de financiamento e potenciais conflitos de interesse devem ser declarados no final do texto. Esses incluem:

- O papel de cada autor. A lista de autores dos artigos submetidos ao *IJSNEM* deve estar em conformidade com as [diretrizes do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas \(ICMJE\)](#) . Portanto, para se qualificar para autoria, os seguintes critérios gerais devem ser observados:
 - Contribuições substanciais para a concepção ou design da obra; ou a aquisição, análise ou interpretação de dados para o trabalho; E
 - Elaborar o trabalho ou revisá-lo criticamente para conteúdo intelectual importante; E
 - Aprovação final da versão a ser publicada; E
 - Acordo em ser responsável por todos os aspectos do trabalho, garantindo que as questões relacionadas à precisão ou integridade de qualquer parte do trabalho sejam devidamente investigadas e resolvidas.

(Nota: geralmente se espera que aqueles que atendem ao primeiro critério tenham uma oportunidade de contribuir com os outros).

Um pequeno parágrafo deve, portanto, ser incluído no final do manuscrito para identificar cada autor por suas iniciais e, em seguida, listar suas contribuições específicas sob os seguintes títulos, de acordo com a Taxonomia de Função de Contribuidor (CRediT;

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/leap.1210>): *conceituação , curadoria de dados , análise formal , aquisição de financiamento , investigação , metodologia , administração de projeto , recursos , software , supervisão , validação , visualização , redação - rascunho original , redação - revisão e edição* . Outros contribuidores que não atendam aos critérios acima podem ser mencionados nesta seção, mas não devem ser incluídos na lista de autores. Todos os autores incluídos devem estar cientes e aprovar a submissão e é de responsabilidade do autor responsável pela submissão garantir que todos os co-autores permaneçam informados sobre as revisões subsequentes.

- Uso de seres humanos e animais: o *IJSNEM* exige que todos os estudos submetidos usando seres humanos ou animais estejam em conformidade com as políticas estabelecidas pelo Departamento de Saúde, Educação e Bem-estar dos Estados Unidos e pela American Physiological Society. Os manuscritos devem incluir uma declaração clara de que os estudos tiveram aprovação prévia de um conselho de revisão ética formalmente constituído no caso de estudos em humanos e que o consentimento informado foi obtido por escrito dos participantes (ou tutores para participantes com idade inferior a 18 anos), ou que aderiram à legislação de bem-estar animal vigente no caso de estudos com animais.
- Estudos usando produtos comerciais: o *IJSNEM* reconhece a importância dos estudos que abordam a eficácia e a segurança de produtos disponíveis comercialmente, incluindo alimentos para esportes especializados, bebidas esportivas e suplementos dietéticos. Esses estudos devem, quando relevantes, incluir a verificação independente da composição do produto sob investigação. No caso de suplementos dietéticos, isso pode razoavelmente incluir uma análise do produto para verificar o conteúdo do ingrediente ativo e para excluir a presença de substâncias não declaradas / dopantes que podem afetar o resultado do estudo. Como acontece com todos os estudos, a inclusão de grupos de controle ou ensaios apropriados é importante para a interpretação de quaisquer achados.

Referências

IJSNEM segue uma versão modificada do estilo apresentado no *Manual de Publicação da American Psychological Association (APA)*, 7ª ed. Consulte o [manual APA](#). As referências devem ser listadas em ordem alfabética no final do texto e devem ser citadas no texto pelo (s) nome (s) do (s) autor (es) e data de publicação. No caso de citações no texto, onde há mais de dois autores, o nome do primeiro autor pode ser seguido por "et al." Exemplo: "Burke, Clooney, Pitt e Riewoldt (2009) descobriram que a suplementação alcançou resultados positivos" pode ser substituída por "A suplementação atingiu resultados positivos (Burke et al., 2009)." As referências não devem ser numeradas na lista de referências. Exemplos das

três formas mais comuns de referências são mostrados abaixo. Para outras variações, consulte o manual da APA.

Burke, LM, Clooney, G., Pitt, B., & Riewoldt, N. (2009). A suplementação de cacau não afeta o desempenho de sprint em jogadores de esportes coletivos de elite. *Journal of Clinical Inspiration*, 67, 1966–1971.

Wadler, GI, & Hainline, B. (1989). *As drogas e o atleta*. Filadélfia, PA: FA Davis.

Haymes, E. Proteínas, vitaminas e ferro. (1983). Em MH Williams (Ed.), *Ergogenic aids in sport* (pp. 27–55). Champaign, IL: Human Kinetics.

Mesas

Quando o material tabular é necessário, ele não deve duplicar o texto. As tabelas devem ser formatadas usando a função de tabela do programa de processamento de texto, em vez de alinhar as colunas no texto com tabulações e espaços ou usar caixas de texto. As tabelas devem ter espaçamento duplo em folhas separadas e cada uma deve incluir um breve título e uma legenda que defina as abreviações e / ou esclareça qualquer análise estatística. Destaca quaisquer descobertas estatisticamente significativas.

Figuras, legendas e figuras

As figuras devem ter aparência profissional e linhas claras e nítidas. Desenhos e letras à mão não são permitidos. Cor não é permitida: as figuras devem usar sombreamento preto e branco ou cinza apenas. As etiquetas devem ser proporcionais ao tamanho das figuras na página do periódico. As fotos digitais devem ter 300 dpi em tamanho real e a arte digital deve ter 600 dpi. As figuras podem ser enviadas eletronicamente nos formatos de arquivo TIFF, PDF ou JPEG. Os autores são encorajados a enviar ilustrações em vez de tabelas.

A seguir estão as diretrizes adicionais com base no tipo específico de manuscrito.

Pesquisa original

Alcance

Os artigos originais de pesquisa devem cobrir tópicos de novidade e alto impacto em relação à nutrição esportiva ou metabolismo do exercício. Mesmo nos casos em que a pesquisa foi conduzida cuidadosamente e devidamente redigida, um manuscrito pode ser rejeitado se for considerado de interesse e qualidade insuficientes para atrair a atenção.

Título

Sempre que possível, o título deve ser breve, mas instrutivo sobre o resultado do estudo. Exemplo: “A cafeína não melhora o tempo de natação de 200 m em nadadores de elite” é preferível a “Efeito da cafeína no desempenho de natação em nadadores de elite”

Comprimento

Meta de 3.000 palavras com máximo absoluto de 4.000 palavras (exclui página de rosto, resumo, agradecimentos, referências, figuras, tabelas). Quase todos os artigos devem ser

capazes de ser relatados adequadamente em 3.000 palavras.

Seções

As seções incluem introdução, métodos, resultados e discussão; cada uma dessas seções deve seguir os processos padrão. Quando apropriado, o texto deve terminar com duas declarações breves: uma declaração de novidade (uma ou duas frases devem resumir as novas informações que foram obtidas como resultado do estudo) e uma declaração de aplicação prática (uma ou duas frases devem resumir forma como essas informações podem ser colocadas em prática). Essas afirmações podem ser incluídas na seção Discussão ou na seção Conclusão.

Agradecimentos

Observe que a contribuição de cada autor para o artigo deve ser delineada.

Referências

Podem ser citadas no máximo 40 referências.

Figuras e Tabelas

Um total de 10 figuras e / ou tabelas podem ser usadas para ilustrar os dados neste estudo. O total de 10 assume não mais do que uma página para cada figura. Se uma figura tiver vários painéis que requerem mais de uma página, o número total de figuras deve ser reduzido de acordo. Se você acha que painéis ou figuras adicionais são necessários, certifique-se de abordar isso em sua carta de apresentação.

Comunicação Rápida

Alcance

O *IJSNEM* oferece a oportunidade para que dados de pesquisa altamente novos recebam um processo de publicação rápido. Os autores devem produzir manuscritos sucintos de extensão abreviada (ver instruções abaixo) e descrever as principais razões pelas quais seu trabalho deve receber atenção especial. O Editor ou Editor de Projetos Especiais avaliará os méritos deste caso. O trabalho será submetido à revisão por pares com um rápido retorno (período máximo de 2 semanas para cada estágio) e os autores deverão estar dispostos a atender a quaisquer revisões ou revisões dentro de um período de tempo semelhante. Na aceitação da publicação, os artigos de Comunicação Rápida receberão o status de epub e serão imediatamente movidos para a produção para publicação completa no próximo número do periódico.

Título

O título deve ser breve, mas promover os novos resultados do estudo. Exemplo: "A cafeína não melhora o tempo de natação de 200 m em nadadores de elite" é preferível a "Efeito da cafeína no desempenho de natação em nadadores de elite"

Comprimento

2.000 palavras (exclui página de título, resumo, agradecimentos, referências, figuras, tabelas)

Seções

As seções incluem introdução, métodos, resultados e discussão; cada uma dessas seções deve seguir os processos padrão. Quando apropriado, o texto deve terminar com duas declarações breves: uma declaração de novidade (uma ou duas frases devem resumir as novas informações que foram obtidas como resultado do estudo) e uma declaração de aplicação prática (uma ou duas frases devem resumir forma como essas informações podem ser colocadas em prática). Essas afirmações podem ser incluídas na seção Discussão ou na seção Conclusão.

Agradecimentos

Observe que a contribuição de cada autor para o artigo deve ser delineada.

Referências

Podem ser citadas no máximo 25 referências.

Figuras e Tabelas

Um total de quatro figuras e / ou tabelas podem ser usadas para ilustrar os dados neste estudo. O total de quatro assume não mais do que uma página para cada figura. Se uma figura tiver vários painéis que requerem mais de uma página, o número total de figuras deve ser reduzido de acordo. Se você acha que painéis ou figuras adicionais são necessários, certifique-se de abordar isso em sua carta de apresentação.

Estudo de caso

Alcance

O estudo de caso deve apresentar uma situação nova em que um praticante de nutrição esportiva observou um desafio nutricional no esporte ou auxiliou na implementação de um plano de nutrição para superar tal desafio. O objetivo de uma publicação de estudo de caso é apresentar um resumo breve, mas perspicaz de uma situação única na nutrição esportiva. Os autores devem observar a exigência de que todo material mantenha o anonimato do (s) sujeito (s). O (s) sujeito (s) deve (m) ter a oportunidade de ler o estudo de caso na íntegra antes de dar sua permissão por escrito para publicação aos autores; os autores devem fornecer uma cópia desta permissão por escrito ao *IJSNEM* (faça o download do formulário de consentimento [aqui](#)) Quando as instituições dos autores exigem a aprovação de seus próprios comitês de ética humana para a apresentação de tal estudo de caso, deve ser documentado que isso foi solicitado e concedido.

Título

O título deve começar com "Estudo de caso" e fornecer uma descrição informativa do problema abordado. Exemplo: "Estudo de caso: ciclista com múltiplas intolerâncias alimentares completa um evento Grand tour de 3 semanas (Giro D'Italia)"

Comprimento

2.000 palavras (exclui página de rosto, resumo, agradecimentos, referências, figuras, tabelas); os autores são encorajados a escrever objetivamente, apresentando o histórico, as

avaliações e o plano de nutrição envolvidos no caso, mas podem apresentar suas reflexões de forma ativa ou na primeira pessoa.

Seções

As seguintes seções são recomendadas:

Antecedentes para emitir

- Resumo do tópico / esporte / contexto em que o desafio nutricional do atleta emergiu
- Exemplos: visão geral de um evento ou esporte, um problema em um esporte (por exemplo, ganhar peso) ou um problema clínico de nutrição (por exemplo, doença celíaca, diabetes tipo 1)

Apresentação do atleta / sujeito

- Apresentação confidencial do tema do estudo de caso.
- Uma declaração de que o sujeito forneceu permissão por escrito para a publicação do estudo de caso após ter lido o artigo. Quando aplicável, também deve haver uma declaração de que o artigo foi aprovado por um comitê de ética humana da (s) instituição (ões) dos autores.
- Detalhes da situação que levou ao envolvimento do sujeito e do (s) autor (es) na observação, projeto ou colaboração.

Avaliação do atleta / sujeito

- História pessoal e esportiva
- Características físicas e fisiológicas (conforme aplicável)
- História médica ou clínica (se relevante)
- Avaliação nutricional e histórico (conforme aplicável)

Visão geral do plano / intervenção nutricional

- Detalhes do plano recomendado com suporte científico / nutricional para esta abordagem

Resultado da implementação do plano

Reflexões

Agradecimentos

Observe que a contribuição de cada autor para o artigo deve ser delineada.

Referências

Podem ser citadas no máximo 25 referências.

Figuras e Tabelas

Um total de quatro figuras e / ou tabelas podem ser usadas para ilustrar os dados neste estudo. O total de quatro assume não mais do que uma página para cada figura. Se uma figura tiver vários painéis que requerem mais de uma página, o número total de figuras deve ser reduzido de acordo. Se você acha que painéis ou figuras adicionais são necessários, certifique-se de abordar isso em sua carta de apresentação.

Avaliação acadêmica

Alcance

O *IJSNEM* publica revisões acadêmicas, incluindo revisões narrativas e meta-análises que oferecem um novo resumo ou visão sobre um tópico de interesse.

Título

O título deve ser breve, mas instrutivo. Exemplo: "A proteína láctea promove síntese de proteína muscular superior após exercício de resistência: uma meta-análise" é preferível a "O efeito da proteína láctea na síntese de proteína muscular após exercício de resistência"

Comprimento

5.000 palavras (exclui página de título, resumo, agradecimentos, referências, figuras, tabelas)

Seções

Os títulos das seções devem ser definidos de acordo com o tópico. Quando apropriado, o texto deve terminar com duas breves declarações: uma declaração de novidade (uma ou duas frases devem resumir as novas informações que foram obtidas como resultado da revisão) e uma declaração de aplicação prática (uma ou duas frases devem resumir forma como essas informações podem ser colocadas em prática). Essas afirmações podem ser incluídas na seção Discussão ou na seção Conclusão.

Agradecimentos

Observe que a contribuição de cada autor para o artigo deve ser delineada.

Referências

Podem ser citadas no máximo 75 referências.

Figuras e Tabelas

Um total de oito figuras e / ou tabelas podem ser usadas para ilustrar os dados neste estudo. O total de oito assume não mais do que uma página para cada figura. Se uma figura tiver vários painéis que requerem mais de uma página, o número total de figuras deve ser

reduzido de acordo. Se você acha que painéis ou figuras adicionais são necessários, certifique-se de abordar isso em sua carta de apresentação.

Revisão de Metodologia

Alcance

O *IJSNEM* publica análises sobre metodologias em pesquisa de nutrição esportiva para auxiliar no desenho, implementação e interpretação de estudos em nutrição esportiva. Esses artigos geralmente serão encomendados por especialistas na área e fornecerão um comentário sobre as melhores maneiras de conduzir e relatar aspectos da pesquisa em nutrição esportiva. Todas essas revisões passarão pelo processo normal de revisão por pares. O Editor de Projetos Especiais pode ser contatado para discutir tópicos de interesse em potencial. As revisões de metodologia serão disponibilizadas aos leitores pelo status de acesso aberto no PubMed. Eles também podem ser baixados do site do *IJSNEM*.

Título

O título deve ser breve, mas instrutivo, e incluir as palavras Revisão da Metodologia no título.

Restante

As características de formatação restantes para revisões de metodologia seguirão as instruções para revisões acadêmicas acima.

10 perguntas; 10 especialistas

Alcance

Esta publicação resumirá os resultados dos simpósios realizados nas principais conferências de medicina esportiva e nutrição esportiva após as 10 perguntas; Formato de 10 especialistas em que um tópico de interesse é dividido em 10 perguntas separadas com uma resposta breve fornecida por um especialista na área. A publicação exigirá que cada especialista apresente sua resposta em um limite de 300 palavras mais três citações. O resumo será editado com uma breve introdução e resumo fornecido pelo (s) assessor (es) e a apresentação sequencial da resposta de cada especialista. O manuscrito completo estará sujeito à revisão por pares antes da aceitação final, e o reconhecimento do simpósio será incluído no artigo. O Editor de Projetos Especiais deve ser contatado para discutir a publicação potencial de tal simpósio.

Título

O título deve conter as 10 questões; Resumo de 10 especialistas. Exemplo: "10 perguntas; 10 especialistas: tempo, tipo e doses de ingestão de proteínas para otimizar os benefícios do treinamento de resistência "

Comprimento

4.000 palavras (exclui página de rosto, resumo, agradecimentos, referências, figuras, tabelas); sempre que possível, as 10 questões devem ser delineadas no resumo de 250 palavras.

Seções

Introdução, dez respostas de especialistas de 300 palavras (com as três referências adicionais imediatamente a seguir) e Resumo.

Agradecimentos

Os autores devem ser listados na ordem de apresentação, sendo o (s) presidente (s) ou organizador da publicação reconhecido como autor principal.

Figuras e Tabelas

Podem ser utilizadas seis figuras e / ou tabelas no total, mas podem não ser consideradas necessárias para este tipo de apresentação. O total de seis assume não mais do que uma página para cada figura. Se uma figura tiver vários painéis que requerem mais de uma página, o número total de figuras deve ser reduzido de acordo. Se os autores acharem que painéis ou figuras adicionais são necessários, isso deve ser abordado na carta de apresentação.

De outros

De vez em quando, o *IJSNEM* publicará outros tipos de artigos, incluindo editoriais convidados e revisões especiais de apresentações em conferências. Na maioria dos casos, essas peças serão encomendadas e instruções específicas serão fornecidas aos autores para a sua preparação. Todos os artigos ainda serão submetidos a um processo de revisão por pares. O Editor ou Editor de Projetos Especiais pode ser contatado a respeito desses artigos.

Processo de revisão

Os manuscritos são lidos por um editor e dois revisores; os comentários não serão cegos. Os autores são obrigados a fornecer os nomes e endereços de e-mail de no mínimo dois revisores em potencial quando submetem seus manuscritos. O processo de revisão não deve demorar mais do que cerca de 6 a 8 semanas.

Transferência de direitos autorais

Os autores dos manuscritos aceitos para publicação devem transferir os direitos autorais para a Human Kinetics, Inc. Esta forma de transferência de direitos autorais será fornecida aos autores.

Tweets por @IJSNEMJournal



IJSNEMJournal
@IJSNEMJournal

Quem disse que você precisa ser velho para ser um clássico? Obrigado @inagarthe por nomear Ava Farley, artigo de @GaryJSlater @DrKarenHind que investiga mudanças agudas nas estimativas de [composição](#) corporal de diferentes métodos. Agora OA! [journals.humankinetics.com/view/journals/...](https://journals.humankinetics.com/view/journals/)

KEY:



Dual-energy x-ray absorptiometry

Bioelectrical impedance

BODPOD

Surface anthropometry

[Embutir](#)

[Ver no Twitter](#)

Mais popular

Declaração de consenso do COI: suplementos dietéticos e o atleta de alto desempenho

Authors: Ronald J. Maughan, Louise M. Burke, Jiri Dvorak, D. Enette Larson-Meyer, Peter Peeling, Stuart M. Phillips, Eric S. Rawson, Neil P. Walsh, Ina Garthe, Hans Geyer, Romain Meeusen, Luc van Loon, Susan M. Shirreffs, Lawrence L. Spriet, Mark Stuart, Alan Vernec, Kevin Currell, Vidya M. Ali, Richard G.M. Budgett, Arne Ljungqvist, Margo Mountjoy, Yannis Pitsiladis, Torbjørn Soligard, Uğur Erdener, and Lars Engebretsen

International Association of Athletics Federations Consensus Statement 2019: Nutrition for Athletics

Authors: Louise M. Burke, Linda M. Castell, Douglas J. Casa, Graeme L. Close, Ricardo J. S. Costa, Ben Desbrow, Shona L. Halson, Dana M. Lis, Anna K. Melin, Peter Peeling, Philo U. Saunders, Gary J. Slater, Jennifer Sygo, Oliver C. Witard, Stéphane Bermon, and Trent Stellingwerff

Contemporary Nutrition Strategies to Optimize Performance in Distance Runners and Race Walkers

Authors: Louise M. Burke, Asker E. Jeukendrup, Andrew M. Jones, and Martin Mooses

Evidence-Based Supplements for the Enhancement of Athletic Performance

Authors: Peter Peeling, Martyn J. Binnie, Paul S.R. Goods, Marc Sim, and Louise M. Burke

Protein Recommendations for Weight Loss in Elite Athletes: A Focus on Body Composition and Performance

Authors: Amy J. Hector and Stuart M. Phillips

International Olympic Committee (IOC) Consensus Statement on Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S): 2018 Update

Authors: Margo Mountjoy, Jorunn Sundgot-Borgen, Louise Burke, Kathryn E. Ackerman, Cheri Blauwet, Naama Constantini, Constance Lebrun, Bronwen Lundy, Anna Melin, Nanna Meyer, Roberta Sherman, Adam S. Tenforde, Monica Klungland Torstveit, and Richard Budgett

Toward a Common Understanding of Diet-Exercise Strategies to Manipulate Fuel Availability for Training and Competition Preparation in Endurance Sport

Authors: Louise M. Burke, John A. Hawley, Asker Jeukendrup, James P. Morton, Trent Stellingwerff, and Ronald J. Maughan

Nutrition for the Prevention and Treatment of Injuries in Track and Field Athletes

Authors: Graeme L. Close, Craig Sale, Keith Baar, and Stephane Bermon

Sports Foods and Dietary Supplements for Optimal Function and Performance Enhancement in Track-and-Field Athletes

Authors: Peter Peeling, Linda M. Castell, Wim Derave, Olivier de Hon, and Louise M. Burke

Vegetarian and Omnivorous Nutrition—Comparing Physical Performance

Authors: Joel C. Craddock, Yasmine C. Probst, and Gregory E. Peoples

Dietary Protein for Training Adaptation and Body Composition Manipulation in Track and Field Athletes

Authors: Oliver C. Witard, Ina Garthe, and Stuart M. Phillips

What Is in Your Beet Juice? Nitrate and Nitrite Content of Beet Juice Products Marketed to Athletes

Authors: Edgar J. Gallardo and Andrew R. Coggan

Dietary Supplements for Health, Adaptation, and Recovery in Athletes

Authors: Eric S. Rawson, Mary P. Miles, and D. Enette Larson-Meyer

Athletes and Supplements: Prevalence and Perspectives

Authors: Ina Garthe and Ronald J. Maughan

Energy Availability in Athletics: Health, Performance, and Physique

Authors: Anna K. Melin, Ida A. Heikura, Adam Tenforde, and Margo Mountjoy

Assessment of Nutrient Status in Athletes and the Need for Supplementation

Authors: D. Enette Larson-Meyer, Kathleen Woolf, and Louise Burke

Stress Relaxation and Targeted Nutrition to Treat Patellar Tendinopathy

Author: Keith Baar

PRESENT 2020: Text Expanding on the Checklist for Proper Reporting of Evidence in Sport and Exercise Nutrition Trials

Authors: James A. Betts, Javier T. Gonzalez, Louise M. Burke, Graeme L. Close, Ina Garthe, Lewis J. James, Asker E. Jeukendrup, James P. Morton, David C. Nieman, Peter Peeling, Stuart M. Phillips, Trent Stellingwerff, Luc J.C. van Loon, Clyde Williams, Kathleen Woolf, Ron Maughan, and Greg Atkinson

A Framework for Periodized Nutrition for Athletics

Autores: Trent Stellingwerff , James P. Morton e Louise M. Burke

Nutrição para corrida ultramaratona: trilha, trilha e estrada

Autores: Ricardo JS Costa , Beat Knechtle , Mark Tarnopolsky e Martin D. Hoffman

© 2021 Human Kinetics

[Entre em contato conosco](#) [Sobre nós](#) [termos e Condições](#) [Política de Privacidade](#)

Visite US.HumanKinetics.com



Distribuído por: **PubFactory**

Desenvolvido por PubFactory