



BASES MOLECULARES DAS AÇÕES DA TESTOSTERONA, HORMÔNIO DO CRESCIMENTO E IGF-I SOBRE A HIPERTROFIA MUSCULAR ESQUELÉTICA E RESPOSTAS AO TREINAMENTO DE FORÇA

Frederico Gerlinger-Romero

Universidade de São Paulo – Brasil

Érico Chagas Caperuto

Universidade Presbiteriana Mackenzie – Brasil

Universidade São Judas Tadeu – Brasil

Adriano Fortes Maia

Universidade Federal do Espírito Santo – Brasil

Lucas Guimarães-Ferreira

Universidade Federal do Espírito Santo – Brasil

Universidade de São Paulo – Brasil

Resumo: Os hormônios testosterona, hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I) são importantes reguladores da massa muscular, modulando os processos de síntese e degradação proteica. O presente trabalho tem como objetivo discutir as bases moleculares das ações desses hormônios na musculatura esquelética, as respostas agudas e crônicas, bem como a possível influência nas adaptações neuromusculares ao treinamento de força. A manipulação das variáveis do treinamento, como volume, intensidade, intervalos de repouso e grupos musculares utilizados influenciam diretamente as respostas hormonais. O aumento da secreção de hormônios anabólicos poderia contribuir para as adaptações crônicas – hipertrofia muscular – decorrentes do treinamento. No entanto, a importância da resposta hormonal para estas adaptações ainda é questionada e precisa ser mais bem investigada.

Palavras-chave: testosterona; hormônio do crescimento; treinamento de força.

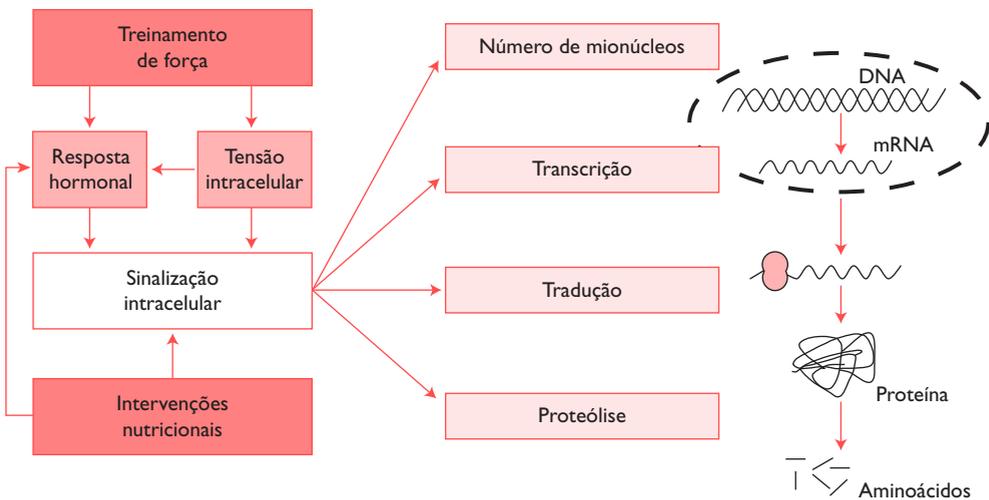
INTRODUÇÃO

O músculo esquelético tem suas forma e função alteradas em resposta a diversos estímulos que modificam a atividade contrátil (exercício, estimulação elétrica,

desnervação), carga imposta sobre a musculatura (exercícios com sobrecarga, microgravidade), suprimento de substratos (intervenções nutricionais) ou fatores externos como hipóxia e estresse térmico (FLÜCK; HOPPELER, 2003). Os avanços nas técnicas de biologia molecular têm permitido a melhor compreensão dos mecanismos celulares e moleculares da plasticidade muscular, ou seja, de como esse tecido se adapta às diferentes demandas impostas a ele (GOLDSPINK, 2003; FAVIER; BENOIT; FREYSSENET, 2008). Intervenções nutricionais e de treinamento podem levar à ativação de diversas vias de sinalização no interior das células musculares que, por sua vez, modulam o *turnover* proteico em diferentes pontos (Figura 1).

Figura 1

Diagrama esquemático dos efeitos gerais de intervenções nutricionais e do treinamento de força sobre a síntese e degradação proteica no músculo esquelético*



* Note que diferentes pontos de controle do *turnover* proteico muscular podem ser modulados.

Fonte: Adaptada de Favier, Benoit e Freyssenet (2008).

Os hormônios testosterona, hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-1) são importantes reguladores da massa muscular. Estes são considerados hormônios anabólicos, induzindo ao aumento da massa muscular por meio do estímulo da síntese proteica, inibição da síntese proteica ou ambos. O presente trabalho tem como objetivo discutir as respostas agudas e crônicas nos níveis desses hormônios, bem como sua possível influência nas adaptações neuromusculares ao treinamento de força.

BASES MOLECULARES DAS RESPOSTAS AO TREINAMENTO DE FORÇA

Função das células satélites

Durante o desenvolvimento embrionário, núcleos são adicionados às fibras musculares existentes por meio da fusão de mioblastos (HAWKE; GARRY, 2001). As células satélites foram identificadas entre a lâmina basal e o sarcolema das fibras musculares e, posteriormente, caracterizadas como células mitoticamente quiescentes (MAURO, 1961). Estas possuem a capacidade de proliferação e diferenciação em mioblastos, estando envolvidas, assim, no crescimento muscular pós-natal, originando mioblastos que se fundem às fibras existentes, contribuindo também no processo de regeneração muscular (HAWKE; GARRY, 2001). Além disso, foi demonstrado que parte delas retorna a seu estado quiescente, de modo a manter o *pool* de células durante o processo de hipertrofia e regeneração muscular. Apesar disso, no processo de envelhecimento o número de células satélites declina, apesar de a capacidade de multiplicação e de diferenciação não se alterar (THORNELL et al., 2003).

Controle traducional da síntese proteica

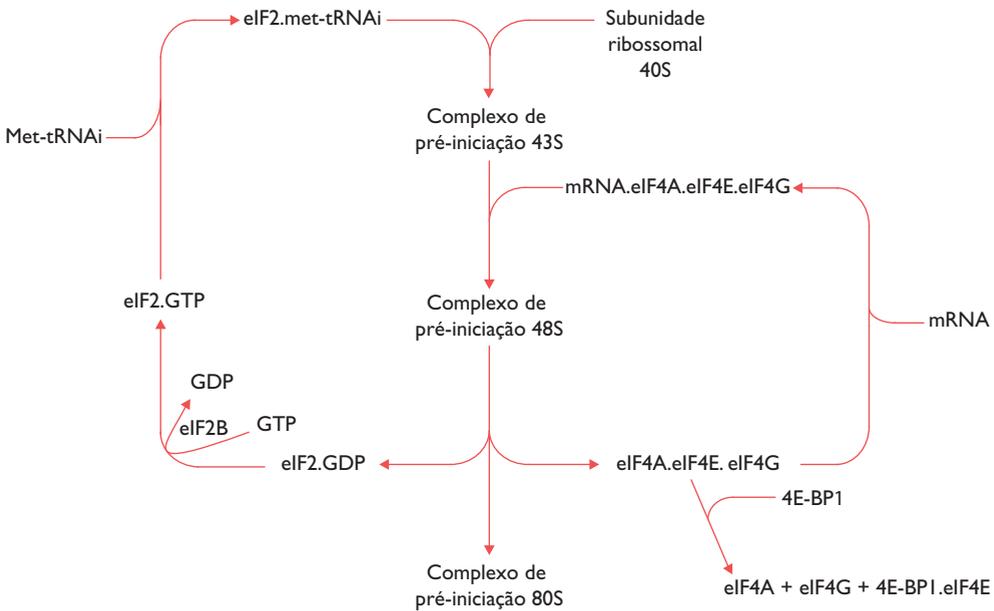
A modificação no conteúdo proteico e na constituição de diferentes isoformas de proteínas musculares durante um evento adaptativo pode ser controlada por modificações em várias etapas, desde o DNA até os produtos da tradução do mRNA, as proteínas. O ganho ou perda de proteínas no músculo esquelético é determinado pelo balanço entre dois processos opostos: síntese e degradação proteica.

Dentre as etapas da síntese proteica, um passo fundamental é a tradução do mRNA em proteína. Esse é um processo complexo que se divide em três etapas: 1. iniciação, na qual o metionil-tRNA iniciador (met-tRNA_i – RNA transportador, contendo o primeiro aminoácido, metionina, da cadeia polipeptídica a ser formada) e o mRNA são ligados às subunidades ribossomais 40S e 60S; 2. alongamento, passo no qual os aminoácidos são incorporados à cadeia peptídica nascente; e 3. terminação, quando o peptídeo completo é liberado do ribossomo. Essas etapas dependem de proteínas conhecidas como fatores de iniciação eucarióticos (eIFs, *eukariotic initiation factors*), fatores de alongamento e fatores de liberação (BOLSTER; JEFFERSON; KIMBALL, 2004; JEFFERSON; VARY; KIMBALL, 2001; KIMBALL; FARREL; JEFFERSON, 2002).

A iniciação da tradução é um processo que envolve a interação de pelo menos 12 fatores de iniciação, met-tRNA_i, mRNA, subunidades ribossomais e nucleotídeos

ATP e GTP (Figura 2) (JEFFERSON; VARY; KIMBALL, 2001; KIMBALL; FARREL; JEFFERSON, 2002). De todos os passos da iniciação, dois são regulados de forma especialmente importante. O primeiro é a ligação do met-tRNAi à subunidade ribossomal 40S, que é mediada pelo eIF2 e regulada por modificações na atividade de troca de guanina-nucleotídeo da eIF2B. O segundo passo regulatório é a ligação do mRNA à subunidade 40S e envolve proteínas eIF4. Graus de fosforilação de fatores como eIF4E, eIF4G e 4E-BP1 regulam essa etapa da iniciação (JEFFERSON; VARY; KIMBALL, 2001).

Figura 2
Regulação da tradução



eIF – fatores de iniciação eucarióticos. mRNA – RNA mensageiro. tRNAi – RNA transportador inicial. GDP – difosfato de guanina. GTP – trifosfato de guanina.

Fonte: Adaptada de Kimball, Farrel e Jefferson (2002).

Foi demonstrado que ratos diabéticos têm um declínio na taxa de síntese proteica muscular em consequência da diminuição da iniciação da tradução, devido a uma diminuição na atividade da eIF2B, e inibição da ligação do mRNA ao complexo de iniciação 43S, por meio da fosforilação da 4E-BP1, aumentando a disponibilidade de eIF4E ativa. O tratamento desses animais com insulina rapidamente restaura a taxa de tradução para valores iguais aos de animais controle (KIMBALL; FARREL; JEFFERSON, 2002; BOLSTER; JEFFERSON; KIMBALL, 2004). Algumas intervenções,

como a administração de aminoácidos, hormônios e o treinamento de força ativam vias de sinalização que aumentam a expressão e/ou atividade dos fatores de iniciação da tradução, levando a um aumento do processo de síntese proteica (KIMBALL; FARREL; JEFFERSON, 2002; BOLSTER; JEFFERSON; KIMBALL, 2004). Dessa forma, modificações no ritmo dessa etapa da tradução do mRNA podem resultar no aumento ou declínio da taxa de síntese proteica e, conseqüentemente, na hipertrofia ou atrofia musculares.

Treinamento de força e síntese proteica muscular

Após uma sessão de treinamento de força, a taxa de síntese proteica mostra-se elevada de 2 a 5 vezes em relação aos valores de repouso, podendo se estender por até 48 horas em indivíduos alimentados (PHILLIPS et al., 1997). Após o exercício de força ocorre aumento tanto da síntese de proteínas miofibrilares quanto das mitocondriais (WILKINSON et al., 2008). Pesquisa recente aponta que a resposta máxima na magnitude da síntese proteica miofibrilar, após este tipo de exercício, ocorre entre 60% e 90% de 1RM (KUMAR et al., 2009b). A ativação de proteínas da cascata de sinalização que regulam a iniciação da tradução, como Akt (ou PKB) e mTOR, 4EBP-1, p70s6k e proteína ribossomal S6, tem sido associada ao aumento da síntese proteica pós-exercício (BAAR; ESSER, 1999; KARLSSON et al., 2004; DREYER et al., 2006; WILKINSON et al., 2008; VOLPI; CHINKE; RASMUSSEN, 2008; KUMAR et al., 2009b, MAYHEW et al., 2009).

Entretanto, Kumar et al. (2009a) apontam que ainda há evidências dúbias quanto à relação precisa entre a extensão das modificações nas cascatas de sinalização intracelular e conseqüentes modificações nas taxas de síntese proteica no músculo esquelético em resposta ao exercício físico. De fato, Greenhaff et al. (2008) recentemente demonstraram que a infusão de insulina e aminoácidos, apesar de provocar aumento significativo na fosforilação da Akt e p70s6k de forma dose dependente, não resultou em aumento concomitante na taxa de síntese proteica no músculo esquelético à medida que a dose de insulina era aumentada. Além disso, Wilkinson et al. (2008) verificaram que essa via de sinalização foi estimulada tanto pelo exercício de força quanto pelo de resistência aeróbica, apesar da resposta sobre o fenótipo do músculo esquelético mostrar-se distinta de acordo com o estímulo. Está claro que se trata de um processo complexo, e que outros fatores estão envolvidos nas respostas moleculares ao exercício. É provável que pesquisas posteriores esclareçam melhor a relação temporal e de dose-resposta entre o treinamento de força, expressão e fosforilação de vias de sinalização intracelular e a síntese proteica muscular.

TESTOSTERONA

A testosterona é um hormônio sexual masculino com influências não somente no comportamento sexual e emocional (ex.: agressividade), mas também possui contribuição importante no controle metabólico. Sendo assim, é considerado um hormônio com propriedades em relação ao aumento da síntese e à diminuição da degradação proteica muscular, sendo o treinamento de força um estímulo à liberação desse hormônio (VIRU; VIRU, 2005; BHASIN, 2005).

Eixo hipotálamo-hipófise-testículos

A testosterona é produzida principalmente nas células de Leyding, mas quantidades menores podem provir do córtex adrenal e da conversão periférica da androstenediona, sendo que essas células secretam esse hormônio sobre o estímulo do LH (hormônio luteinizante) da hipófise anterior, mantendo uma relação entre a quantidade de LH e testosterona (LAYCOCK; WISE, 1996; LARSEN et al., 2002). A secreção do LH sofre um controle hipotalâmico, que é pulsátil, do GnRH (hormônio estimulante de gonadotrofinas), que assim age na hipófise, estimulando células específicas chamadas gonadotrofos, conferindo cerca de 15% das células hipofisárias anterior. Essas células secretam LH (hormônio luteinizante), o FSH (hormônio folículo estimulante), que são glicoproteínas envolvidas no desenvolvimento, no crescimento, no amadurecimento puberal, nos processos reprodutivos e na secreção dos hormônios esteroides em ambos os sexos. Esses dois hormônios possuem uma estrutura semelhante e são compostos por uma subunidade α comum, e a subunidade β , que se diferencia para distinguir os distintos hormônios (LAYCOCK; WISE, 1996; LARSEN et al., 2002; BHASIN, 2005).

Os níveis de testosterona estão mais altos pela manhã, sofrendo uma diminuição ao longo do dia; lembrando que esse hormônio, por ser um derivado de colesterol e não se solubilizar no plasma, encontra-se ligado a uma proteína denominada SHBG (*sex hormone-binding globulin*) (VIRU; VIRU, 2005; LAYCOCK; WISE, 1996).

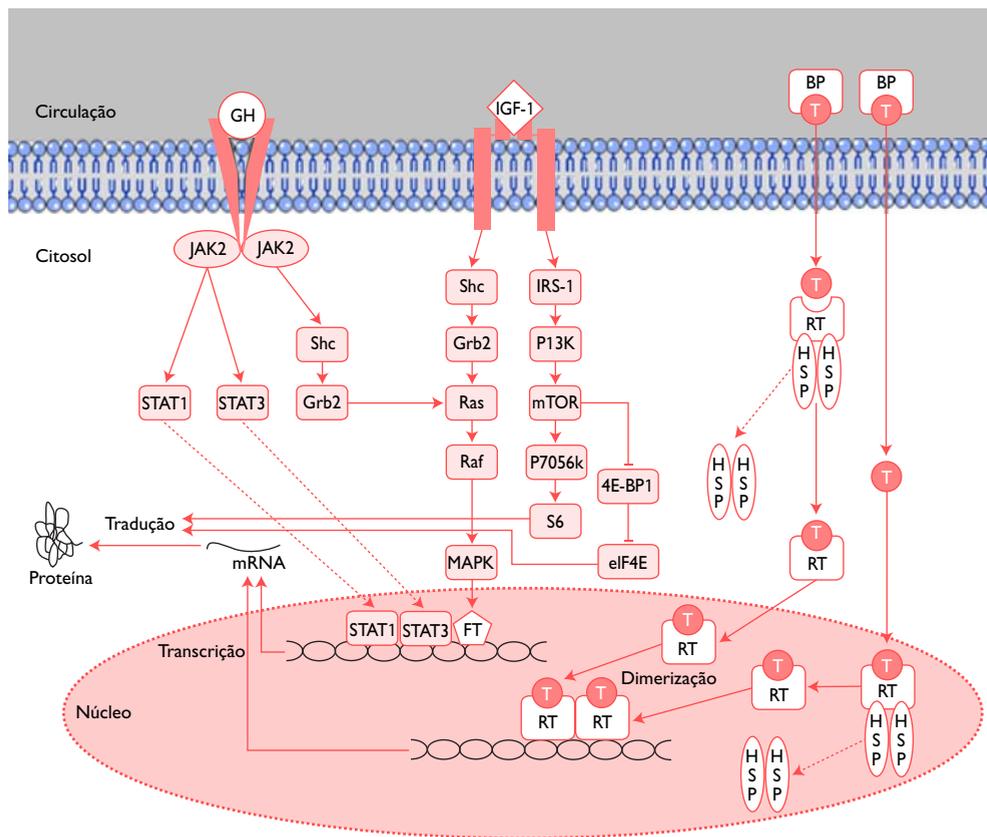
A testosterona nas mulheres depende da biossíntese de glicocorticoide, sendo que o córtex adrenal secreta esteroides androgênicos, que podem ser convertidos em testosterona na periferia. Segundo Crewther et al. (2006), os ovários e adrenais são os responsáveis pela produção da testosterona. Dessa maneira, as concentrações de testosterona em mulheres parecem ser cerca de 10 vezes menor que em homens, e os efeitos metabólicos do hormônio menos pronunciados (VIRU; VIRU, 2005; BHASIN, 2005).

As ações da testosterona são mediadas principalmente através de sua ligação a um receptor intracelular de andrógenos, que atua como um fator de transcrição no

núcleo da célula (BHASIN, 2005). Quando o hormônio liga-se a esse receptor, descola proteínas HSP (proteínas de choque térmico, *heat shock proteins*), permitindo a interação com o DNA e, assim, o estímulo à transcrição gênica (Figura 3) (KRAEMER; MAZZETI, 2006; LAYCOCK; WISE, 1996).

Figura 3

Vias de sinalização dos hormônios GH, IGF-1 e testosterona



T – testosterona. BP – proteína de ligação a hormônios esteroides sexuais (*sex hormone-binding globulin*). HSP – proteína de choque térmico (*heat shock protein*). JAK2 – proteína quinase Janus 2. STAT – *signal transduction and activator of transcription*. IRS-1 – substrato do receptor de insulina I. PI3K – fosfatidil-inositol-3 cinase. Shc – proteínas com homologia Src. Grb2 – *growth factor receptor-bound protein 2*. MAPK – proteína quinase ativada por mitógeno. p70S6k – quinase da proteína S6. S6 – proteína ribossomal S6. FT – fatores de transcrição. Linha contínua com seta – ativação. Linha contínua com traço – inibição. Linha pontilhada com seta – deslocamento.

Fonte: Adaptada de Kraemer e Mazzetti (2006).

Ações da testosterona no músculo esquelético

A resposta hormonal da testosterona parece estar envolvida com a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-testículos. Dessa maneira, Padrón et al. (1980) identificaram que uma simples dose de GnRH foi capaz de aumentar a concentração plasmática de testosterona após 2 horas da administração. Kraemer et al. (1992) sugerem a possibilidade de que sessões de treinamento de força aumentem a concentração de testosterona em função de mudanças no volume plasmático. Lu et al. (1997) demonstraram, ainda, que animais que realizavam treinamento de força com significativo aumento na concentração de testosterona tinham uma correlação com aumento do lactato sanguíneo. Em virtude desse achados, investigaram *in vitro* a infusão de lactato nesse tecido e confirmaram a correlação entre os níveis de lactato e testosterona.

Ferrando et al. (1998) demonstraram que a administração de 200 mg de enantato de testosterona em indivíduos saudáveis promoveu um aumento significativo na taxa de síntese, sem, entretanto, modificar a taxa de degradação proteica muscular. Além disso, o hormônio não promoveu modificação no transporte de aminoácidos para o interior do músculo, apesar de aumentar, significativamente, a reutilização dos aminoácidos intracelulares. Apesar de esse estudo não ter encontrado diferenças na degradação proteica, estudo recente de Pires-Oliveira et al. (2010) mostrou que a administração do hormônio em ratos reprimiu a expressão do mRNA de atrogin-1 e MuRF1, proteínas importantes no processo de proteólise dependente de proteassoma.

Outra questão importante é se a testosterona age sobre o domínio mionuclear. Em definição, esse domínio é a área total de sarcoplasma dividida pelo número de mionúcleos na fibra muscular (KADI et al., 2004, 2005). Assim, quanto menor o domínio mionuclear, mais núcleos a fibra possui em relação à sua área total. Alterações de até cerca de 26% no tamanho do domínio não parecem exercer qualquer efeito sobre o acréscimo de mionúcleos, ocorrendo somente quando o aumento é superior a esse valor. Em tese, quando a atividade transcricional dos mionúcleos existentes alcança seu máximo, o aumento no número destes é necessário para manter a taxa de síntese proteica do músculo após o processo de hipertrofia (KADI et al., 2004, 2005). Portanto, esse seria um provável mecanismo pelo qual a testosterona aumenta a taxa de síntese proteica muscular (SINHA-HIKIM et al., 2002; PETRELLA et al., 2006). Em atletas levantadores de peso de alto nível, o número de núcleos por área de fibra muscular é significativamente maior em atletas que utilizam esteroides anabólicos, especialmente em fibras do tipo I (KADI, 2000), o que vai de acordo com o maior grau de hipertrofia nas fibras musculares desse tipo, observadas em usuários de esteroides quando comparados a não usuários.

Não só os núcleos das células musculares expressam o receptor de andrógenos (KADI, 2000), mas também as células satélites (DOUMIT; COOK; MERKEL, 1996; SINHA-HIKIM et al., 2004). Doumit, Cook e Merkel (1996) observaram imunorreatividade aumentada para esses receptores nas células satélites em resposta à administração de testosterona. Em cultura de mioblastos, a adição de testosterona foi capaz de promover a proliferação dessas células (POWERS; FLORINI, 1975). O mesmo parece ocorrer no músculo esquelético em humanos (SINHA-HIKIM et al., 2003, 2006), mas a resposta deve ser atenuada após vários anos de administração de esteroides anabólicos (KADI, 2000).

Testosterona e treinamento de força

A literatura apresenta que o treinamento de força aumenta agudamente a concentração total de testosterona em homens (HÄKKINEN; PAKARINEN, 1995; KRAEMER et al., 1998, 1999) e mulheres (NINDL et al., 2001). No entanto, a resposta crônica sobre as concentrações basais do hormônio não tem mostrado correlação conclusiva (ALÉN et al., 1988; HÄKKINEN et al., 1985).

Estudos mostram uma relação entre a intensidade e o volume do protocolo de treinamento de força na resposta aguda da testosterona. Bosco et al. (2000) observaram um aumento na concentração de testosterona em levantadores de peso, que treinavam 10 séries de 2 a 3 repetições quando comparado com o treino de baixo volume com 20 séries de 2 a 4 repetições. Häkkinen e Pakarinen (1993) compararam a resposta sobre a liberação de testosterona em duas sessões de treinamento de agachamento, uma consistindo em 20 séries de 1 repetição máxima (100% de 1RM), e outra com 10 séries de 10 repetições a 70% de 1 RM, ambas com 3 minutos de intervalo, e encontraram aumento da testosterona total e livre no treino com maior volume. Gotshalk et al. (1997) mostraram que 3 séries de 10 RM com períodos de intervalo de 1 minuto produziram maior resposta à testosterona que uma única série de 10 RM. Esses dados foram confirmados em um estudo com jovens atletas de levantamento de peso, no qual observaram que sujeitos com mais de 2 anos de treinamento possuíam maior resposta aguda da testosterona (KRAEMER et al., 1992). Marx et al. (2001) encontraram elevação na concentração do hormônio em resposta ao treinamento de maior volume, comparado com um programa de uma série única. Alguns estudos, entretanto, apresentaram resultados divergentes. Guezennec et al. (1986) investigaram essa resposta a um treinamento convencional de 3 a 4 séries, de 3 a 10 repetições (70~95% de 1 RM), com recuperação de 2,5 minutos, não encontrando alterações sobre os níveis de testosterona em resposta ao treinamento de força, assim como Häkkinen et al. (1987, 1988a, 1988b).

Sendo assim, segundo Viru (1992), as alterações hormonais induzidas pelo treinamento de força dependem basicamente de quatro fatores: 1. intensidade do exercício; 2. duração do exercício; 3. nível de adaptação à forma do exercício; e 4. necessidades homeostáticas. Dessa maneira, sobre essas circunstâncias, o balanço entre a quantidade correta no treinamento de força pode conferir ao metabolismo condições específicas entre o balanço dos hormônios anabólicos e catabólicos, criando assim condições para as adaptações neuromusculares e ganhos de força e massa musculares (SMILIOS et al., 2003).

Outro possível campo de ação da testosterona seria o do aumento dos receptores androgênicos, aumentando a ligação e, conseqüentemente, a ação da testosterona. Bamman et al. (2001) compararam a sobrecarga concêntrica e excêntrica, e verificaram que o mRNA dos receptores androgênicos aumentou 63% na sobrecarga excêntrica e 102% na concêntrica, sem alteração na concentração da testosterona.

Dessa maneira, os achados relatam que períodos curtos de treinamento de força e potência, menores que 10 a 15 minutos, com curtos intervalos, parecem ser mais representativos nos aumentos plasmáticos de testosterona, lembrando que tais processos podem ser alterados pelo grau de treinamento e idade dos indivíduos. Em um segundo momento, ocorre aumento das proteínas ligadoras, bem como dos receptores de andrógenos nas fibras de contração rápida. Por meio dessas modificações, o hormônio exerce os efeitos mais tardios de aumento da síntese proteica e/ou proliferação celular (VIRU; VIRU, 2005).

HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (GH)

O eixo somatotrófico

A secreção de hormônios da hipófise anterior (adenohipófise) é controlada pela produção hipotalâmica de hormônios liberadores. No caso do GH, o hipotálamo produz GHRH (hormônio liberador de hormônio do crescimento), que chega à hipófise através de uma rede capilar que atravessa a eminência média e alcança a hipófise. O GHRH liga-se a seu receptor na membrana dos somatotrofos, o que induz à síntese e à secreção de GH (LAYCOCK; WISE, 1996; LARSEN et al., 2002).

A principal isoforma de GH produzida pelos somatotrofos na adeno-hipófise é uma proteína de cadeia simples, que, em humanos, consiste de 191 aminoácidos. É sintetizado principalmente na forma de 22 kDa, mas outras formas, menos abundantes, também são expressas, como a de 20 kDa, que representa aproximadamente 5% a 10% da concentração total do GH. Inicialmente, é produzida uma molécula precursora de 27 kDa, que é clivada à forma final, e então armazenada em vesículas no interior dos somatotrofos para secreção posterior (LAYCOCK; WISE, 1996).

As principais ações do GH dizem respeito à promoção do crescimento linear e regulação do metabolismo. Seus efeitos sobre o crescimento se dão especialmente pelo estímulo da síntese proteica, ocorrendo através do estímulo à produção de fatores de crescimento, dentre os quais o IGF-I. Estes são produzidos pelos tecidos-alvo, como osso e músculo, bem como pelo fígado, que eleva os níveis sistêmicos desses fatores de crescimento (LARSEN et al., 2002). Apesar de aparentemente menos importante para o crescimento muscular, o GH parece exercer também ação direta sobre a síntese proteica muscular (Figura 3).

GH e treinamento de força

Já foi amplamente demonstrado na literatura que diferentes tipos de exercício podem ocasionar uma resposta aguda de elevação dos níveis de GH, apesar da especulação ainda presente sobre a importância dessa resposta nas adaptações crônicas ao treinamento. Kraemer e Mazzetti (2006) apontam que as variáveis do treinamento que se relacionam com a resposta na secreção de GH são: quantidade de massa muscular recrutada, carga (intensidade) utilizada, volume e tempo de repouso entre os sets.

Vanhelder, Radomski e Goode (1984) demonstraram que a utilização de uma intensidade mais alta de treinamento (85% de 7RM) causou aumento significativo nos níveis de GH, enquanto que quando utilizou-se de menores cargas (28% de 7RM) os níveis circulantes desse hormônio não se mostraram modificados. Também a manipulação do volume exerce importante relação com a resposta na secreção de GH. Mantendo outras variáveis do treinamento constantes (escolha dos exercícios, ordem dos exercícios, intensidade e períodos de repouso), quando era utilizado maior volume (maior número de sets) a secreção desse hormônio foi maior (GOTSHALK et al., 1997). Wideman et al. (2002) demonstraram que a concentração sérica de GH alcança um pico logo após o término do exercício, retornando a valores basais após cerca de 90 minutos.

O aumento da secreção de GH se correlaciona positivamente com os aumentos dos níveis de lactato. Assim, a diminuição do pH sanguíneo em resposta ao exercício, devido à produção de íons H^+ , exerce importante influência sobre a resposta hormonal (GORDON et al., 1994; SUTTON, 1983). A utilização de períodos mais curtos de intervalo entre os sets resultou em maiores aumentos de GH, uma vez que induziu maior aumento de lactato sanguíneo após o exercício de força (KRAEMER et al., 1990, 1993). Talvez devido a essa correlação entre estresse metabólico e liberação de GH, Takarada et al. (2000) verificaram que a oclusão vascular do braço proporcionou um grande efeito sobre a liberação do hormônio,

mesmo quando se utilizou uma intensidade extremamente baixa (20% de 1RM). Sem a oclusão, o treinamento nesta intensidade não produziu efeito algum sobre a resposta hormonal.

A utilização de contrações concêntricas parece promover maior aumento de GH que contrações excêntricas para uma mesma carga absoluta (DURAND et al., 2003). Entretanto, promovem resposta similar quando esses diferentes tipos de ações musculares são realizados, utilizando mesma carga relativa (KRAEMER et al., 2006). Outro estudo demonstrou que a realização de ambas as ações promoveu maior resposta que a utilização exclusiva de contrações concêntricas (KRAEMER et al., 2001).

Ratos hipofisectomizados, submetidos ao exercício com sobrecarga, tiveram um comprometimento da hipertrofia muscular em resposta ao treinamento, a não ser quando foi administrado o hormônio de forma exógena (GOLDBERG; GOODMAN, 1969; GRINDELAND et al., 1994). Argumentos contra a importância do hormônio na hipertrofia, em resposta ao treinamento de força, são que o exercício aeróbico, que não promove hipertrofia muscular, também promove aumentos significativos desse hormônio, além de, após poucas sessões de treinamento, a resposta hormonal ser muito atenuada devido ao chamado “efeito protetor da carga” ou “efeito da carga repetida” (NOSAKA, 2008).

FATOR DE CRESCIMENTO SEMELHANTE À INSULINA I (IGF-I)

Camundongos transgênicos que superexpressam IGF-I apresentam hipertrofia muscular, atenuação da atrofia relacionada à idade e melhoria na massa e força musculares (BARTON-DAVIS et al., 1998; FIOROTO; SCHWARTZ; DELAUGHTER, 2003). Um mecanismo envolvido parece ser o aumento da replicação das células satélites e, conseqüentemente, do número de mionúcleos, evidenciado pelo aumento do conteúdo total de DNA (FIOROTO; SCHWARTZ; DELAUGHTER, 2003). Dessa forma, está bem estabelecido que este hormônio exerce ação anabólica no músculo esquelético, levando à hipertrofia das fibras musculares.

Foi demonstrado que a hipertrofia de miofibrilos *in vitro*, induzida por IGF-I, depende da via de sinalização celular iniciada pela PI3K e Akt, que leva à ativação da mTOR. Alvos desta proteína são a p70s6k e a 4E-BP1. Dessa forma, este hormônio promove a síntese proteica ao estimular o início da tradução. Rapamicina, um inibidor seletivo da mTOR, bloqueou a hipertrofia e todos os modelos experimentais testados sem causar atrofia em músculos controle. Em contrapartida, a inibição da via da calcineurina não bloqueou a hipertrofia nestes modelos (BODINE et al., 2001). Além de ativar a mTOR, o IGF-I, bem como a insulina, também

ativam a via da MAPK (proteína quinase ativada por mitógenos), conforme ilustrado na Figura 3.

A administração de IGF-I a animais em jejum provocou a inibição da expressão de proteínas envolvidas na proteólise dependente de proteassoma, que se mostrou elevada nos animais não tratados. Além disso, a adição desse hormônio inibiu a expressão dessas proteínas também em células musculares, em culturas submetidas a altas doses de glicocorticoides (DEHOUX et al., 2004). Assim, o IGF-I, além de seus efeitos anabólicos, atua também inibindo o processo de degradação proteica, via sistema ubiquitina-proteassoma, uma vez que a Akt modula a transcrição de ubiquitinas-ligases ao regular a translocação nuclear dos fatores de transcrição FoxO1 e FoxO3. Quando fosforiladas pela Akt, as proteínas FoxO ficam retidas no citosol, permanecendo incapazes de estimular a transcrição de atrogin-1 e MuRF1, que são proteínas-chave no processo de proteólise dependente de proteassoma (FAVIER; BENOIT; FREYSSENET, 2008).

O IGF-I é produzido por diversos tecidos, em especial pelo fígado e pelo músculo esquelético, e é importante para o desenvolvimento tanto embrionário quanto pós-natal (BAKER et al., 1993). O IGF-I é capaz de estimular a proliferação, a diferenciação e a fusão das células satélites, apresentando-se, assim, possivelmente como um importante mediador da resposta ao treinamento de força. De fato, a expressão gênica do IGF-I se relaciona com a hipertrofia das fibras musculares (ADAMS; HADDAD, 1996) e se mostrou elevada 48 horas após uma sessão de treinamento de força para membros inferiores (BAMMAN et al., 2001).

Mais recentemente, foi identificada uma isoforma expressa pelo músculo esquelético, processada através de *splicing* alternativo do gene do IGF-I. Essa isoforma, denominada MGF (*mechano growth factor*), é expressa quando o músculo é submetido à sobrecarga (GOLDSPINK, 2003), ou seja, sendo regulada por sinais mecânicos. A isoforma hepática, que também é produzida pelo músculo, é denominada IGF-IEa (GOLDSPINK et al., 2006).

Apesar de o aumento do IGF-I no músculo esquelético ser suficiente para promover a hipertrofia (ADAMS; MCCUE, 1998; MUSARO et al., 2001), o IGF-I proveniente do fígado não parece ser determinante para a hipertrofia muscular, como demonstrado por Yakar et al. (1999). Esses autores utilizaram camundongos transgênicos que não expressavam IGF-I hepático e, apesar dos níveis plasmáticos bastante reduzidos do hormônio, não tiveram prejuízo no crescimento. Goldberg (1967) também já havia demonstrado que a hipertrofia muscular em resposta à tenotomia de músculos agonistas ocorria mesmo em animais hipofisectomizados que, dessa forma, não produziam GH. E ainda, foi demonstrado que a administração de GH e/ou IGF-I não parece ser um estímulo eficaz para o aumento de massa

muscular na ausência de sobrecarga mecânica (ALLEN et al., 1997; RENNIE, 2003; DOESSING et al., 2009).

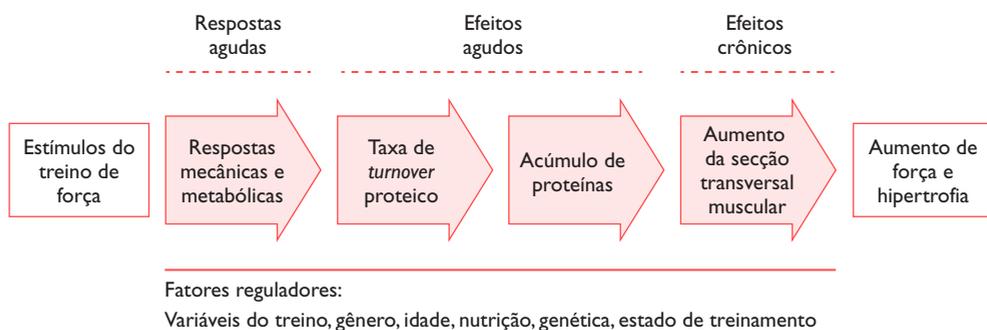
IGF-I e treinamento de força

Singh et al. (1999) verificaram um aumento de 500% nos níveis de IGF-I (sem fazer distinções das diferentes isoformas) no músculo quadríceps femoral, após 12 semanas de treinamento de força (utilizando 80% de IRM). De forma aguda, a expressão do mRNA, do MGF e do IGF-IEa mostrou-se significativamente elevada após 2,5 horas da sessão de exercício, também a 80% de IRM (HAMMED et al., 2003). Deldicque et al. (2005) demonstraram que após uma sessão de treinamento de força, consistido de 10 sets de 10 repetições, a 70% de IRM no exercício de extensão de pernas, causou um aumento da expressão do mRNA do IGF-I no músculo quadríceps em 24% após 3 horas, e 29% após 24 horas.

Um aumento significativo da expressão do MGF ocorreu após 10 sets de 6 repetições de extensão de pernas a 80% de IRM em indivíduos jovens, mas não em idosos (HAMEED et al., 2003). A administração de GH não resultou no aumento dos níveis de MGF, apesar do grande aumento (237%) da expressão do IGF-IEa. Entretanto, quando combinada ao treinamento de força, a administração de GH proporcionou um aumento de 456% na expressão do MGF, significativamente mais do que o resultante do treinamento de força, somente 163% (HAMMED et al., 2004).

Além do aumento da expressão das isoformas de IGF-I no músculo após o exercício de força, também as capacidades de ligação, afinidade e expressão do mRNA do receptor desse hormônio se mostraram elevadas (WILLIS et al., 1997). De forma crônica, a expressão desse receptor parece permanecer elevada, o que poderia contribuir para a maior resposta ao IGF-I em indivíduos treinados (WILLIS et al., 1998).

Hornberger et al. (2004) demonstraram que a ativação da mTOR, induzida pelo estiramento, não foi abolida em camundongos transgênicos *knockout* para a Akt, sugerindo que a Akt não é necessária para a indução da mTOR em resposta a estímulos mecânicos. Em outro estudo, utilizando camundongos, expressa uma forma inativa do receptor de IGF-I (IGF-IR); a sobrecarga da musculatura das patas resultou em ativação dessa via, bem como na hipertrofia muscular, na mesma magnitude que nos camundongos *wild-type*, demonstrando que o IGF-IR funcional não é necessário na resposta ao aumento de sobrecarga mecânica (SPANGENBURG et al., 2008). Assim, se fazem necessárias novas pesquisas para esclarecer o papel do IGF-I muscular sobre o processo de síntese proteica em resposta ao aumento de tensão na musculatura esquelética.

Figura 4**Representação esquemática das respostas agudas e crônicas envolvidas na hipertrofia muscular em resposta ao treinamento de força**

Fonte: Adaptada de Crewther et al. (2006).

CONCLUSÕES

O treinamento de força promove respostas hormonais específicas, de acordo com a manipulação das variáveis do treinamento, como volume, intensidade, intervalos de repouso e grupos musculares utilizados. As características nessas variáveis que promovem maiores ganhos de massa muscular – grande volume, intensidade moderada e curtos intervalos de repouso – são também as que promovem maiores respostas hormonais agudas. Assim, o aumento da secreção de hormônios anabólicos poderia contribuir para as adaptações crônicas – hipertrofia muscular – decorrentes desse tipo de treinamento (Figura 4). Entretanto, a importância da resposta hormonal para essas adaptações ainda é motivo de questionamento.

MOLECULAR BASIS OF TESTOSTERONE, GROWTH HORMONE, AND INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR I (IGF-I) ON SKELETAL MUSCLE HYPERTROPHY AND STRENGTH TRAINING RESPONSES

Abstract: The hormones testosterone, growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I (IGF-I) are important regulators of muscle mass, modulating processes of protein synthesis and degradation. This paper aims to discuss the molecular basis of actions of these hormones in skeletal muscle, the responses of acute and chronic, as well as possible influences upon neuromuscular adaptations to strength training. The manipulation of the training variables such as volume, intensity, rest intervals and muscle groups

used directly affects the hormonal responses. Increased secretion of anabolic hormones could contribute to chronic adaptations – muscle hypertrophy – in response to training. However, the importance of hormonal response to this adaptation is still uncertain and needs further investigation.

Keywords: testosterone; growth hormone; strength training.

REFERÊNCIAS

ADAMS, G. R.; HADDAD, F. The relationships among IGF-I, DNA content, and protein accumulation during skeletal muscle hypertrophy. **Journal of Applied Physiology**, v. 81, n. 6, p. 2509-2516, 1996.

ADAMS, G. R.; MCCUE, S. A. Localized infusion of IGF-I results in skeletal muscle hypertrophy in rats. **Journal of Applied Physiology**, v. 84, n. 5, p. 1716-1722, 1998.

ALÉN, M. et al. Responses of serum androgenic-anabolic and catabolic hormones to prolonged strength training. **International Journal of Sports Medicine**, v. 9, n. 3, p. 229-233, 1988.

ALLEN, D. L. et al. Growth hormone/IGF-I and/or resistive exercise maintains myonuclear number in hindlimb unweighted muscles. **Journal of Applied Physiology**, v. 83, n. 6, p. 1857-1861, 1997.

BAAR, K.; ESSER, K. Phosphorylation of p70(S6k) correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. **American Journal of Physiology**, v. 276, p. C120–C127, 1999.

BAKER, J. et al. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. **Cell**, v. 75, p. 73-82, 1993.

BAMMAN, M. M. et al. Mechanical load increases muscle IGF-I and androgen receptor mRNA concentrations in humans. **American Journal of Physiology**, v. 280, p. E383-E390, 2001.

BARTON-DAVIS, E. et al. Viral mediated expression of IGF-I blocks the aging-related loss of skeletal muscle function. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 95, p. 15603, 1998.

BHASIN, S. Regulation of Testicular Function: Changes in Reproductive Hormones During Exercise, Recovery, Nutritional Deprivation and Illness. In: KRAEMER, W. J.; ROGOL, A. D. **The endocrine system in sports and exercise**. Oxford: Blackwell Publishing, 2005. p. 279-305.

BODINE, S. C. et al. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. **Nature Cell Biology**, v. 3, n. 11, p. 1014-1019, 2001.

BOLSTER, D. R.; JEFFERSON, L. S.; KIMBALL, S. R. Regulation of protein synthesis associated with skeletal muscle hypertrophy by insulin-, amino acid – and exercise-induced signalling. **The Proceedings of the Nutrition Society**, v. 63, n. 2, p. 351-336, 2004.

BOSCO, C. et al. Monitoring strength training: neuromuscular and hormonal profile. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 32, p. 202-208, 2000.

CREWETHER, B. et al. Possible stimuli for strength and power adaptation: acute hormonal responses. **Sports Medicine**, v. 36, n. 3, p. 215-238, 2006.

DEHOUX, M. et al. Role of the insulin-like growth factor I decline in the induction of atrogen-1/MAFbx during fasting and diabetes. **Endocrinology**, v. 145, n. 11, p. 4806-4812, 2004.

DELDICQUE, L. et al. Increased IGF mRNA in human skeletal muscle after creatine supplementation. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 37, n. 5, p. 731-736, 2005.

DOESSING, S. et al. Growth hormone stimulates the collagen synthesis in human tendon and skeletal muscle without affecting myofibrillar protein synthesis. **Journal of Physiology**, v. 588, n. 2, p. 341-351, 2009.

DOUMIT, M. E.; COOK, D. R.; MERKEL, R. A. Testosterone up-regulates androgen receptors and decreases differentiation of porcine myogenic satellite cells in vitro. **Endocrinology**, v. 137, p. 1385-1394, 1996.

DREYER, H. C. et al. Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E-BP1 phosphorylation and protein synthesis in human skeletal muscle. **Journal of Physiology**, v. 576, p. 613-624, 2006.

DURAND, R. J. et al. Hormonal responses from concentric and eccentric muscle contraction. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 35, p. 937-944, 2003.

FAVIER, F. B.; BENOIT, H.; FREYSSENET, D. Cellular and molecular events controlling skeletal muscle mass in response to altered use. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*, v. 456, p. 587-600, 2008.

FERRANDO, A. A. et al. Testosterone injection stimulates net protein synthesis but not tissue amino acid transport. **American Journal of Physiology**, v. 275, p. 864-871, 1998.

FIOROTO, M. L.; SCHWARTZ, R. J.; DELAUGHTER, M. C. Persistent IGF-I over-expression in skeletal muscle transiently enhances DNA accretion and growth. **FASEB Journal**, v. 17, p. 59-60, 2003.

FLÜCK, M.; HOPPELER, H. Molecular basis of skeletal muscle plasticity-from gene to form and function. **Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology**, v. 146, p. 159-216, 2003.

GOLDBERG, A. L. Work-induced growth of skeletal muscle in normal and hypophysectomized rats. **American Journal of Physiology**, v. 213, n. 5, p. 1193-1198, 1967.

GOLDBERG, A. L.; GOODMAN, H. M. Relationship between growth hormone and muscular work in determining muscle size. **Journal of Physiology**, v. 200, p. 655-666, 1969.

GOLDSPINK, G. Gene expression in muscle in response to exercise. **Journal of Muscle Research and Cell Motility**, v. 24, n. 121-126, 2003.

GOLDSPINK, G. et al. The role of MGF and other splice variants in muscle maintenance and hypertrophy. In: KRAEMER, W. J.; ROGOL, A. D. **The endocrine system in sports and exercise**. Oxford: Blackwell Publishing, 2006. p. 180-193.

GORDON, S. E. et al. Effect of acid-base balance on the growth hormone response to acute high-intensity cycle exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 76, n. 2, p. 821-829, 1994.

GOTSHALK, L. A. et al. Hormonal responses of multiset versus single-set heavy-resistance exercise protocols. **Canadian Journal of Applied Physiology**, v. 22, p. 244-255, 1997.

GREENHAFF, P. L. et al. Disassociation between the effects of amino acids and insulin on signaling, ubiquitin ligases, and protein turnover in human muscle. **American Journal of Physiology**, v. 295, p. E595-E604, 2008.

GRINDELAND, R. E. et al. Interactive effects of growth hormone and exercise on muscle mass in suspended rats. **American Journal of Physiology**, v. 267, p. R316-R322, 1994.

GUEZENNEC, Y. et al. Hormone and metabolite response to weight-lifting training sessions. **International Journal of Sports Medicine**, v. 7, p. 100-105, 1986.

HÄKKINEN, K.; PAKARINEN, A. Acute hormonal responses to two different fatiguing heavy-resistance protocols in male athletes. **Journal of Applied Physiology**, v. 74, p. 882-887, 1993.

HÄKKINEN, K.; PAKARINEN, A. Acute hormonal responses to heavy resistance exercise in men and women at different ages. **International Journal of Sports Medicine**, v. 16, p. 507-513, 1995.

HÄKKINEN, K. et al. Serum hormones during prolonged training of neuromuscular performance. **European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**, v. 53, p. 287-293, 1985.

HÄKKINEN, K. et al. Relationships between training volume, physical performance capacity, and serum hormone concentrations during prolonged training in elite weight lifters. **International Journal of Sports Medicine**, v. 8, suppl. 1, p. 61-65, 1987.

HÄKKINEN, K. et al. Daily hormonal and neuromuscular responses to intensive strength training in 1 week. **International Journal of Sports Medicine**, v. 9, p. 422-428, 1988a.

HÄKKINEN, K. et al. Neuromuscular and hormonal responses in elite athletes to two successive strength training sessions in one day. **European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**, v. 57, p. 133-139, 1988b.

HAMMED, M. et al. Expression of IGF-I splice variants in young and old human skeletal muscle after high resistance exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 547, p. 247-254, 2003.

HAMMED, M. et al. The effect of recombinant human growth hormone and resistance training on IGF-I mRNA expression in the muscles of elderly men. **Journal of Physiology**, v. 15, n. 1, p. 231-240, 2004.

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

HORNBERGER, T. A. et al. Mechanical stimuli regulate rapamycin-sensitive signalling by a phosphoinositide 3-kinase-, protein kinase B- and growth factor-independent mechanism. **Biochemical Journal**, v. 380, p. 795-804, 2004.

JEFFERSON, L. S.; VARY, T. C.; KIMBALL, S. R. Regulation of protein metabolism in muscle. In: McEWEN, B. S.; GOODMAN, H. M. **Handbook of physiology: the endocrine system**. Oxford: Oxford University Press, 2001. Section 7, v. 4, p. 529-545.

KADI, F. Adaptation of human skeletal muscle to training and anabolic steroids. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 646, p. 1-52, 2000.

KADI, F. et al. The effects of heavy resistance training and detraining on satellite cells in human skeletal muscles. **Journal of Physiology**, v. 558, p. 1005-1012, 2004.

KADI, F. et al. The behaviour of satellite cells in response to exercise: what have we learned from human studies? *Pflügers Archiv*: **European Journal of Physiology**, v. 451, p. 319-327, 2005.

KARLSSON, H. K. et al. Branched-chain amino acids increase p70S6k phosphorylation in human skeletal muscle after resistance exercise. **American Journal of Physiology**, v. 287, p. E1-E7, 2004.

KIMBALL, S. R.; FARREL, P. A.; JEFFERSON, L. S. Role of insulin in translational control of protein synthesis in skeletal muscle by amino acids or exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 93, p. 1168-1180, 2002.

KRAEMER, W. J. et al. Hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise protocols. **Journal of Applied Physiology**, v. 69, p. 1442-1450, 1990.

KRAEMER, W. J. et al. Acute hormonal responses in elite junior weightlifters. **International Journal of Sports Medicine**, v. 13, p. 103-109, 1992.

KRAEMER, W. J. et al. Changes in hormonal concentrations after different heavy-resistance exercise protocols in women. **Journal of Applied Physiology**, v. 75, p. 594-604, 1993.

KRAEMER, W. J. et al. Hormonal responses to consecutive days of heavy-resistance exercise with or without nutritional supplementation. **Journal of Applied Physiology**, v. 85, p. 1544-1555, 1998.

KRAEMER, W. J. et al. Effects of heavy-resistance training on hormonal response patterns in younger vs. older men. **Journal of Applied Physiology**, v. 87, p. 982-992, 1999.

KRAEMER, W. J. et al. The influence of muscle action on the acute growth hormone response to resistance exercise and short-term detraining. **Growth Hormone and IGF Research**, v. 11, p. 75-83, 2001.

KRAEMER, R. R. et al. Similar hormonal responses to concentric and eccentric muscle actions using relative loading. **European Journal of Applied Physiology**, v. 96, p. 551-557, 2006.

KRAEMER, W. J.; MAZZETTI, S. A. Mecanismos hormonais relacionados à expressão da força muscular e da potência. In: KOMI, P. V. **Força e potência no esporte**. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 88-110.

KUMAR, V. et al. Human muscle protein synthesis and breakdown during and after exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 106, p. 2026-2039, 2009a.

KUMAR, V. et al. Age-related differences in the dose-response of muscle protein synthesis to resistance exercise in young and old men. **Journal of Physiology**, v. 587, p. 211-217, 2009b.

LARSEN, P. R. et al. **Williams textbook of endocrinology**. 10. ed. Philadelphia: Saunders, 2002. 1820 p.

LAYCOCK, J. F.; WISE, P. H. **Essential endocrinology**. 3. ed. New York: Oxford University Press, 1996.

LU, S. et al. Lactate and the effects of exercise on testosterone secretion: evidence for the involvement of cAMP-mediated mechanism. **Medicine Science in Sports and Exercise**, v. 29, p. 1048-1054, 1997.

MARX, J. O. et al. Low-volume circuit versus high-volume periodized resistance training in women. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, p. 635-643, 2001.

MAURO, A. Satellite cell of skeletal muscle fibers. **The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology**, v. 9, p. 493-495, 1961.

MAYHEW, D. L. et al. Translational signaling responses preceding resistance training-mediated myofiber hypertrophy in young and old humans. **Journal of Applied Physiology**, v. 107, p. 1655-1662, 2009.

MUSARO, A. et al. Localized IGF-I transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle. **Nature Genetics**, v. 27, p. 195-200, 2001.

NINDL, B. C. et al. Testosterone responses after resistance exercise in women: influence of regional fat distribution. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, v. 11, p. 451-465, 2001.

NOSAKA, K. Muscle soreness and damage and the repeated-bout effect. In: TIIDUS, P. **Skeletal muscle damage and repair**. Champaign: Human Kinetics, 2008. p. 59-76.

PADRÓN, R. S. et al. Prolonged biphasic response of plasma testosterone to single intramuscular injections of human chorionic gonadotropin. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 50, p. 1100-1104, 1980.

PETRELLA, J. K. et al. Efficacy of myonuclear addition may explain differential myofiber growth among resistance-trained young and older men and women. **American Journal of Physiology**, v. 291, p. E937-E946, 2006.

PHILLIPS, S. M. et al. Mixed muscle protein synthesis and breakdown after resistance exercise in humans. **American Journal of Physiology**, v. 273, p. E99-E107, 1997.

PIRES-OLIVEIRA, M. et al. Testosterone represses ubiquitin ligases atrogin-1 and Murf-1 expression in an androgen-sensitive rat skeletal muscle in vivo. **Journal of Applied Physiology**, v. 108, p. 266-273, 2010.

RENNIE, M. J. Claims for the anabolic effects of growth hormone: a case of the emperor's new clothes? **British Journal of Sports Medicine**, v. 37, p. 100-105, 2003.

SINGH, M. A. et al. Insulin-like growth factor in skeletal muscle after weight-lifting exercise in frail elders. **American Journal of Physiology**, v. 277, p. E135-E143, 1999.

SINHA-HIKIM, I. et al. Testosterone-induced increase in muscle size in healthy young men is associated with muscle fiber hypertrophy. **American Journal of Physiology**, v. 283, p. 154-164, 2002.

SINHA-HIKIM, I. et al. Testosterone-induced muscle hypertrophy is associated with an increase in satellite cell number in healthy, young men. **American Journal of Physiology**, v. 285, p. 197-205, 2003.

SINHA-HIKIM, I. et al. Androgen receptor in human skeletal muscle and cultured muscle satellite cells: up-regulation by androgen treatment. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 89, p. 5245-5255, 2004.

SMILIOS, I. et al. Hormonal responses after various resistance exercise protocols. **Medicine Science in Sports and Exercise**, v. 35, p. 644-654, 2003.

SPANGENBURG, E. E. et al. A functional insulin-like growth factor receptor is not necessary for load-induced skeletal muscle hypertrophy. **Journal of Physiology**, v. 586, p. 283-291, 2008.

SUTTON, J. R. The hormonal responses to exercise at sea level and altitude. **Progress in Clinical and Biological Research**, v. 136, p. 325-341, 1983.

TAKARADA, Y. et al. Rapid increase in plasma growth hormone after low-intensity resistance exercise with vascular occlusion. **Journal of Applied Physiology**, v. 88, p. 61-65, 2000.

THORNELL, L. E. et al. Satellite cells and training in the elderly. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v. 13, p. 48-55, 2003.

VANHELDER, W. P.; RADOMSKI, M. W.; GOODE, R. C. Growth hormone responses during intermittent weight lifting exercise in men. **European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**, v. 53, p. 31-34, 1984.

VIRU, A. Plasma hormones and physical exercise. **International Journal of Sports Medicine**, v. 13, p. 201-209, 1992.

VIRU, A.; VIRU, M. Resistance exercise and testosterone. In: KRAEMER, W. J.; ROGOL, A. D. **The endocrine system in sports and exercise**. Oxford: Blackwell Scientific Publication, 2005. p. 319-334.

VOLPI, E.; CHINKE, D. L.; RASMUSSEN, B. B. Sequential muscle biopsies during a 6-h tracer infusion do not affect human mixed muscle protein synthesis and muscle phenylalanine kinetics. **American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism**, v. 295, p. 959-963, 2008.

WIDEMAN, L. et al. Growth hormone release during acute and chronic aerobic and resistance exercise: recent findings. **Sports Medicine**, v. 32, p. 987-1004, 2002.

WILKINSON, S. B. et al. Differential effects of resistance and endurance exercise in the fed state on signaling molecule phosphorylation and protein synthesis in human muscle. **Journal of Physiology**, v. 586, p. 3701-3717, 2008.

WILLIS, P. E. et al. Acute exercise attenuates age-associated resistance to insulin-like growth factor I. **American Journal of Physiology**, v. 272, p. E397-404, 1997.

WILLIS, P. E. et al. Restoration of insulin-like growth factor I action in skeletal muscle of old mice. **American Journal of Physiology**, v. 275, p. E525-E530, 1998.

YAKAR, S. et al. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 96, p. 7324-7329, 1999.

Contato

Lucas Guimarães-Ferreira
E-mail: lucasgf@icb.usp.br

Tramitação

Recebido em 31 de março de 2011
Aceito em 25 de outubro de 2012