

Universidade de São Paulo

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Departamento de Puericultura e Pediatria

Marcos Corrêa Junior

Análise da expressão do gene do receptor tipo 1 dos IGFs (IGF1r) em jovens submetidos a dez semanas de treinamento de hipertrofia muscular

Ribeirão Preto

2022

Marcos Corrêa Junior

Análise da expressão do gene do receptor tipo 1 dos IGFs (IGF1r) em jovens submetidos a dez semanas de treinamento de hipertrofia muscular

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Investigação em Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Martinelli Junior

Ribeirão Preto

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Corrêa Junior, Marcos

Análise da expressão do gene do receptor tipo 1 dos IGFs (IGF1r) em jovens submetidos a dez semanas de treinamento de hipertrofia muscular. Ribeirão Preto, 2022.

104 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Martinelli Júnior, Carlos Eduardo

1. IGF-I. 2. IGFBP-3. 3. Treinamento com pesos.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: CORREA JR, Marcos

Título: Análise da expressão do gene do receptor tipo 1 dos IGFs (IGF1r) em jovens submetidos a dez semanas de treinamento de hipertrofia muscular

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Banca examinadora

Prof. Dr. Carlos Eduardo Martinelli Júnior.

Instituição: _____

Assinatura: _____

Julgamento: _____

Prof.Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Julgamento: _____

Prof.Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Julgamento: _____

Prof.Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Professor Dr. Carlos Eduardo Martinelli Júnior, por toda atenção, estímulo, presença e pelos ensinamentos preciosos. Seu conhecimento científico, sua postura ética e sua dedicação foram fundamentais para o meu crescimento profissional durante minha jornada na pós graduação.

À equipe do Laboratório de Pediatria – Biologia Molecular, em especial a Veridiana Kill Suazo, Rosane Gomes de Paula Queiroz e Elisabeth Perna, sem as quais não seria possível concluir este trabalho.

Ao bioestatístico Davi Casale Aragon pela disponibilidade e auxílio nas análises estatísticas.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto.

À Vera Lúcia de Andrade Hamanaka, secretária do Departamento de Pediatria e Puericultura do HC-FMRP-USP, pela paciência e ajuda.

Aos voluntários que participaram do projeto o meu eterno agradecimento. Obrigado por aceitarem fazer parte do desenvolvimento científico da Universidade e do País.

Ao Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) pelo auxílio financeiro.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

CORRÊA JUNIOR, Marcos. **Análise da expressão do gene do receptor tipo 1 dos IGFs (IGF1r) em jovens submetidos a dez semanas de treinamento de hipertrofia muscular.** Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Crescimento é a principal característica que diferencia a criança e o adolescente de um indivíduo adulto. A regulação do crescimento envolve um complexo e contínua interação de genes, hormônios, nutrientes e ambiente físico. Onde os hormônios sustentam um papel essencial para uma criança atingir seu pleno potencial genético. Durante a infância e adolescência os componentes do eixo GH/IGF-I são os fatores que diretamente influenciam o processo de crescimento. Uma vez que o crescimento normal é alcançado devido a um fino controle entre a disponibilidade do IGF-I para interagir com seu receptor IGF-1r, sendo essa interação resultante do equilíbrio das concentrações de IGF-I e IGFBP. A prática regular de exercícios físicos durante a infância e adolescência pode induzir o crescimento e desenvolvimento tanto da massa muscular assim como da massa óssea. Nesse contexto, o exercício físico está intimamente ligado à função anabólica provocada pela ação do eixo GH/IGF-I. O treinamento com pesos tornou-se uma das formas mais populares de exercício para melhorar a aptidão física de um indivíduo e para o condicionamento de atletas. Podendo alterar as concentrações circulantes dos hormônios anabólicos IGF-I, hormônio do crescimento e testosterona durante e após o exercício. Efeitos de elevações nas concentrações de hormônios anabólicos induzidos pelo treinamento com pesos na hipertrofia muscular a longo prazo não estão claros, assim como o possível efeito que o treinamento sistematizado poderia ter sobre diferentes componentes do eixo GH/IGF-I. Objetivo do presente estudo foi analisar, a expressão do gene do receptor tipo 1 dos IGFs (IGF-1r), as concentrações de IGF-I, GH, testosterona e IGFBP-3 em jovens submetidos a dez semanas de treinamento de hipertrofia muscular. A expressão de IGF-1r, as concentrações séricas de IGF-I, IGFBP-3, GH e testosterona total, assim como a análise da composição corporal, porcentagem de gordura e o índice de massa corporal foram determinados em 22 jovens masculinos hígidos em 3 momentos de treinamento com pesos (1^a, 5^a e 10^a semana de treinamento). Ao longo das dez semanas de treinamento foi observada

diminuição na expressão relativa do gene IGF-1r ($2^{-\Delta\Delta CT}$) e aumento nas concentrações de IGF-I e GH. Diminuição nas concentrações de testosterona total foi detectada durante o período de recuperação na 5ª semana. As concentrações da IGFBP-3 não se alteraram ao longo do treinamento. O protocolo de treinamento com pesos prescrito para hipertrofia muscular não suprimiu o eixo GH-IGF-I, mas promoveu alterações na expressão do gene IGF-1r e na cinética do IGF-I compatíveis com aumento da bioatividade dos IGFs.

Palavras-chave: Crescimento, eixo GH/IGF-I, Treinamento com pesos

ABSTRACT

CORRÊA JUNIOR, Marcos. **Analysis of IGFs type 1 receptor gene expression (IGF1r) in young people undergoing ten weeks of muscle hypertrophy training.**

Thesis (Doctorate) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Growth is the main characteristic that differentiates children and adolescents from adults. Growth regulation involves a complex and ongoing interaction of genes, hormones, nutrients and the physical environment. Where hormones support an essential role for a child to reach their full genetic potential. During childhood and adolescence, the components of the GH/IGF-I axis are the factors that directly influence the growth process. Normal growth is achieved due to a fine control between the availability of IGF-I to interact with its IGF-1r receptor, and this interaction results from the balance of IGF-I and IGFBP concentrations. The regular practice of physical exercises during childhood and adolescence can induce the growth and development of both muscle mass and bone mass. In this context, physical exercise is closely linked to the anabolic function caused by the action of the GH/IGF-I axis. Resistance Training has become one of the most popular forms of exercise for improving an individual's physical fitness and for conditioning athletes. It can alter the circulating concentrations of the anabolic hormones IGF-I, growth hormone and testosterone during and after exercise. Effects of Resistance Training induced elevations in anabolic hormone concentrations on long-term muscle hypertrophy are unclear, as is the possible effect that systematized training could have on different components of the GH/IGF-I axis. The aim of the present study was to analyze the expression of the IGF receptor type 1 gene (IGF-1r), the concentrations of IGF-I, GH, testosterone and IGFBP-3 in young people undergoing ten weeks of muscle hypertrophy training. The expression of IGF-1r, the serum concentrations of IGF-I, IGFBP-3, GH and total testosterone, as well as the analysis of body composition, fat percentage and body mass index were determined in 22 young healthy males in 3 weight training moments (1st, 5th and 10th week of training). During the ten weeks of training, a decrease in the relative expression of the IGF-1r gene ($2^{-\Delta\Delta CT}$) and an increase in the concentrations of IGF-I and GH was observed. Decrease in total testosterone concentrations was detected during the 5th week recovery period. Decrease in total testosterone concentrations was

detected during the 5th week recovery period. IGFBP-3 concentrations do not change during training. Resistance Training protocol prescribed for muscle hypertrophy did not suppress the GH-IGF-I axis, but promoted changes in the expression of the IGF-1r gene and in the kinetics of IGF-I compatible with an increase in the bioactivity of IGFs.

Keyword: Growth, GH/IGF-I axis, Resistance Training

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Cinética do IGF-I ao longo da temporada de treinamento sugerido por Eliakin e Nemet.....	20
Figura 2 - Desenho do estudo.....	35
Figura 3 - Cinética das concentrações séricas de IGF-I (ng/mL) nos Pré-treino do 1º e 3º momentos.....	45
Figura 4 - Cinética das concentrações séricas de IGF-I (ng/mL) nos Pós-treino do 1º e 3º momentos.....	46
Figura 5 - Expressão de IGF-1r nos Pré-treino do 1º e 2º momentos.....	47
Figura 6 - Expressão de IGF-1r nos Pré-treino do 1º e 3º momentos.....	47
Figura 7 Concentrações séricas de IGFBP-3 (ng/mL) ao longo das 10 semanas de treinamento.....	48
Figura 8 - Cinética das concentrações de hGH (ng/mL) no Pré e Pós-treino do 1º momento	49
Figura 9 - Cinética das concentrações de hGH (ng/mL) no Pré e Pós-treino do 2º momento.....	50
Figura 10 - Cinética das concentrações de hGH (ng/mL) no Pré e Pós-treino do 3º momento.....	50
Figura 11 - Cinética das concentrações de hGH (ng/mL) no Pós-treino e 24 horas após no 3º momento.....	51
Figura 12 - Cinética das concentrações de Testosterona Total (mg/dL) no Pré-treino e 24 horas após no 2º momento.....	52
Figura 13 - Cinética das concentrações de Testosterona Total (mg/dL) no Pós-treino e 24 horas após no 2º momento.....	52

Figura 14 – Cinética das concentrações de Testosterona Total (mg/dL) no Pré-treino e 24 horas após no 2º momento (-38,94; IC95%: -69,25, -9,25) e no Pós-treino e 24 horas após no 2º momento (-59,47; IC95%: -88,61, -30,43).....53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Concentrações séricas de IGF-I, IGFBP-3, hGH, Testosterona Total e expressão de IGF-1r observados nos voluntários nos diferentes momentos do treinamento ao longo das 10 semanas.....53

Tabela 2 – Valores de massa corporal, massa magra, massa muscular, percentual de gordura e índice de massa corporal dos voluntários nos diferentes momentos ao longo das 10 semanas de treinamento.....54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACSM - **American College of Sports Medicine** (Colégio Americano de Medicina Esportiva)

Akt – Proteína cinase

ALS - Subunidade Proteica **Ácido-Lábil**

Arg - **Arginina**

β2M - **β2 microglobulina**

GUSβ - **β-glucoronidase**

CAG - **Citosina-Adenina-Guanina**

cDNA - **Complementary DNA** (DNA Complementar)

CK - **Creatina quinase**

dNTP - **Desoxirribonucleotídeos fosfatados**

EDTA - **Ethylenediamine tetraacetic acid** (ácido etilenodiamino tetra-acético)

ELISA – **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática)

EGF - **Epidermal Growth Factor** (fatores de crescimento epidérmico)

ERK – Quinase regulada por sinal **extracelular**

GH - **Hormônio do Crescimento**

GHBP – **Growth Hormone-Binding Protein** (Proteína Carreadora do Hormônio do Crescimento)

Grb2 - **Growth factor receptor-bound protein 2** (Proteína 2 ligada ao receptor do fator de crescimento)

HCFMRP – **Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**

IGF - **Insulin-like Growth Factor** (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina)

IGF-I – **Insulin-like Growth Factor I** (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina I)

IGF-2 - Insulin-like **G**rowth **F**actor **2** (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 2)

IGF-1r - Insulin-like **G**rowth **F**actor **1** **R**eceptor (Receptor do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1)

IGF-2r - Insulin-like **G**rowth **F**actor **2** **R**eceptor (Receptor do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 2)

IGFBP-1 - Insulin-like **G**rowth **F**actor **B**inding **P**rotein **1** (Proteína de Ligação Semelhante à Insulina 1)

IGFBP-2 - Insulin-like **G**rowth **F**actor **B**inding **P**rotein **2** (Proteína de Ligação Semelhante à Insulina 2)

IGFBP-3 - Insulin-like **G**rowth **F**actor **B**inding **P**rotein **3** (Proteína de Ligação Semelhante à Insulina 3)

IGFBP-4 - Insulin-like **G**rowth **F**actor **B**inding **P**rotein **4** (Proteína de Ligação Semelhante à Insulina 4)

IGFBP-5 - Insulin-like **G**rowth **F**actor **B**inding **P**rotein **5** (Proteína de Ligação Semelhante à Insulina 5)

IGFBP-6 - Insulin-like **G**rowth **F**actor **B**inding **P**rotein **6** (Proteína de Ligação Semelhante à Insulina 6)

IL-6 – Interleucina **6**

IL-1 β – Interleucina **1 beta**

IL-1ra - Interleucina de receptor antagonista **1**

TNF- α – Fator de **N**ecrose **T**umoral **A**lfa

IMC - Índice de **M**assa **C**orporal

Kb- Quilobase

kDa - Kilo-Daltons

Kg – Kilograms (Quilograma)

Lys - Lisina

M₁ - **M**omento **1** (fase inicial, 1^a semana)

M₂ - Momento 2 (fase intermediária, 5^a semana)

M₃ - Momento 3 (fase final, 10^a semana)

mg/dL – Miligrama por decilitro

mL – Mililitro

mm – Milímetro

MAPK - **Mitogen Activated Protein Kinases** (Proteíno-quinases ativadas por mitógenos)

mRNA - **RNA mensageiro**

mTOR - **Mammalian target of rapamycin** (Proteína alvo da rapamicina em mamíferos)

ng/mL – Nanograma por mililitro

ng - Nanograma

NSILA - **Nonsuppressible Insulin-Like Activity** (Atividade semelhante à insulina não suprimível)

IR - Receptor de Insulina

IRS-1 - **Insulin receptor substrate 1** (substratos do receptor de insulina 1)

PDGF - **Platelet-derived growth factor** (Fator de crescimento derivado de plaquetas)

PI3k - **Phosphatidylinositol-3-kinase** (Fosfatidilinositol 3 cinase)

PIP3 - *Phosphatidylinositol-3-phosphate* (Fosfatidilinositol 3 fosfato)

Pré M₁ – Primeira sessão de treinamento do **Momento 1**

Pós M₁ – Após a primeira sessão de treinamento do **Momento 1**

24h M₁ – **24h** após a primeira sessão de treinamento do **Momento 1**

Pré M₂ - Primeira sessão de treinamento do **Momento 2**

Pós M₂ - Após a primeira sessão de treinamento do **Momento 2**

24h M₂ - **24h** após a primeira sessão de treinamento do **Momento 2**

Pré M₃ - Primeira sessão de treinamento do **Momento 3**

Pós M₃ - Após a primeira sessão de treinamento do **Momento 3**

24h M₃ - **24h** após a primeira sessão de treinamento do **Momento 3**

qRT-PCR - **R**everse **t**ranscription **p**olymerase **c**hain **r**eaction (transcrição reversa - reação em cadeia da polimerase)

qPCR – **R**eal **t**ime **P**olymerase **C**hain **R**eaction (Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real)

rpm – **R**otações **P**or **M**inuto

RNA – **R**ibonucleic **a**cid (ácido ribonucleico)

Ras - **R**at **s**arcoma viral oncogene homolog (Vírus do sarcoma de rato)

Sos - **S**on of **s**evenless homolog (Homólogo de son of sevenless)

Shc - **S**rc-**h**omology-2-**c**ontaining (Contendo o domínio 2 de homologia a src)

TP - **T**reinamento com **P**esos

μl – **M**icrolitro

USP – **U**niversidade de **S**ão **P**aulo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 O sistema IGF e Proteínas de Transporte	13
1.2 Receptores de IGFs	16
1.3 IGF-I e Exercício Físico.....	19
1.4 Treinamento com Pesos e Hipertrofia Muscular	20
1.5 IGF-I, hGH e Testosterona no Treinamento com Pesos	23
2 OBJETIVOS	26
2.1 Objetivo principal.....	27
2.2 Objetivos específicos	27
3 TIPO DE ESTUDO	28
4 HIPÓTESE	30
5 CASUÍSTICA E MÉTODOS	32
5.1 Casuística	33
5.2 Desenho Experimental.....	34
5.3 Estimativa de Massa Muscular.....	36
5.4 Protocolo de Treinamento	36
5.5 Dieta e controle da atividade física	39
5.6 Coleta de Sangue, separação e armazenamento das amostras	39
5.7 Imunoensaios	40
5.7.1 Imunoensaio do IGF-I	40
5.7.2 Imunoensaio do IGFBP-3	40
5.7.3 Imunoensaio do hGH	41
5.7.4 Imunoensaio da Testosterona Total.....	41
5.8 Avaliação da expressão do IGF-1r	42
6 Tratamento estatístico	43

7 RESULTADOS	44
7.1 IGF-I.....	45
7.2 IGF-1r.....	46
7.3 IGFBP-3.....	48
7.4 HGH.....	51
7.5 Testosterona Total	48
7.6 Medidas Antropométricas	55
8 DISCUSSÃO	56
9 CONCLUSÃO	66
10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
11 ARTIGO	82

1.1 O sistema IGF e Proteínas de Transporte

Crescimento é a principal característica que diferencia a criança e o adolescente de um indivíduo adulto (Martinelli Jr; Custódio; Oliveira, 2008). É um processo notável, já no primeiro ano de vida um bebê saudável pode triplicar seu peso de nascimento, desenvolver ossos, músculos, órgãos e sistema neural. Assim um recém-nascido indefeso torna-se uma criança móvel (Lampl, 2008).

Durante a infância o crescimento se destaca por ser um grande evento biológico, sendo necessário mais de uma década de mudanças que podem determinar o tamanho médio final de um adulto. Além disso, o crescimento físico na infância não apenas estabelece uma trajetória para o tamanho do adulto, mas também estabelece a arquitetura biológica na saúde do adulto (Lampl, 2008).

Mudanças no tamanho de um indivíduo, como um todo ou em partes, é caracterizado como crescimento. À medida que as crianças crescem, elas se tornam mais altas e pesadas, aumentam seus tecidos magros e gordos e seus órgãos aumentam de tamanho. Alterações no tamanho são resultados de processos celulares como hiperplasia (aumento no número de células), hipertrofia (aumento do tamanho celular) e acreção (aumento das substâncias intercelulares). Todos os três ocorrem durante o crescimento, contudo a predominância de um processo sobre outro varia com a idade cronológica e o tecido envolvido (Baxter-Jones; Sherar, 2007).

A regulação do crescimento envolve um complexo e contínua interação de genes, hormônios, nutrientes e ambiente físico (Baxter-Jones; Sherar, 2007). Onde os hormônios sustentam um papel essencial para uma criança atingir seu pleno potencial genético (Baxter-Jones; Sherar, 2007). Durante a infância e adolescência os componentes do eixo GH/IGF-I são os fatores que diretamente influenciam o processo de crescimento (Martinelli Jr; Custódio; Oliveira, 2008).

Atualmente se sabe que o eixo GH/IGF-I é composto por hormônios, proteínas de ligação e receptores que regulam processos essenciais como crescimento, desenvolvimento, metabólico e envelhecimento (Eliakin; Nemet; Cooper, 2005). Ainda segundo estes autores, o sistema IGF constitui a via final na qual a maioria dos fatores que atuam no processo de crescimento exerce sua ação.

Por muito anos acreditou-se que o GH atuava exclusivamente sobre o crescimento através do estímulo da produção hepática do IGF-I o qual agiria na placa epifisária provocando o crescimento ósseo. Posteriormente foi descoberta uma produção local de IGF-I em diversos tecidos, inclusive no tecido ósseo, revelando que o IGF-I também tem ações autócrinas e parácrinas (Isaksson; Jansson; Gause, 1982).

O IGF-I é uma molécula de cadeia única com peso molecular de 7.649 dáltons, apresenta elevado grau de homologia estrutural com a pró-insulina e tem atividade sobre o metabolismo intermediário, a proliferação, o crescimento e a diferenciação celular (Martinelli Jr; Custódio; Oliveira, 2008). O IGF-I extracelular está ligado, com uma alta afinidade, a uma família de 6 proteínas específicas chamadas proteínas ligadoras do IGF (IGFBPs) que são produzidas em diversos tecidos e encontradas em diferentes fluidos como o plasma (Juul, 2003). As IGFBPs possuem diferentes funções. Podem transportar proteína no plasma e controlar a saída dos IGFs do espaço vascular, prolongar a meia vida dos IGFs e regular sua metabolização, podem modular a interação dos IGFs com seus respectivos receptores e, portanto, controlar as ações biológicas dos IGFs, além de apresentarem ações celulares diretas, funcionando como um ligante dos receptores (Jones; Clemmons, 1995).

Na circulação o IGF-I é encontrado como integrante de um complexo ternário de 150kDa, formado por uma proteína transportadora (IGFBP-3) e uma subunidade proteica ácido-lábil (ALS). Devido seu alto peso molecular, esse complexo ternário não ultrapassa a barreira endotelial e, portanto, não está disponível nos tecidos. Os componentes desse complexo (IGF-I-IGFBP-3-ALS) são GH dependentes, sendo um mecanismo adicional da regulação do GH sobre o eixo IGF. Sua formação ocorre no fígado, sendo o IGF-I e a ALS produzidos pelos hepatócitos e a IGFBP-3 produzida pelas células de Kupffer (Arany et al., 1994; Chin et al., 1994).

As seis proteínas transportadoras (IGFBPs) são produzidas em diversos órgãos e tecidos do organismo, nas quais o IGF-I pode se associar (Martinelli Jr; Custódio; Oliveira, 2008; Jones; Clemmons, 1995).

A IGFBP-1 é sintetizada em diversos tecidos e tem peso molecular de 30 kDa e quando associada à molécula de IGF forma um complexo binário de aproximadamente 40 kDa que atravessa a barreira endotelial de forma intacta (Baxter;

Martin; Beniac, 1989). A meia vida do IGF-I, quando associada às IGFBPs, é aumentada de 10 minutos para cerca de 25 a 30 minutos. As concentrações de IGFBP-1 são mais elevadas ao nascimento e diminuem com a idade durante a infância e adolescência. E a insulina é o seu principal regulador da secreção de IGFBP-1, podendo diminuir suas concentrações. Entretanto, o glucagon e o cortisol podem estimular sua secreção em situações de insulinemia controlada ou hipoinsulismo (Hilding et al., 1993).

Já a IGFBP-2, que apresenta peso molecular de 31,3 kDa, é a segunda mais abundante IGFBP do plasma. Esta pode transpor a barreira endotelial de forma intacta e transportar IGFs para os tecidos vizinhos sem a necessidade de ser estimulada pela insulina. Uma deficiência em GH causa um aumento nas concentrações de IGFBP-2 no soro. E a regulação das concentrações de IGFBP-2 é dependente do estado metabólico onde um jejum prolongado aumenta sua concentração (Collett-Solberg; Cohen, 1996).

Destaca-se a IGFBP-3, é a mais abundante na circulação, e liga-se a aproximadamente 85% a 90% do IGF-I circulante. Esta tem peso molecular de 29 kDa em sua forma não-glicolisada e de 39 a 42 kDa na forma glicolisada, sendo principalmente produzida pelo fígado, embora também seja secretada em outros órgãos e tecidos do organismo. A IGFBP-3 também apresenta ações independentes dos IGFs na regulação do crescimento celular, sendo estas ações inibitórias ou estimuladoras, dependendo do tecido (Martinelli Jr; Custódio; Oliveira, 2008; Jones et al., 1995).

Por sua vez a IGFBP-4 tem peso molecular de 24 kDa e é capaz de atravessar o endotélio de forma intacta sem ser influenciada pela insulina. Sua regulação é mediada pela vitamina D e pelo paratormônio, assim podendo aumentar sua secreção (Collett-Solberg; Cohen, 1996).

A IGFBP-5, que tem peso molecular de 31 kDa, é a mais abundante IGFBP no tecido ósseo. Esta proteína tem o GH como seu maior regulador, sendo sua ação independente do IGF-I. A IGFBP-5 também pode se associar aos IGFs e a ALS para formar um complexo ternário. A união da IGFBP-5 aos IGFs proporciona proteção

contra a ação de proteases específicas, assim aumentando sua concentração no meio (Collett-Solberg; Cohen, 1996).

Finalmente a IGFBP-6, que possui peso molecular de 22 Kda, é expressa em diversos órgãos e tecidos. Possui elevada afinidade pela IGF-2, assim modulando suas ações (Collett-Solberg; Cohen, 1996).

É inegável que as IGFbps são importantes colaboradoras no sistema IGF, pois, além de aumentar a vida média dos IGFs, modulam suas ações endócrinas através do controle de suas concentrações nos tecidos e células e da interação com os seus receptores (Jones; Clemmons, 1995).

1.2 Receptores de IGFs

Crescimento normal é alcançado devido a um fino controle entre a disponibilidade do IGF-I para interagir com seu receptor IGF-1r, sendo essa interação resultante do equilíbrio das concentrações de IGF-I e IGFBP (Denley et al. 2005).

A maioria as ações tanto do IGF-I quanto do IGF-2 ocorrem mediante sua ligação com o receptor do IGF-I também chamado de receptor tipo 1 do IGF (IGF-1r), embora alguns efeitos de IGF-I podem ser modulados pelas IGFbps (LeRoith et al., 1995). O IGF-1r está presente na superfície celular como uma glicoproteína transmembrânica heterotetramétrica, composto por dois monômeros idênticos de IGF-1r, cada um contendo uma subunidade α e β conectadas por pontes dissulfídicas. As subunidades α são extracelulares e contêm o domínio de ligação ao hormônio. Enquanto as subunidades β são transmembrânicas e intracelulares e contêm os domínios tirosina quinases responsável pela ativação de diversas vias de sinalização que caracterizam sua ação (Nakae; Kido e Accili, 2001).

O IGF-1r apresenta estrutura semelhante ao receptor de insulina (“insulin receptor” - IR) com quase 50% de homologia na sequência de aminoácidos, sendo membro da família de receptores de membrana com atividade tirosina quinase (Laron, 2001; Jain et al., 1998). Apesar dessas similaridades, esses dois receptores diferem quanto a afinidade pelo ligante e sua distribuição nos tecidos e funções biológicas. O

IGF-1r apresenta uma afinidade maior pelo IGF-I, seguido pelo IGF-2 e pela insulina. Já o IR apresenta maior afinidade a insulina, seguido pelos IGF-2 e IGF-I (Aboot et al. 1992) A região de maior analogia de aminoácidos (80 a 95%) entre IGF-1r e IR consiste nos 5 exons que codificam o domínio tirosina quinase na subunidade β . (Aboot et al., 1992).

Mesmo apresentando estrutura e funções semelhantes, os receptores de insulina e de IGF-I desempenham funções fisiológicas diferentes in vivo. Em indivíduos saudáveis, o receptor de insulina está envolvido principalmente em funções metabólicas, enquanto o receptor de IGF-I medeia o crescimento e a diferenciação. A separação dessas funções é controlada por diversos fatores, incluindo a distribuição tecidual dos respectivos receptores, a ligação de cada ligante com alta afinidade a seu respectivo receptor e a ligação de IGF às IGFBPs. (Molina, 2014).

A primeira evidência da presença de um receptor de IGF diferente do IR ocorreu em 1974 quando a insulina marcada com ^{125}I e os NSILAs (fração solúvel de atividade semelhante à insulina não suprimível) marcados também com ^{125}I foram usadas para sinalizar proteínas distintas nas membranas plasmáticas purificadas do fígado de ratos (Megyesi et al. 1975]. A próxima descoberta chave foi a demonstração de que o IGF-1r, como IR, são uma tirosina quinase que é ativada e auto fosforilada após a ligação ao IGF-I (Jacobs et al., 1983).

Hoje sabe-se que após a ligação do IGF ao seu receptor as cadeias β desencadeiam a reação de fosforilação da tirosina iniciando uma cascata de sinalização. Um dos primeiros pontos dessa cascata é a fosforilação de uma proteína denominada substrato do receptor de insulina 1 (IRS-1). A fosforilação do IRS-1 desencadeará duas cascatas de sinalização distintas. A primeira envolve a ativação da fosfatidilinositol 3 cinase (PI3k) com subsequente formação do fosfatidilinositol 3 fosfato (PIP3) que age como um sinalizador para o crescimento celular. Também como resultado da fosforilação do IRS-1 ocorre a formação de um complexo do IRS-1 com a proteína ligada ao receptor de fator de crescimento (Grb2), fator de troca da guanina Son of Sevenless (Sos). A formação desse complexo parece ser essencial para ativação do Ras (“Rat sarcoma viral oncogene homolog”). A ativação do Ras tem como resultado final a fosforilação e ativação dos sinais extracelulares relacionados à cinase (ERKs). O Ras também pode ser ativado por uma cascata independente do

IRS-1. Os receptores do IGF-I, da insulina, do fator de crescimento epidérmico (EGF) e do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) possuem um mecanismo semelhante de auto fosforilação que resulta na fosforilação tirosina da proteína que contém SH2 (Shc) que é capaz, independente do IRS-1, de formar um complexo com Grb2 e Sos que também ativa o Ras. Tanto a atividade tirosina cinase quanto a autofosforilação são essenciais para as ações mediadas pelo IGF-1r (Jones; Clemmons, 1995). Todas essas vias de sinalização intracelular do IGF-1r ativarão fatores de transcrição e conseqüentemente a expressão gênica de genes relacionados ao crescimento e diferenciação celular. (De Paula, 2015). Ou seja, o receptor de IGF-I é crucial para manter o crescimento normal e desenvolvimento (LeRoith et al., 1995).

Contudo o receptor do tipo 2 (IGF-2r) não apresenta homologia com os IGF-1r ou IR. Trata-se de uma proteína monomérica com um grande domínio extracelular, sem atividade tirosina quinase e que contém sítios de ligação para IGF-2 e para manose-6-fosfato. Os mecanismos de sinalização deste receptor ainda não conhecidos (Jain et al., 1998).

Resta mencionar que o gene codificador do IGF-1r localiza-se na região distal do braço longo do cromossomo 15, posição 15q25-26, estima-se que possua mais que 100 Kb e é composto por 21 exons e 20 íntrons (Ullrich et al., 1986). A subunidade α é codificada pelos exons 1 ao 11, enquanto a subunidade β pelos exons 12 ao 21 (Werner et al. 1995; Aboot et al., 1992). O primeiro exon contém uma extensa sequência 5' não traduzida, definindo um sítio de início de transcrição e, portanto, codifica apenas os 2 primeiros aminoácidos da subunidade α . Os exons 2 a 6 são responsáveis pelos domínios de ligação aos IGFs presentes nas subunidades α do receptor. Os exons 16 a 21 são responsáveis pelo domínio tirosina quinase intracelular presente na subunidade β . Já o exon 14 codifica o domínio transmembrânico do receptor. O final do exon 21 codifica ainda a região 3' não traduzida. O sítio de clivagem (Arg – Lys – Arg – Arg) está localizado no exon 11 e vai clivar o pro-IGF-1r em subunidades α e β . (Aboot et al., 1992). O IGF-1r possui 2 transcritos resultantes de um "splice" alternativo no exon 14, região codificadora da porção extracelular da subunidade β , que corresponde à perda de 3 nucleotídeos (CAG) a partir da posição 2829 do cDNA. (Aboot et al., 1992). O gene codificador do IGF-1r apresenta uma

homologia organizacional ao gene codificador do receptor de insulina. Dentre os 21 exons, 12 apresentam tamanho idêntico ao gene homólogo do receptor de insulina, e com exceção do primeiro e do último, o restante dos exons a diferença de tamanho não ultrapassa 15 nucleotídeos (Aboot et al., 1992; Abuzzahab et al., 2003).

1.3 IGF-I e Exercício Físico

A prática regular de exercícios físicos durante a infância e adolescência pode induzir o crescimento e desenvolvimento tanto da massa muscular assim como da massa óssea (Cooper, 1994). Nesse contexto, o exercício físico está intimamente ligado à função anabólica provocada pela ação do eixo GH/IGF-I (Tirakitsoontorn et al., 2001). Conseqüentemente, concentrações basais de IGF-I estão positivamente correlacionadas com massa muscular e aptidão física em crianças, adolescentes e adultos (Poehlman; Copeland, 1990).

Na infância e adolescência, período de intenso crescimento, a amplitude na secreção de GH/IGF-I é fortemente influenciada pela idade e pelo desenvolvimento puberal apresentando as maiores concentrações no final da puberdade, aproximadamente, dos 15 aos 19 anos, declinando após os 20 anos de idade (Naughton et al., 2000).

A cinética do IGF-I durante o treinamento físico crônico ainda não está totalmente esclarecida e a cinética das concentrações circulantes de IGF-I induzidas por um curto período de treino pode diferir das adaptações provocadas por um período mais longo de treinamento (Izquierdo et al., 2006, Rarick et al. 2007).

Durante os últimos anos tem-se especulado a possibilidade de haver uma cinética do eixo GH/IGF-I em duas fases (Figura 1), sendo uma fase dita catabólica que é acompanhada por uma redução nas concentrações desses hormônios e que teria uma duração aproximada de três a cinco semanas e uma segunda fase anabólica que ocorreria a partir de cinco a seis semanas de treinamento (Eliakin et al., 1998; Eliakin; Nemet, 2013). Porém, como e quando esta troca de fase acontece e se é necessária uma fase catabólica para que ocorra uma segunda fase anabólica ainda é desconhecido (Eliakin; Nemet, 2010).

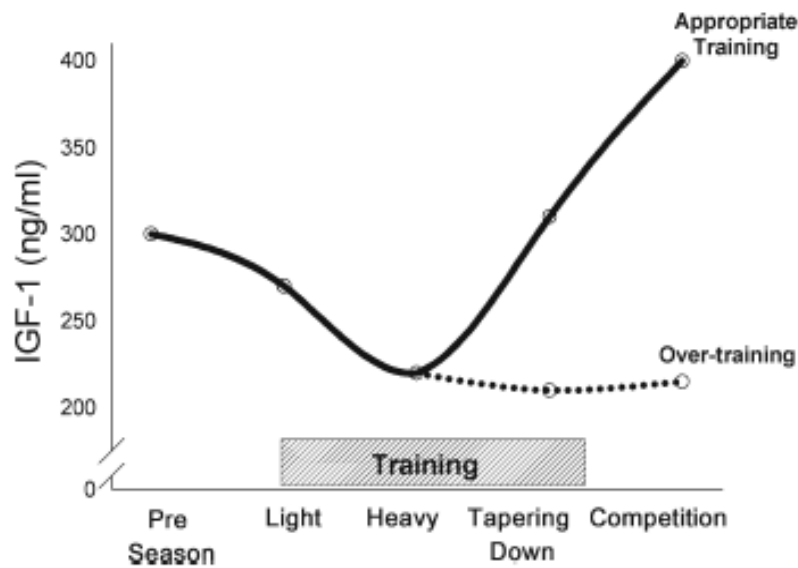


Figura 1 – Cinética do IGF-I ao longo da temporada de treinamento sugerido por Eliakin e Nemet (2013).

Aumentos nas concentrações de IGF-I verificados após um programa de treinamento mais prolongado (4 a 9 semanas) foram ratificados por achados em estudos utilizando modelo animal que demonstraram aumentos na expressão do gene de IGF-I do tecido muscular esquelético (Zanconato et al., 1994) e sobre as concentrações circulantes de IGF-I (Yeh et al., 1994). No entanto, até recentemente não estava claro se a hipótese que aponta sobre uma possível cinética binária do eixo GH/IGF-I também ocorreria em seres humanos durante um programa de treinamento físico prolongado (Rosendal et al., 2002).

1.4 Treinamento com Pesos e Hipertrofia Muscular

O treinamento de força, também conhecido como treinamento contra resistência ou treinamento com pesos (TP), tornou-se uma das formas mais populares de exercício para melhorar a aptidão física de um indivíduo e para o condicionamento de atletas (Fleck; Kraemer, 2006).

Segundo Fleck e Kraemer (2006) o treinamento com pesos consiste de exercícios que exigem que a musculatura do corpo promova movimentos contra a

oposição de uma força exercida por algum tipo de equipamento ou pesos livres. Estes autores dizem ainda que seus praticantes podem desfrutar de benefícios como um aumento de força, aumento de massa magra, diminuição da gordura corporal e melhoria do desempenho físico em atividades esportivas e da vida diária.

Atualmente o TP é recomendado por organizações como o American College of Sports Medicine (ACSM) e o American Heart Association para a maioria da população, incluindo adultos saudáveis, idosos, populações com algum problema clínico (American College of Sports Medicine, 1998) e crianças e adolescentes (National Strength and Conditioning Association, 2009).

Ainda segundo a National Strength and Conditioning Association (2009) crianças que estão começando atividades esportivas (geralmente com 7 ou 8 anos), já podem se inserir em algum programa de treinamento com pesos.

Sabe-se que o exercício é um dos mais poderosos estímulos para reorganização estrutural, metabólica e funcional das células musculares esqueléticas (Philippou, 2007). Mas segundo Bodine (2006), os mecanismos celulares e moleculares responsáveis pela sinalização do crescimento muscular em aumentos de carga externa ainda são mal compreendidos. Contudo, sabe-se que a expressão de certos fatores de crescimento intervém de forma intrínseca a habilidade do músculo esquelético em hipertrofiar em resposta a uma sobre carga mecânica (Harridge; Kryger; Stensgaard, 1999) e em regenerar em resposta a um dano metabólico ou mecânico ao excesso de exercício (Husmann et al., 1996).

Processos celulares de regeneração de miofibra e hipertrofia são provocados pela ativação, proliferação e diferenciação de células tronco músculo esqueléticas mononucleadas, também chamadas de células satélites, que permanecem quiescentes, estando localizadas entre a lâmina basal do músculo e o sarcolema das miofibrilas (Adams, 2002). Afirma ainda o autor que estes processos parecem ser modulados por uma ação autócrina e/ou ação parácrina do IGF-I produzido localmente. Após a ativação das células satélites ocorre uma resposta proliferativa, na qual estas células entram em ciclo mitótico. Logo após esta fase, algumas destas células ativadas são diferenciadas em células mioblásticas. Nos músculos em regeneração, estes mioblastos podem fundir-se uns aos outros para formarem novas

células musculares ou incorporar-se às fibras musculares danificadas (Hill; Goldspink, 2003).

Estudos anteriores demonstraram que o TP altera as concentrações circulantes de hormônios anabólicos podendo ter um impacto agudo na elevação de hormônios durante e após o exercício, incluindo fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I), testosterona (T) e hormônio do crescimento (GH) (Schoenfeld, 2013).

As implicações do TP nas respostas endócrinas têm sido alvo de investigações a décadas (Kraemer et al., 1990; Häkkinen; Pakarinen, 1995; Ahtiainen et al., 2003). Embora exista diretrizes sobre quais tipos de protocolos de TP maximizam a resposta endócrina pós-exercício (Kraemer; Ratamess, 2005), os efeitos de elevações nas concentrações de hormônios anabólicos induzidos pelo TP na hipertrofia muscular a longo prazo não estão claros (Fink; Schoenfeld; Nakazato, 2018). Estes mesmos autores acreditam que muitos estudos aferiram apenas alterações agudas nas concentrações de hormônios e que há falta de estudos sobre alterações após vários dias de treinamento. Acrescenta ainda Crowley e Matt (1996) que o exato mecanismo anabólico observado nas elevações das concentrações hormonais provocado pelo TP não está claro. Ou seja, a resposta endócrina ao treinamento não está clara (Mangine et al., 2015).

Adaptações hipertróficas pós-exercício são mediadas por uma cascata enzimática complexa pela qual a tensão mecânica é traduzida molecularmente em sinais anabólicos e catabólicos que levam a uma resposta compensatória, deslocando equilíbrio da proteína muscular para favorecer a síntese sobre a degradação. Foram identificadas várias vias de sinalização envolvidas nas adaptações hipertróficas pós-exercício, incluindo a PI3K-Akt-mTOR, MAPK, várias vias dependentes de cálcio (Ca^{2+}), entre outras (Tidball, 2005).

Está claro na literatura que o aumento nas concentrações de hormônios na corrente sanguínea pode levar a uma maior interação desses com seus receptores celulares (Miranda et al., 2018). Esses aumentos podem ser importantes durante o período pós-treino, especialmente em relação aos hormônios “anabólicos”, como T e GH, que podem causar aumento na síntese proteica e, portanto, uma adaptação no ganho de força e hipertrofia muscular (Crewther et al., 2006; Schoenfeld, 2013).

Grandes organizações de saúde como o ACSM recomendaram como estratégia um protocolo de TP com intensidade moderada a alta (8-12 repetições máximas), curto período de intervalo de descanso (1-2 min) como ideal para promover a hipertrofia muscular esquelética, já que, fornece um equilíbrio entre estresse mecânico e metabólico (American College of Sports Medicine, 2009). Acrescenta ainda Grgic et al. (2018) que as recomendações do ACSM são as mais usualmente citadas na literatura.

1.5 IGF-I, hGH e Testosterona no Treinamento com Pesos

O TP é um potente estimulador para um aumento na circulação de hormônios como IGF-I, GH e testosterona em homens jovens (Kraemer et al., 1990; West et al., 2009). Isto ocorre devido às exigências metabólicas imediatas impostas pelo TP e ao possível papel do GH como um mecanismo de reparo durante a recuperação (Kraemer et al., 1995). Contudo, através de uma busca pela literatura foi observado a existência de trabalhos que relataram alterações positivas, negativas ou sem alguma alteração nas concentrações dos hormônios.

Em estudo realizado por West et al. (2009) foi investigado alterações nas concentrações sistêmicas de testosterona, GH e IGF-I na síntese de proteína miofibrilar pós-exercício com pesos em adultos jovens. Os autores observaram elevações nas concentrações de GH, IGF-I e testosterona. Onde as concentrações de GH aumentaram 8 vezes e as de IGF-I 1,3 vezes em relação ao pico.

Já em um estudo feito por Kraemer et al. (1992) com jovens adultos com intuito de observar alterações nas concentrações de GH, IGF-I e testosterona por um período de recuperação de até 23 horas e 30 minutos após o exercício com pesos, foi observado um aumento após o treinamento nas concentrações de GH e testosterona. Onde as concentrações de GH permaneceram elevadas por até 35 minutos pós treino. Entretanto, as concentrações de IGF-I não se alteraram.

Em outro trabalho realizado por Kraemer et al. (1999) já com o objetivo de examinar a resposta endócrina por um período de 10 semanas de TP, foi observado

um aumento nas concentrações de testosterona entre a 6^o e 10^o semana de treinamento. Os autores também observaram um aumento nas concentrações de IGFBP-3 após as dez semanas de treinamento. Contudo, as concentrações de GH e IGF-I não se alteraram.

Visando comparar as respostas endócrinas em dois protocolos de TP, sendo um elaborado com volume alto (4 e 6 séries com 10 a 12 repetições, com um minuto de intervalo) e outro com intensidade elevada (4 e 6 séries com 3 a 5 repetições, com três minutos de intervalo) em jovens treinados foi observado que o hormônio do crescimento, cortisol e insulina foram maiores no grupo que executou o protocolo com volume alto em comparação ao protocolo de intensidade elevada, enquanto que não houve diferenças entre os protocolos nas concentrações de IGF-I e testosterona. Os autores também observaram uma maior fosforilação do IGF-1r por até uma hora após o treinamento no grupo que realizou o treinamento com volume alto quando comparado ao grupo que realizou o treinamento com intensidade elevada (Gonzalez et al., 2015).

Porém Mitchell et al. (2013) observaram uma redução nas concentrações de IGF-I, testosterona livre e GH quando as mesmas são comparadas antes e pós treinamento. Sendo este estudo realizado com 23 jovens adultos que executaram 16 semanas de TP

Por sua vez, Wilkinson et al. (2006) observou se um aumento transitório nas concentrações de hormônios anabólicos conduziria a hipertrofia muscular em um protocolo de TP com exercícios unilaterais ministrados por oito semanas. Segundo os autores não foi observado aumentos nas concentrações de GH, testosterona total e IGF-I em nenhum momento avaliado.

Segundo Grandys et al. (2017) a importância do eixo GH/IGF-I na adaptação ao treinamento físico continua a ser uma área de grande interesse. Como observado o TP promove pode promover alterações em hormônios anabólicos. Entretanto, existem poucas informações sobre como essa modalidade de treinamento poderia promover tais alterações. A presente tese busca expandir estes achados, analisando a expressão do receptor do IGF-I em jovens submetidos a um programa de treinamento com pesos visando a hipertrofia muscular. Em adição, analisamos

alterações na circulação dos hormônios IGF-I, IGFBP-3, GH e testosterona e mudanças na composição corporal dos voluntários.

2.1 Objetivo principal

O objetivo do presente estudo foi analisar a expressão do gene do receptor tipo 1 dos IGFs (IGF-1r) em jovens submetidos a dez semanas de treinamento de hipertrofia muscular.

2.2 Objetivos específicos

Dosar as concentrações de IGF-I e da proteína de ligação IGFBP-3 nos jovens ao longo das dez semanas de treinamento de hipertrofia, mais precisamente na 1^a, 5^a e 10^a semanas de treinamento, antes, após o treinamento e 24h após sessão padronizada de treinamento;

Dosar as concentrações de hGH nos jovens ao longo das dez semanas de treinamento de hipertrofia muscular, mais precisamente na 1^a, 5^a e 10^a semana de treinamento, antes, após o treinamento e 24h após sessão padronizada de treinamento;

Dosar as concentrações de testosterona nos jovens ao longo das dez semanas de treinamento de hipertrofia muscular, mais precisamente na 1^a, 5^a e 10^a semana de treinamento, antes, após o treinamento e 24h após sessão padronizada de treinamento;

Determinar a massa corporal, o índice de massa corporal, à porcentagem de gordura, estimativa de massa muscular e a massa magra dos adolescentes ao longo das dez semanas de treinamento de hipertrofia muscular, mais precisamente na 1^a, 5^a e 10^a semanas de treinamento.

Foi realizado um estudo de intervenção quase-experimental. Neste tipo de estudo, os voluntários são seu próprio controle, antes e após a intervenção.

O treinamento com pesos aumenta a secreção e/ou bioatividade do IGF-I pelo aumento na expressão do IGF-1r, e nas concentrações de hGH e testosterona total.

5.1 Casuística

A população deste estudo foi composta por 22 jovens masculinos hígidos com idade entre 18 a 25 anos ($22 \pm 2,8$) com uma experiência mínima de seis meses em treinamento com pesos.

O tamanho da amostra foi determinado por conveniência, mediante a disponibilidade e aceitação dos voluntários em participar do estudo.

Como critérios de inclusão os voluntários deveriam ser do sexo masculino, ter uma experiência de, no mínimo, seis meses com treinamento com pesos, não apresentar lesões ortopédicas, não usar suplementos esportivos e não usar anabolizantes.

Essa população foi escolhida por minimizar a influência de significativas adaptações neuromusculares iniciais predominantes durante as primeiras 3-5 semanas de treinamento e com aumento na força atribuído a hipertrofia predominante com o treino contínuo (Hakkinen, 1989; Sjostrom et al., 1991). Acrescenta ainda Mangine et al. (2015) que a mensuração da eficácia de um protocolo de treinamento em uma população não treinada é difícil de ser observada, já que indivíduos não treinados respondem favoravelmente a uma infinidade de estímulos de treinamento. Ou seja, escolhemos sujeitos com uma experiência recreacional com treinamento com pesos cujas respostas não representariam as de um iniciante ou de um atleta bem treinado. Assim supomos que as respostas desses voluntários ativos representariam melhor as respostas de muitos jovens do sexo masculino que praticam treinamento com pesos.

Depois de esclarecidos verbalmente sobre os procedimentos aos quais seriam submetidos, estes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, SP.

5.2 Desenho Experimental

Após serem informados verbalmente e por escrito, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido a respeito dos procedimentos que foram adotados na pesquisa, os adolescentes passaram por uma avaliação antropométrica para a determinação da composição corporal (% de gordura e massa magra), e coleta de sangue em diferentes momentos da periodização das sessões de treinamento dos adolescentes. A coleta de sangue foi realizada antes do início da sessão de treino, antecedida por 15 min de repouso e 30 min após o término da sessão. Nova amostra foi coletada no dia seguinte, 24 horas após a amostra inicial, antes do início da nova sessão de treinamento. Totalizando ao longo do estudo nove amostras de cada indivíduo. Todas as coletas ocorreram no período da tarde, entre 16h e 18h.

Todos os procedimentos ocorreram em três momentos (Figura 2). No primeiro momento (fase inicial, 1ª semana) antes da primeira sessão de treinamento foi realizada uma avaliação física e uma coleta de sangue sendo denominada Pré M₁. Após a primeira sessão de treinamento foi realizada mais uma coleta de sangue, sendo denominada Pós M₁. E 24h após o primeiro treinamento também foi realizada uma coleta de sangue sendo denominada 24h M₁. Já no segundo momento (fase intermediária, 5ª semana) antes da primeira sessão de treinamento foi realizada uma avaliação física e uma coleta de sangue sendo denominada Pré M₂. Após a primeira sessão de treinamento do segundo momento foi realizada mais uma coleta de sangue, sendo denominada Pós M₂. E 24h após o primeiro treinamento do segundo momento também foi realizada uma coleta de sangue sendo denominada 24h M₂. Assim, no terceiro momento (fase final, 10ª semana) da periodização das sessões de treinamento dos adolescentes, foi realizada uma avaliação física e uma coleta de sangue antes da primeira sessão de treinamento do terceiro momento sendo denominada Pré M₃. Após a primeira sessão de treinamento do terceiro momento foi realizada mais uma coleta de sangue, sendo denominada Pós M₃. E 24h após o primeiro treinamento do terceiro momento foi realizada a última coleta de sangue sendo denominada 24h M₃. A divulgação do projeto para seleção de voluntários foi feita por meio de cartazes fixados em várias academias de Ribeirão Preto.

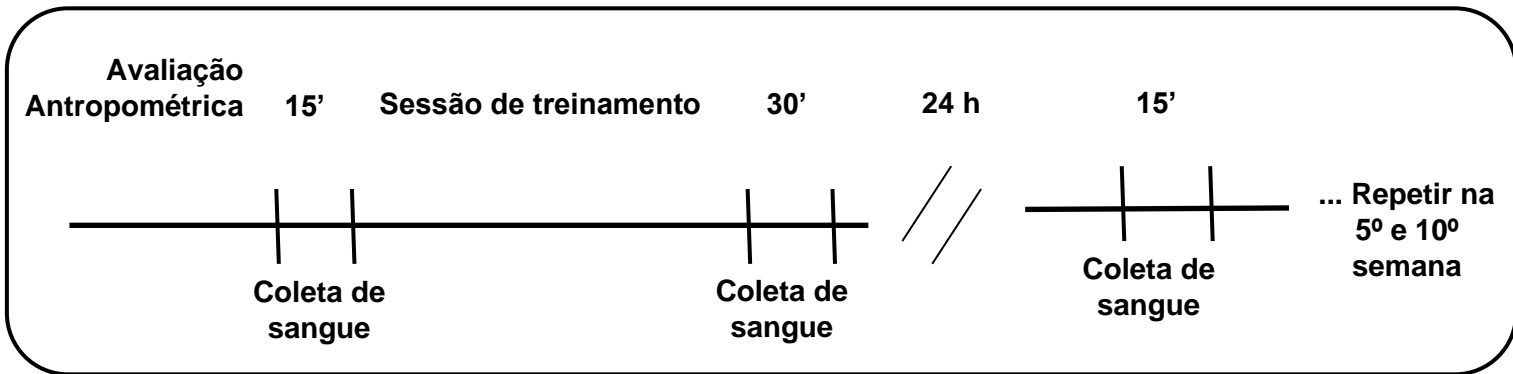


Figura 2 – Desenho do estudo.

Para análise antropométrica e composição corporal dos voluntários ao longo das 10 semanas de treinamento foram avaliados a estatura, massa corporal total e magra, índice de massa corporal, gordura absoluta (Kg) e relativa (%).

As estaturas foram aferidas por um estadiômetro fixado na parede. A massa corporal foi aferida por uma balança eletrônica Lucastec – Ple 180. Já as medidas de dobras cutâneas foram aferidas as dobras cutâneas de tríceps, subescapular, supra-ilíaca e abdominal utilizando um adipômetro Cescorf, seguindo a padronização de Behnke e Wilmore (1974). As dobras foram medidas três vezes, sendo registrada a dobra intermediária que não diferissem de 5% das outras duas dobras medidas no local (Guedes,1994). As avaliações foram feitas estando os voluntários descalços, vestindo roupas leves, na posição ereta e com os braços ao longo do corpo. As avaliações antropométricas foram sempre realizadas pelo mesmo avaliador.

As estimativas do percentual de gordura dos voluntários foram obtidas por intermédio da equação desenvolvida por Yuhasz em 1962 e posteriormente modificada por Faulkner (1968) assim indicada abaixo.

$$\%GORD. = 5,783 + 0,153 (TR + SB + SI + AB), \text{ onde:}$$

% Gord.: Quantidade de gordura em termos relativos à massa corporal;

TR: Espessura da dobra cutânea tricipital (mm);

SB: Espessura da dobra cutânea subescapular (mm);

SI: Espessura da dobra cutânea supra-ilíaca (mm);

AB: Espessura da dobra cutânea abdominal (mm).

Após a predição do percentual de gordura (gordura relativa), foram utilizadas as seguintes fórmulas para a determinação da massa gorda (gordura absoluta) e massa magra, respectivamente (Guedes, 1994; Guedes; Guedes, 2006):

$$\text{Gordura absoluta} = \text{Massa corporal (\%gord./ 100)};$$

$$\text{Massa magra} = \text{Massa corporal} - \text{Gordura absoluta}$$

5.3 Estimativa de Massa Muscular

Para a estimativa de massa muscular corporal dos voluntários ao longo das 10 semanas de treinamento foi utilizado a equação proposta por Lee et al. (2000):

$$\text{MM(Kg)} = 0,244 \times \text{MC} + 7,80 \times \text{E} - 0,098 \times \text{Id} + 6,6 \times \text{S} + \text{Ra} - 3,3$$

Onde: **MC** = massa corporal (em Kg); **E** = estatura (em m); **Id** = idade; **S** = -1 para homens e 0 para mulheres; **Ra** = -1,2 para asiático, 1,4 para afro-americano e 0 para brancos e hispânicos.

5.4 Protocolo de Treinamento

O protocolo foi elaborado com base nas recomendações do American College of Sport Medicine (2009). Antes da primeira semana de treinamento, os voluntários fizeram uma semana de nivelamento e familiarização com o protocolo de treinamento no mesmo protocolo de exercícios do experimento, entretanto, executando séries com um número maior de repetições (15-20 repetições). O objetivo da familiarização era instruir a técnica adequada de execução de cada exercício, familiarizar os participantes com todos os exercícios e garantir que os participantes iniciassem o estudo com uma base de treinamento comparável.

A intensidade foi determinada por zona de repetições máximas (10 a 12 repetições máximas). Ou seja, os participantes foram orientados a utilizar uma carga que possibilitasse a realização de, no mínimo 10 e no máximo 12 repetições. E quando estes conseguissem realizar um número maior que 12 repetições para determinada resistência, a carga era aumentada, assim não mais do que 12 repetições pudessem ser realizadas (Kraemer; Ratamess, 2005; American College of Sports Medicine, 2009; Barroso et al., 2011).

O protocolo de treinamento com pesos foi ministrado de segunda a sexta feira com duração de 10 semanas, sendo dividido em três treinos A, B e C (Quadro 1). Todos os participantes realizaram os três treinos, ou seja, no primeiro dia os voluntários fizeram o treino A, no segundo dia fizeram o treino B e no terceiro dia fizeram o treino C. E voltando ao treino A no quarto dia e assim sucessivamente. A frequência às sessões de treinamento foi superior a 80% (40 sessões).

Quadro 1: Protocolo de exercícios.

	Treino A	Treino B	Treino C
Exercícios	Supino reto livre	Puxador nas costas	Agachamento livre
	Supino inclinado livre	Remada sentada	Leg press 45°
	Cross-over	Puxador articulado com pegada supinada	Cadeira extensora
	Desenvolvimento com halteres	Crucifixo invertido com halteres	Mesa flexora
	Elevação lateral com halteres	Rosca direta barra	Cadeira flexora
	Encolhimento de ombro com halteres	Rosca Scott	Cadeira adutora
	Triceps pulley	Rosca martelo	Panturrilha sentado
	Tríceps na corda		Abdominal
	Series e repetições	3 x 10-12	3 x 10-12
Intervalo de descanso	60-90 segundos	60-90 segundos	60-90 segundos
Frequência semanal	5 dias		

As sessões de treinamento foram ministradas em uma academia da cidade de Ribeirão Preto - SP e na academia da Escola de Educação Física da USP Ribeirão Preto. Todas as sessões de treinamento ocorreram no período da tarde, entre 16h e 18h.

Em todos os treinos os voluntários foram acompanhados pelo mesmo profissional em Educação Física que incentivou verbalmente os voluntários em cada treino.

5.5 Dieta e controle da atividade física

Todos os participantes foram instruídos a manter seus hábitos alimentares normais e não consumir suplementos durante o estudo. Os participantes foram instruídos a abster-se de outras atividades físicas ao longo do protocolo experimental.

5.6 Coleta de Sangue, separação e armazenamento das amostras

A coleta de sangue venoso foi realizada por punção através de acesso ao vaso sanguíneo pela face anterior do antebraço. Antes do acesso, a região onde a coleta foi realizada, foi devidamente higienizada com etanol a 70%. Foram coletados 4 mL de sangue de cada voluntário em tubos com anticoagulante (EDTA) para obtenção de plasma e 5 mL de sangue em tubos com gel separador para obtenção do soro, que foram armazenadas entre 0 e 4°C imediatamente após o procedimento. Posteriormente, as amostras serão centrifugadas entre 0 e 4°C a 3500 rpm por 15 minutos para separação do plasma e do soro. Uma vez completada essa etapa, o plasma e o soro serão retirados do tubo de coleta e armazenados em tubos de 1,5mL para posterior congelamento a -80°C para as dosagens descritas a seguir. O conteúdo restante dos tubos de coleta será descartado da forma apropriada.

5.7 Imunoensaios

5.7.1 Imunoensaio do IGF-I

A determinação das concentrações séricas de IGF-I foi realizada utilizando um ensaio de fase sólida revelado pela técnica de quimioluminescência (Immulite 2000, Siemens). Para isto foi utilizado o kit comercial Immulite 2000 IGF-I. As concentrações séricas foram obtidas em ng/mL.

Todas as amostras foram analisadas em duplicata dentro do mesmo ensaio. A variação intra-ensaio foi 2.4 % para o IGF-I. Já a sensibilidade do ensaio foi 5 ng/ml para o IGF-I.

Os ensaios acima descritos foram realizados nos Laboratórios de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica e no Laboratório de Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

5.7.2 Imunoensaio do IGFBP-3

A determinação das concentrações séricas de IGFBP-3 foi realizada utilizando um ensaio de fase sólida revelado pela técnica de quimioluminescência (Immulite 2000, Siemens). Para isto foi utilizado o kit comercial Immulite 2000 IGFBP-3. As concentrações séricas foram obtidas em ng/mL.

Todas as amostras foram analisadas em duplicata dentro do mesmo ensaio. A variação intra-ensaio foi 2.3 % para o IGFBP-3. Já a sensibilidade do ensaio foi 0.1 mg/l para o IGFBP-3.

Os ensaios acima descritos foram realizados nos Laboratórios de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica e no Laboratório de Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

5.7.3 Imunoensaio do hGH

A determinação das concentrações séricas de hGH foi realizada utilizando um ensaio de fase sólida revelado pela técnica de quimioluminescência (Immulite 2000, Siemens). Para isto foi utilizado o kit comercial Liaison hGH. As concentrações séricas foram obtidas em ng/mL.

Todas as amostras foram analisadas em duplicata dentro do mesmo ensaio. A variação intra-ensaio foi 2.3 % para o hGH.

Os ensaios acima descritos foram realizados nos Laboratórios de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica e no Laboratório de Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

5.7.4 Imunoensaio da Testosterona Total

As determinações das concentrações séricas de testosterona total foram realizadas por radioimunoensaio (RIA). Neste ensaio, um esteroide radioativo usado como marcador é incubado com uma proteína e o extrato plasmático que contém o esteroide. Nesta situação ocorre uma competição pelos locais de ligação de proteína, entre o esteroide marcado e o não marcado existente no extrato plasmático. No equilíbrio e dentro de determinadas condições da incubação, a radioatividade do complexo proteína-esteroide é inversamente proporcional a quantidade de hormônios não marcado existente no plasma. As concentrações séricas foram obtidas em mg/dL.

Todas as amostras foram analisadas em duplicata dentro do mesmo ensaio. A variação intra-ensaio foi 9.41% para a testosterona total.

Os ensaios acima descritos foram realizados nos Laboratórios de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica e no Laboratório de Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

5.8 Avaliação da expressão do IGF-1r

A avaliação da expressão do gene do receptor tipo 1 do IGF foi realizada no Laboratório de Biologia Molecular do departamento de Pediatria do HCFMRP-USP. Para essa avaliação foi extraído mRNA de linfócitos periféricos após separação pela técnica do TRISOL. O mRNA extraído foi quantificado por espectrofotometria de onda em aparelho Gene Quant Pro Spec® (Amersham Bioscience) e depois convertido a cDNA usando o kit High Capacity da Applied (Applied Biosystems, EUA) de acordo com o protocolo do fabricante. O referido Kit contém os reagentes necessários para a transcrição reversa do RNA para cDNA. Sendo utilizado 2,5 ul de tampão, 2,5 ul de primer, 1,0 ul dNTPs, 0,63ul de inibidor da RNAase, 1,25ul de MultScribe, 500ng de mRNA e água para completar reação até 25ul. Após esta fase as amostras foram colocadas em um termociclador por 10 minutos a 25° e depois 2 horas a 37° sendo então estocada a -20° até o momento da qPCR.

Todas as amostras foram analisadas em duplicata para o gene do IGF-1r e dois genes de referência; gene da $\beta 2$ microglobulina ($\beta 2M$) e da β -glucuronidase ($GUS\beta$), pela técnica Reação em Cadeia da Polimerase quantitativa em tempo real (qRT-PCR). Para esta análise foi utilizado 5,4ul do cDNA na diluição de 1:50 e 6ul de Master Mix Fast com 0,6ul de sonda específica TaqMan® (Applied Biosystems, EUA) para cada poço. Como calibrador foi utilizada amostra obtida de um indivíduo normal com peso e estatura adequados para idade. As reações foram realizadas no aparelho 7500 Fast Real Time PCR System® V.2.0.6 (Applied Biosystems, EUA). As análises foram preparadas em duplicatas imersas em gelo e sob a proteção da luz em placas de polipropileno próprias para essa reação (Sambrook; Rusell, 2001).

Dado o threshold, o software do aparelho 7500 Real-time PCR Systems® forneceu os valores de Ct de cada amostra testada. Assim a média aritmética dos valores de Ct das duplicatas foi utilizada para o cálculo do $\Delta\Delta C_t$. (Custodio et al., 2012; Sambrook; Rusell, 2001).

No presente estudo, a quantificação da expressão gênica executada foi a relativa. Pois, essa modalidade de quantificação determina a mudança na expressão de uma sequência de ácido nucléico (alvo) em relação a uma mesma sequência presente em uma amostra de um calibrador.

6 Tratamento estatístico

Modelos Bayesianos de regressão linear, com inclusão de um efeito aleatório para contemplar a dependência das medidas de um mesmo indivíduo ao longo do tempo foram ajustados após a descrição das variáveis de acordo com tempo em semanas (Pré M₁ vs. Pré M₂; Pré M₁ vs. Pré M₃; Pré M₂ vs. Pré M₃; Pós M₁ vs. Pós M₂; Pós M₁ vs. Pós M₃; Pós M₂ vs. Pós M₃; 24h₁ vs. 24h₂; 24h₁ vs. 24h₃ e 24h₂ vs. 24h₃) e dentro de um mesmo momento (Pré vs. Pós; Pré vs. 24h; Pós vs. 24h em M₁, M₂ e M₃). Assim, foram estimadas as diferenças entre as médias e os intervalos de credibilidade 95% (ICr95%). A interpretação desses intervalos é a de que a probabilidade da verdadeira diferença entre médias (populacional) estar entre o limite inferior (LI) e o superior (LS) é de 95%. Quando o valor zero está fora desses limites podemos inferir uma possível diferença entre os tempos.

Foi utilizado o pacote JAGS do software R 3.5.1.

7.1 IGF-I

Ao longo das dez semanas de treinamento foi possível observar diferenças significativas entre as concentrações de IGF-I pré M₃ quando comparado as concentrações de IGF-I pré M₁ (23,08; intervalo de credibilidade 95%: 4,6, 41,53). Também sendo observado diferenças significativas nas concentrações de IGF-I pós M₃ quando comparado as concentrações de IGF-I pós M₁ (14,83; intervalo de credibilidade 95%: 0,85, 29,23). Em um mesmo momento (pré versus pós; pré versus 24h; pós versus 24h) não foram observadas diferenças significativas nas concentrações de IGF I em nenhuma fase de treinamento (Tabela 1).

Nas Figuras 3 e 4 é possível visualizar a cinética das concentrações séricas de IGF-I dosados nos Pré-treino do 1º e 3º momento e nos Pós treino do 1º e 3º momento. Esta figura permite identificar elevações nas concentrações de IGF-I ao longo do das 10 semanas de treinamento, assim observando uma adaptação crônica relacionada ao exercício.

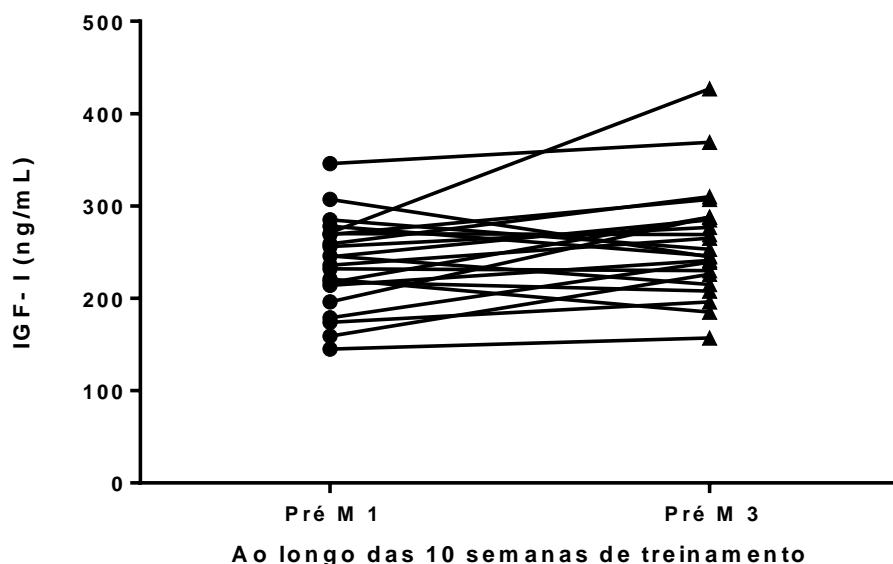


Figura 3 – Cinética das concentrações séricas de IGF-I (ng/mL) nos Pré-treino do 1º e 3º momentos (23,08; ICr95%: 4,6, 41,53).

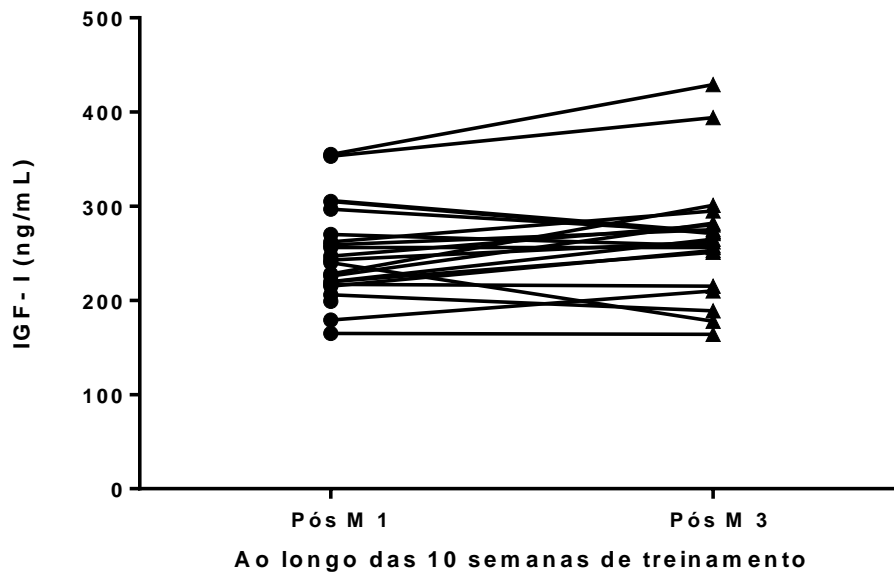


Figura 4 – Cinética das concentrações séricas de IGF-I (ng/mL) nos Pós-treino do 1º e 3º momentos (14,83; IC95%: 0,85, 29,23).

7.2 IGF-1r

A expressão relativa do gene IGF-1r diminuiu ao longo das dez semanas de treinamento. Sendo observado uma diminuição em sua expressão ao final do treinamento. Ou seja, diminuição na expressão de IGF-1r pré M₂ quando comparado a expressão de IGF-1r pré M₁ M₁ (-0,19; intervalo de credibilidade 95%: -0,32, -0,05) e uma diminuição na expressão de IGF-1r pré M₃ quando comparado a expressão de IGF-1r pré M₁ (-0,15; intervalo de credibilidade 95%: -0,29, -0,01). Em um mesmo momento (pré versus pós; pré versus 24h; pós versus 24h) não foram observadas diferenças significativas na expressão do gene IGF-1r em nenhuma fase de treinamento (Tabela 1).

Nas Figuras 5 e 6 é possível visualizar uma diminuição na expressão de IGF-1r analisado nos Pré-treino do 1º e 2º momentos e nos Pré-treino do 1º e 3º momento. Estas figuras permite identificar uma diminuição na expressão do gene IGF-1r ao longo das 10 semanas de treinamento.

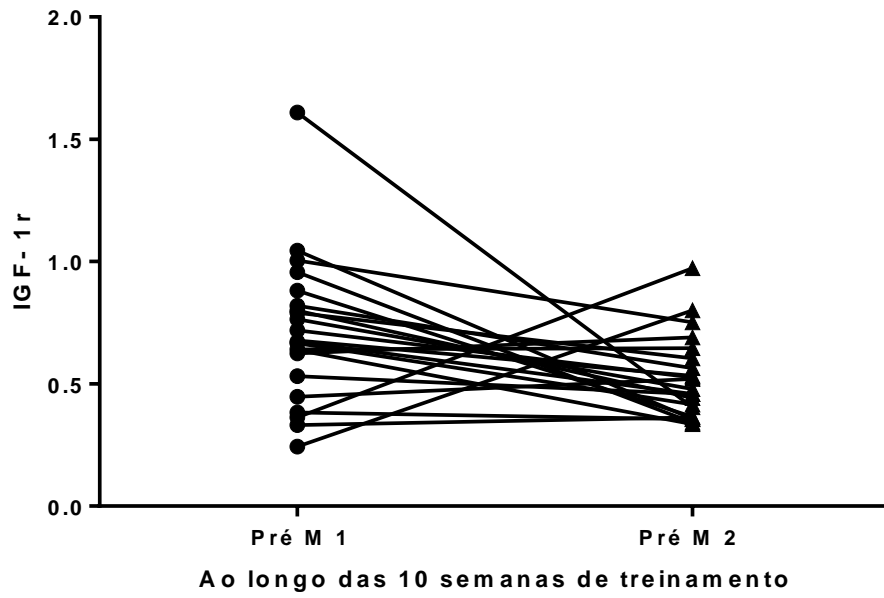


Figura 5 – Expressão de IGF-1r nos Pré-treino do 1º e 2º momentos (-0,19; IC95%: -0,32, -0,05).

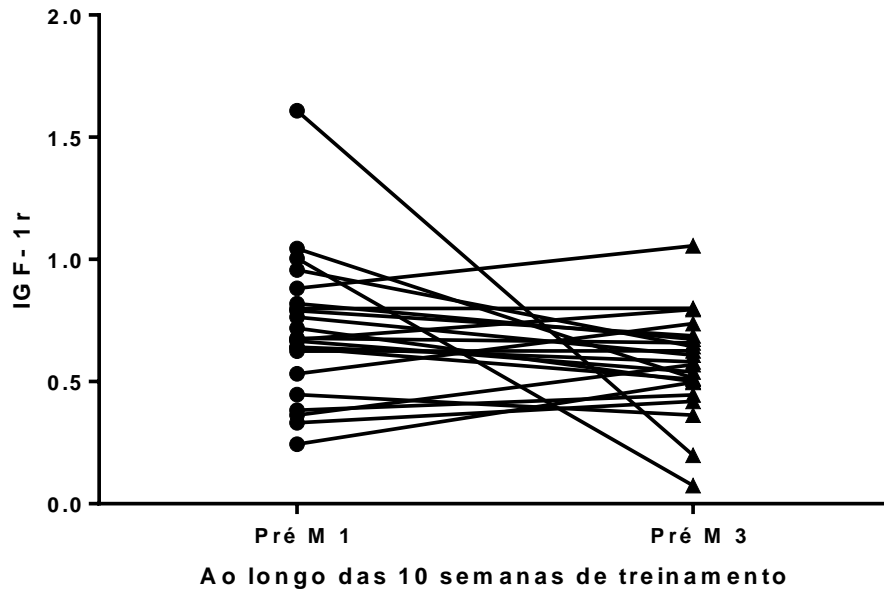


Figura 6 – Expressão de IGF-1r nos Pré-treino do 1º e 3º momentos (-0,15; IC95%: -0,29, -0,01).

7.3 IGFBP-3

Quanto aos valores de IGFBP-3 (Figura 7), por meio da análise dos dados, observou uma ação independente. Ou seja, não ocorreu alterações em suas concentrações em nenhum momento ao longo das 10 semanas de treinamento.

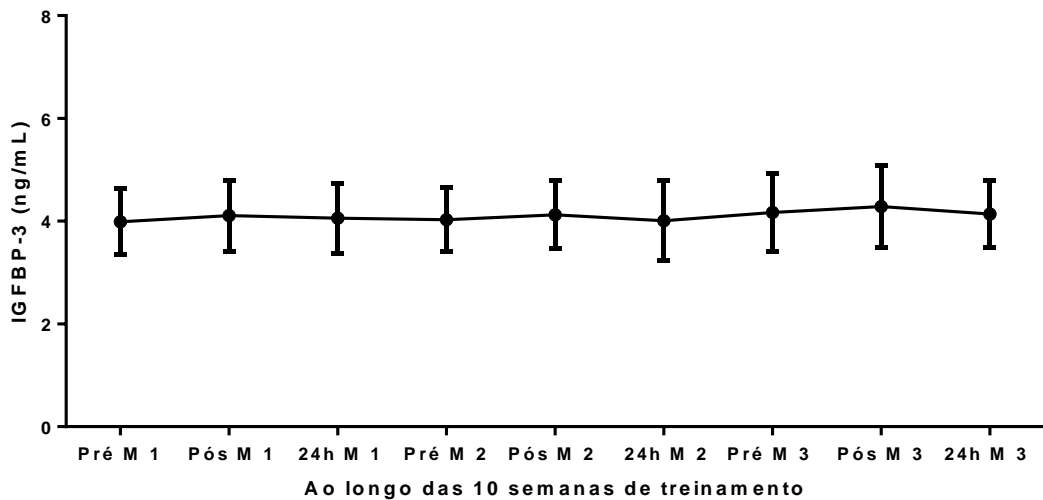


Figura 7 – Concentrações séricas de IGFBP-3 (ng/mL) ao longo das 10 semanas de treinamento.

7.4 hGH

No decorrer das dez semanas de treinamento foi possível observar diferenças significativas entre as concentrações em um mesmo momento. No primeiro momento (fase inicial, 1º semana). Foi observado um aumento nas concentrações de hGH pós M₁ quando comparada as concentrações de hGH pré M₁ (2,72; intervalo de credibilidade 95%: 0,82, 4,54). No segundo momento (fase intermediária, 5º semana), foi observado aumento nas concentrações de hGH pós M₂ quando comparada as concentrações de hGH pré M₂ (2,16; intervalo de credibilidade 95%: 0,36, 4,01). Já no terceiro momento (fase final, 10º semana) foi observado um aumento nas concentrações de hGH pós M₃ quando comparada as concentrações de hGH pré M₃ (3,74; intervalo de credibilidade 95%: 1,22, 6,3). Contudo, foi observado uma diminuição nas concentrações de hGH 24h M₃ quando comparada as concentrações de hGH pós M₃ (-3,79; intervalo de credibilidade 95%: -6,33, -1,42). Quando comparados os momentos (1º momento versus 2º; 1º momento versus 3º momento e

2º momento versus 3º momento) não foram observadas diferenças significativas nas concentrações de hGH ao longo das 10 semanas de treinamento (Tabela 1).

Observando as Figuras 8, 9, 10 e 11 é possível visualizar a cinética das concentrações séricas de hGH. Estas figuras permitem identificar elevações agudas (figuras 7, 8 e 9) nas concentrações de hGH no 1º, 2º e 3º momento. E uma diminuição nas concentrações de hGH no período de recuperação pós treinamento (figura 11).

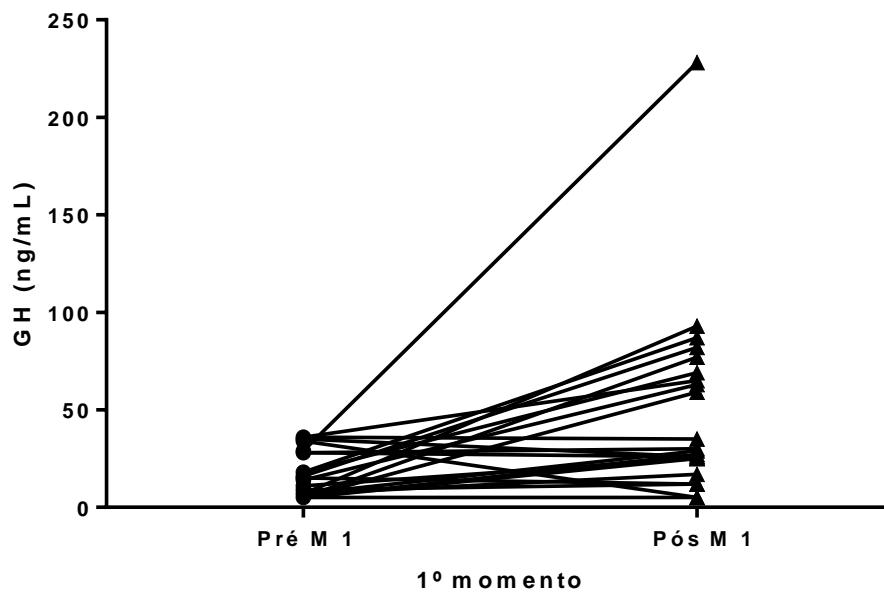


Figura 8 – Cinética das concentrações de hGH (ng/mL) no Pré e Pós-treino do 1º momento (2,72; ICr95%: 0,82, 4,54).

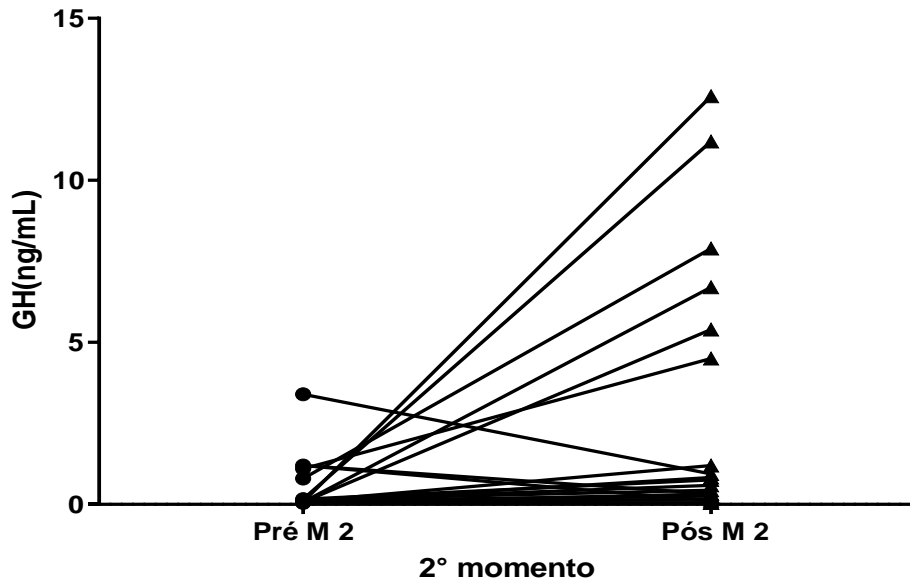


Figura 9 – Cinética das concentrações de hGH (ng/mL) no Pré e Pós-treino do 2º momento (2,16; ICr95%: 0,36, 4,01).

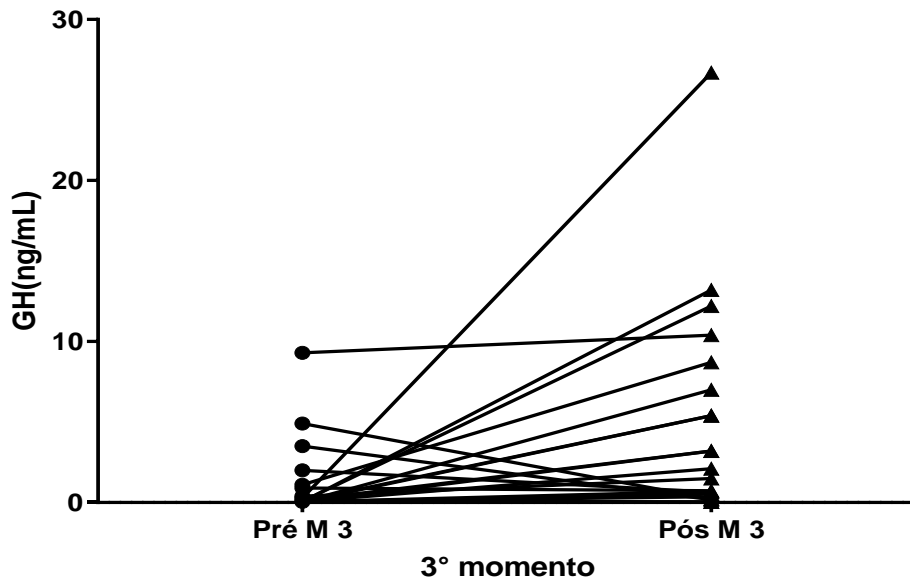


Figura 10 – Cinética das concentrações de hGH (ng/mL) no Pré e Pós-treino do 3º momento (3,74; ICr95%: 1,22, 6,3).

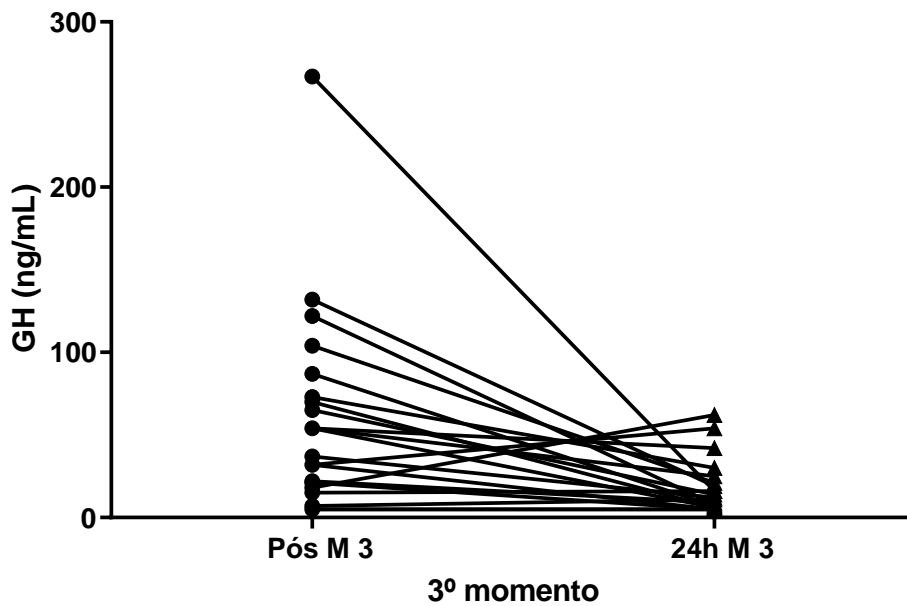


Figura 11 – Cinética das concentrações de hGH (ng/mL) no Pós-treino e 24 horas após no 3º momento (-3,79; IC95%: -6,33, -1,42).

7.5 Testosterona Total

A testosterona total, da mesma forma, demonstrou alterações em sua cinética. No segundo momento (fase intermediária, 5º semana), foi possível observado uma diminuição nas concentrações de testosterona total 24h M₂ quando comparada as concentrações de testosterona total pré M₂ (-38,94; intervalo de credibilidade 95%: -69,25, -9,25) e uma diminuição nas concentrações de testosterona total 24h M₂ quando comparada as concentrações de testosterona total pós M₂ (-59,47; intervalo de credibilidade 95%: -88,61, -30,43). Entretanto, quando comparados os momentos (1º momento versus 2º; 1º momento versus 3º momento e 2º momento versus 3º momento) não foram observadas diferenças significativas nas concentrações de testosterona total ao longo das 10 semanas de treinamento.

As Figuras 12 e 13 demonstram a cinética das concentrações séricas de testosterona total avaliada na 5º semana de treinamento (2º momento). A análise destas figuras permite observar uma diminuição aguda nas concentrações de testosterona total no período de recuperação pós treinamento.

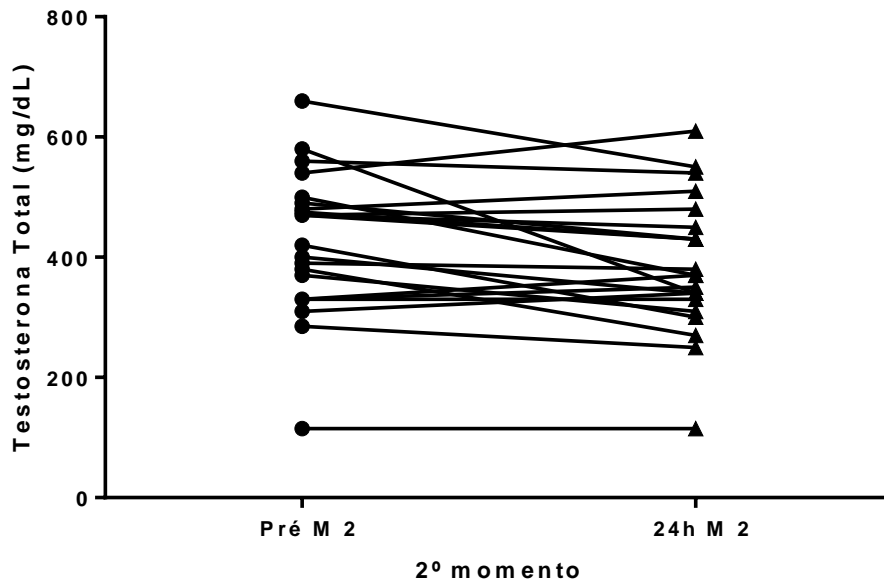


Figura 12 – Cinética das concentrações de Testosterona Total (mg/dL) no Pré-treino e 24 horas após no 2º momento (-38,94; IC95%: -69,25, -9,25).

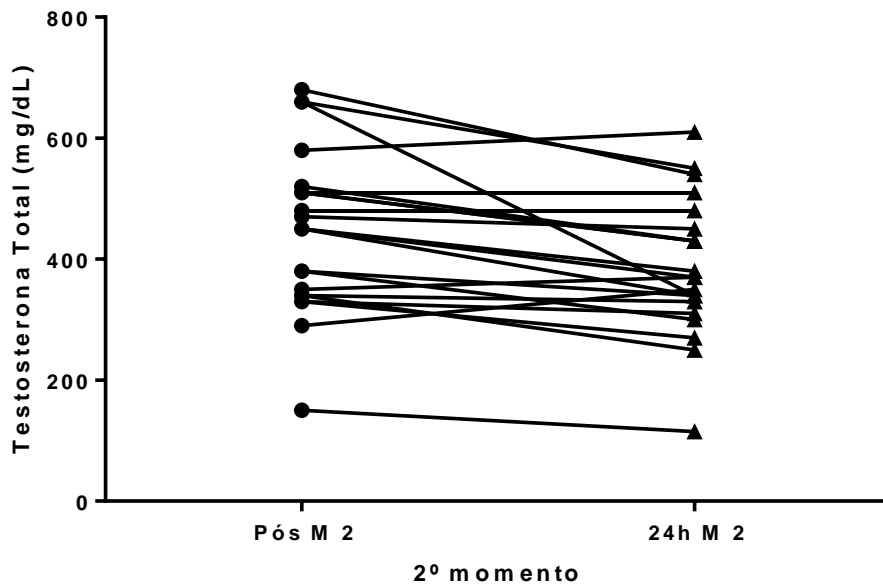


Figura 13 – Cinética das concentrações de Testosterona Total (mg/dL) no Pós-treino e 24 horas após no 2º momento (-59,47; IC95%: -88,61, -30,43).

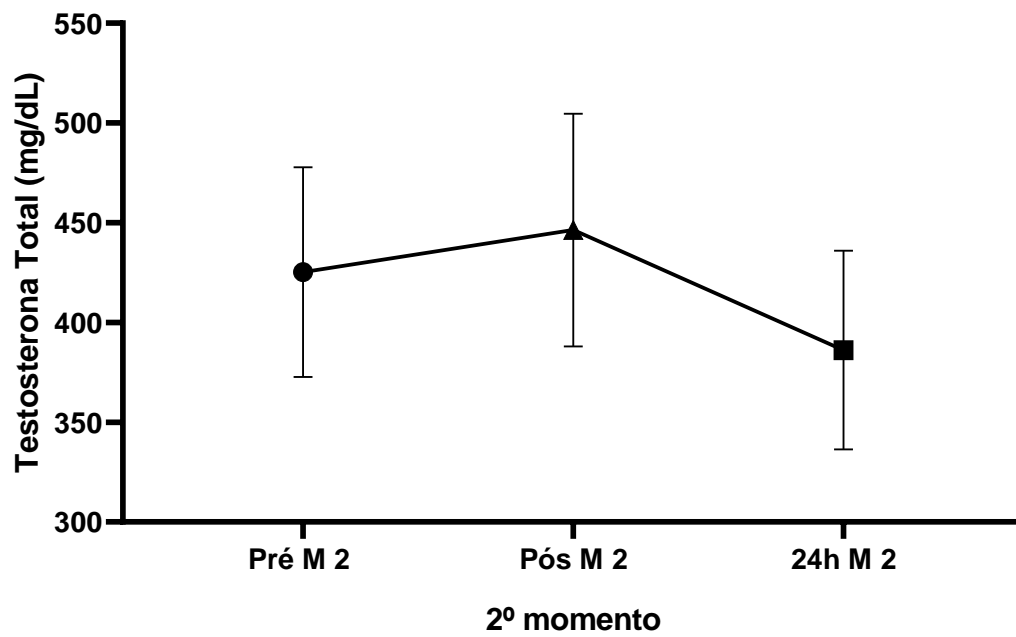


Figura 14 – Cinética das concentrações de Testosterona Total (mg/dL) no Pré-treino e 24 horas após no 2º momento (-38,94; IC95%: -69,25, -9,25) e no Pós-treino e 24 horas após no 2º momento (-59,47; IC95%: -88,61, -30,43).

Tabela 1 – Concentrações séricas de IGF-I, IGFBP-3, hGH, Testosterona Total e expressão de IGF-1r observados nos voluntários (n=22) nos diferentes momentos do treinamento ao longo das 10 semanas. Valores expressos em média e desvio padrão.

	MOMENTOS		
	M ₁	M ₂	M ₃
IGF-I (ng/mL)			
Pré-treino*	237 ± 48*	250 ± 50	260 ± 59*
Pós-treino	248 ± 50*	249 ± 45	265 ± 61*
24 h	243 ± 46	250 ± 52	258 ± 56
IGF-1r (2^{-ΔΔCT})			
Pré-treino	0.71 ± 0.30**	0.52 ± 0.17*	0.56 ± 0.24*
Pós-treino	0.64 ± 0.23	0.56 ± 0.17	0.61 ± 0.24
24 h	0.65 ± 0.28	0.55 ± 0.15	0.55 ± 0.18
IGFBP-3 (ng/mL)			
Pré-treino	4.00 ± 0.66	4.03 ± 0.62	4.15 ± 4.15
Pós-treino	4.11 ± 0.69	4.12 ± 0.66	4.15 ± 0.77
24 h	4.06 ± 0.68	4.01 ± 0.77	4.18 ± 0.63
hGH (ng/mL)			
Pré-treino	0.86 ± 1.21 ⁺	0.91 ± 2.34 ⁺	1.06 ± 1.62 ⁺
Pós-treino	3.60 ± 5.34 ⁺	3.11 ± 4.49 ⁺	4.85 ± 6.56 ⁺⁺
24 h	0.40 ± 0.86	1.46 ± 2.90	1.02 ± 1.62 ⁺⁺
Testosterona(mg/dL)			
Pré-treino	388 ± 81.75	425 ± 118.54 ⁺	388 ± 127.54
Pós-treino	384 ± 86.51	446 ± 131.49 ⁺	400 ± 128.30
24 h	369 ± 86.51	386 ± 112.29 ⁺⁺	371 ± 127.45

Notas: M₁: primeira coleta de dados; M₂: segunda coleta de dados; M₃: terceira coleta de dados.

* ICr95% para comparações entre-momentos (Momento 1 x Momento 2 x Momento 3).

⁺ ICr95% para comparações intra-momentos (pré x pós x 24h).

7.6 Medidas Antropométricas

Foi observado uma redução na porcentagem de gordura entre a 1ª e a 2ª avaliação física (-0,54; intervalo de credibilidade 95%: -1,04, -0,02). Contudo, dados antropométricos de massa corporal, massa magra, massa muscular e índice de massa corporal não apresentaram alterações em nenhum momento avaliado (Tabela 2).

Tabela 2 – Valores de massa corporal, massa magra, massa muscular, percentual de gordura e índice de massa corporal dos voluntários nos diferentes momentos ao longo das 10 semanas de treinamento. Valores expressos em média e desvio padrão.

VARIÁVEIS	MOMENTOS		
	M ₁	M ₂	M ₃
Massa corporal (kg)	76 ± 10.25	76 ± 9.97	76 ± 9.38
Massa magra (kg)	63 ± 7.56	64 ± 7.15	64 ± 6.51
Massa muscular (Kg)	33 ± 2.81	33 ± 2.74	33 ± 2.58
% de gordura	16 ± 3.64*	15 ± 3.05*	15 ± 3.14
IMC	24 ± 2.54	24 ± 2.47	24 ± 2.33

Notas: M₁: primeira coleta de dados; M₂: segunda coleta de dados; M₃: terceira coleta de dados.

* IC_{95%} para 1º Momento x 2º Momento (-0,54; IC_{95%}:-1,04, -0,02).

O presente estudo observou de forma original alterações na expressão de IGF-1r e na cinética de IGF-I ao longo de dez semanas de treinamento com pesos em jovens do sexo masculino compatíveis com aumento de bioatividade do IGF-I. Após dez semanas de treinamento com pesos observou-se uma diminuição na expressão de IGF-1r e aumento nas concentrações IGF-I. Aumentos agudos nas concentrações de GH foram também observados.

Maior expressão de IGF-Ir mRNA é descrita em casos de reduzida bioatividade de IGF-I, como hipóxia (Custodio et al, 2012), resistência parcial ao GH/IGF-I (Eshet et al, 1993; Milani et al, 2009) e em meninas com desaceleração da velocidade de crescimento devido ao tratamento precoce de puberdade central com análogo do GnRH (Sarti de Paula, 2015), sugerindo a presença de um ciclo ultracurto de feedback dependente da bioatividade do IGF-I. No entanto, uma maior expressão de IGF-Ir está frequentemente associada a uma maior proliferação e crescimento de tecidos e em crianças obesas altas (Ricco et al 2018). A expressão de um alelo adicional do gene IGF-Ir tem sido associada à estatura elevada (Okubo et al 2003) e mutações inativadoras foram descritas em casos de baixa estatura (Labarta et al, 2013). Isso sugere uma regulação da curva de expressão de IGF-Ir em forma de U, com maior expressão em casos de bioatividade reduzida ou aumentada do sistema IGF e menor expressão em indivíduos eutróficos normais (Ricco et al. 2018; Lima, 2021). Isso permitiria ao organismo modular a expressão do receptor de forma a compensar a alteração da ação proporcionada pela modificação das concentrações do ligante. No presente estudo o aumento do IGF-I, sem o correspondente aumento na IGFBP-3, poderia ser responsável por aumentar a bioatividade deste hormônio e induzir uma diminuição compensatória da expressão do seu principal receptor. Já em relação aos aumentos observados nas concentrações de IGF-I e hGH, sua explicação seria devido ao estresse metabólico provocado pelo treinamento com pesos utilizado no presente estudo. O estresse metabólico causado pelo exercício gera um acúmulo de metabólitos, principalmente o lactato, piruvato e os íons de hidrogênio (Suga et al., 2009). Esse acúmulo de metabólitos pode aumentar as concentrações de hormônios anabólicos (Hansen et al., 2001). Acrescenta ainda Salgueiro et al. (2014) que durante o exercício físico a formação de lactato poderia diretamente induzir a síntese e secreção de GH, assim contribuindo para o aumento nas concentrações de GH e IGF-I observados durante o exercício.

Segundo Duan, Ren e Gao (2010), em uma célula, os IGFs induzem uma variedade de respostas celulares, como a proliferação celular, diferenciação, migração e sobrevivência. E exercem essas ações biológicas principalmente através da ligação e ativação do receptor de IGF tipo I (IGF-1r). Crewther et al. (2006) e Kraemer e Ratamess (2005) afirmam que teoricamente altas concentrações de hormônios circulantes aumentariam a interação desses com seus receptores. E como salientou Schoenfeld (2013) tal fato pode ter importância na hipertrofia muscular no período pós-treino, quando os músculos estariam preparados para o anabolismo. Contudo, pouco se sabe sobre os mecanismos moleculares que sustentam as adaptações provocadas pelo treinamento com pesos (Nader et al., 2014). Uma hipótese é que após cada sessão de exercício, ocorra uma resposta transcricional aguda que será de magnitude maior após sucessivas sessões de treinamento (Bickel et al., 2005). Ainda segundo Nader et al. (2014) uma melhor compreensão de expressão gênica direcionada dentro de processos biológicos específicos melhorará a interpretação da expressão gênica dinâmica durante a remodelação esquelética induzida pelo treinamento com pesos e a hipertrofia muscular. O presente estudo analisou a expressão do gene do receptor tipo 1 dos IGFs (IGF1r) em jovens submetidos a um protocolo de treinamento com pesos prescrito para hipertrofia muscular por dez semanas e foi observado uma diminuição na expressão do gene IGF-1r e um aumento nas concentrações de IGF-I ao longo do treinamento.

Como mencionado, foi postulado por Eliakin e Nemet (2010) a possibilidade de haver uma cinética bifásica do eixo GH/IGF-I, ou seja, uma fase catabólica que é acompanhada por uma redução nas concentrações desses hormônios e que teria uma duração aproximada de três a cinco semanas e uma segunda fase anabólica que ocorreria a partir de cinco a seis semanas de treinamento. Segundo esses mesmos autores, exatamente como e quando esta troca de fase acontece e se é necessária uma fase catabólica para que ocorra uma segunda fase denominada anabólica ainda é desconhecido.

Em um estudo bastante amplo, Eliakin, Cooper e Nemet (2014) observaram que em uma sessão de treinamento nos esportes Cross-Country, Luta Grego-Romana, Vôlei e Polo Aquático as concentrações de IGF-I sérico não obtiveram um aumento significativo. Segundo os pesquisadores somente estudos feitos em

laboratórios com uma série de pequenos esforços de intensidade supra máxima como o teste de Wingate e uma atividade aeróbia intensa como 10 minutos de ciclo ergômetro na intensidade acima do limiar anaeróbio resultaria em um aumento nas concentrações de IGF-I. De acordo com esses mesmos autores, sessões de treinamento nestes esportes na “vida real” provavelmente não seriam capazes de estimular um aumento nas concentrações de IGF-I.

Em contraposição, Tourinho Filho et al. (2017) ao avaliarem jovens nadadores (16 a 19 anos) durante uma temporada observaram uma significativa redução nas concentrações de IGF-I durante a fase mais intensa de treinamento e um aumento nas concentrações de IGF-I durante a fase de polimento. Fornel et al. (2020) também observaram uma cinética bifásica do eixo GH/IGF-I ao acompanhar jovens jogadores de futebol (± 14 anos) durante uma temporada. Os autores encontraram aumentos nas concentrações de IGF-I durante a fase inicial e intermediária e uma redução no final da temporada.

O presente estudo observou somente um aumento fisiológico nas concentrações de IGF-I, coincidindo com a postulada fase anabólica do exercício. Acredita-se que a identificação deste aumento tenha sido obtida devido a uma adaptação ao protocolo de exercícios. Convém destacar que o protocolo de treinamento elaborado seguiu as recomendações do American College of Sports Medicine (2009) para elaboração de treinos visando à hipertrofia muscular, assim simulando um protocolo de treinamento “vida real” prescrito por profissionais em educação física nas salas de treinamento com pesos em academias de ginástica. Neste sentido Schroeder et al. (2013) defende o ponto de vista que estudos com protocolos de treinamento com pesos que desencadeia adaptações sem valor clínico ou à profissionais na área de condicionamento físico limita o seu significado, aplicabilidade e relevância clínicas das observações.

Mediante a uma revisão da literatura foi possível encontrar, porém poucos, estudos com treinamento com pesos em uma população com as mesmas características do presente estudo. McCall et al. (1999) estudaram respostas endócrinas agudas e crônicas em jovens (18 a 25 anos) com experiência com treinamento com pesos e acompanhados por 12 semanas. Segundo os autores não foram encontradas diferenças nas concentrações de GH e IGF-I nas 12 semanas de

treinamento. Já Mangine et al. (2015) acompanhou por 10 semanas jovens masculinos treinados (± 24 anos) que foram submetidos a dois protocolos de treinamento com pesos, um grupo executou um protocolo com intensidade elevada e baixo volume (quatro séries de 3-5 repetições com 3 minutos de intervalo) e o outro com volume elevado e intensidade moderada (quatro séries de 10-12 repetições com 1 minuto de intervalo). As concentrações de testosterona total, hGH e IGF-I aumentaram na terceira semana em ambos os grupos, entretanto, não demonstraram alteração na décima semana em relação aos valores no início do estudo. No presente estudo foi observado um aumento crônico nas concentrações de IGF-I, aumentos agudos nas concentrações de hGH e uma diminuição nas concentrações de testosterona apenas no período de recuperação pós treinamento.

Por sua vez, Wilborn et al. (2009) observaram em seu estudo com jovens (± 21 anos) que foram submetidos a dois protocolos de treinamento com pesos, sendo um com intensidade elevada (4 séries de 10 repetições) e o outro com intensidade baixa (4 séries de 18-20 repetições) que a expressão de IGF-1r aumentou após os dois protocolos de exercícios, e assim permanecendo por até 2 horas após o treinamento. Mais adiante Gonzalez et al. (2015) comparou o efeito de dois protocolos de treinamento com pesos, um com volume elevado contra outro com intensidade elevada. Seus voluntários apresentavam uma média de idade e experiência com treinamento com pesos de 24 e 6 anos respectivamente. Os autores observaram uma maior fosforilação do IGF-1r no protocolo de treinamento com volume elevado, perdurando em até 1 hora após término do treinamento. Estudando o efeito da crioterapia via imersão em água fria na recuperação pós treinamento com pesos, Fragala et al. (2015) observou um aumento na expressão de IGF-1r após as sessões de treinamento em seus voluntários (± 23 anos) que foram submetidos a 3 dias de um protocolo de treinamento com intensidade elevada (4 séries de 10 repetições no exercício agachamento livre). Ao contrário dos estudos citados, no presente estudo os voluntários foram submetidos a um protocolo de exercícios com volume elevado por 10 semanas, onde foi observado uma diminuição na expressão de IGF-1r e aumentos nas concentrações de IGF-I e GH.

Investigando respostas endócrinas agudas em jovens fisicamente ativos (± 25 anos), Walker et al. (2015) acompanhou seus voluntários por 20 semanas de

treinamento com pesos. Os treinos foram ministrados duas vezes na semana, sendo 10 semanas executando 2-3 séries com 12-14 repetições e 10 semanas executando 3-5 séries com 8-10 repetições e 1-2 min de intervalo. Foi observado uma elevação aguda nas concentrações de testosterona total e hGH imediatamente após os exercícios e assim permanecendo por 15 minutos após o término do treinamento. Estudos posteriores também realizados por Walker et al. (2019), 18 voluntários treinados (± 21 anos) foram acompanhados por 10 semanas. Estes executaram 3 séries de 10 repetições no aparelho leg press e 3 séries de 10 repetições na extensora unilateral do joelho com intervalo de 2 e 1 min entre séries respectivamente, sendo observado aumentos agudos nas concentrações de testosterona total após a sessão de treinamento.

Recentemente Miranda et al. (2020) pesquisaram respostas endócrinas agudas em 12 voluntários treinados (± 25 anos) após a execução de uma sessão de treinamento com pesos. Os voluntários foram submetidos a um protocolo tradicional e a um protocolo com exercícios bi-set (agonista e antagonista) de treinamento. O protocolo era formado pelos exercícios supino reto e remada sentado, sendo 3 séries de 10 repetições com 2 minutos de intervalo. Os autores verificaram uma elevação aguda nas concentrações de testosterona total após o exercício no protocolo tradicional. O mesmo ocorrendo com as concentrações de GH, com aumentos também sendo observados 15 e 30 min pós treinamento. No presente estudo foi observado que o protocolo de exercícios com pesos prescrito com volume elevado (3 séries de 8-10 repetições) executado cinco dias por semana aumentou cronicamente as concentrações de IGF-I e agudamente as de GH ao longo das 10 semanas e ao contrário dos estudo citados, provocou uma diminuição nas concentrações de testosterona apenas na 5ª semana de treinamento. A maior carga semanal no presente desenho experimental pode ter contribuído para as diferenças observada.

Ainda a esse respeito, autores como Kraemer e Ratamess (2005) afirmam que uma resposta aguda do IGF-I no treinamento com pesos ainda não está clara. Rubin et al. (2005) e Gonzalez et al. (2015) observaram uma elevação aguda nas concentrações de IGF-I após uma sessão aguda de treinamento com pesos. Assim como no trabalho do Kraemer et al. (1998), este estudo não encontrou alterações agudas nas concentrações de IGF-I após uma sessão de treinamento com pesos.

A recuperação pode ser definida como um retorno à homeostase após uma perturbação transitória. Sabe-se que o exercício é um estímulo primário que interrompe a homeostase. O treinamento com pesos gera um estímulo que resulta em lesões por fadiga que pode persistir por várias horas ou dias. Danos no músculo esquelético resultante dessa modalidade de treinamento físico produzi rupturas estruturais nos elementos contráteis dentro das fibras musculares ativadas. Os resultados de tais eventos pode ocasionar dor muscular ou comprometimento do desempenho físico por vários dias (Kraemer; Ratamess; Nindl, 2017). Estes mesmos autores acrescentam ainda que a remodelação muscular envolve uma resposta inflamatória, degradação de proteínas danificadas, hormônios, interações como fatores de crescimento e citocinas e a síntese de novas proteínas. Assim, a recuperação ao treinamento com pesos requer uma resposta integrada de vários fatores do sistema fisiológico. A esse respeito, os referidos autores acrescentam ainda que os hormônios ajudam a preparar o corpo para o treinamento com pesos e a mediar a recuperação e adaptações de longo prazo, assim aprimorando o desempenho. E que respostas hormonais agudas durante uma sessão de treinamento, interações com receptores e proteínas de ligação, conteúdo do receptor e os padrões secretores observados durante dias subsequentes de treinamento são críticos para mediar processos de recuperação.

Neste enfoque Hoffman et al. (2009) assinala que a recuperação do treinamento com pesos envolve vários mecanismos que reabastecem os substratos metabólicos, removem resíduos e ácidos-tampão, repara tecidos danificados e restaura a função neuromuscular. E vários desses mecanismos, em parte, são mediados pela testosterona. Deste modo as concentrações de testosterona em repouso têm sido usadas para monitorar a recuperação e as subsequentes adaptações a essa modalidade de treinamento.

Alguns estudos não encontraram alterações nas concentrações de testosterona no período de recuperação de 24h (Heavens et al., 2014), 24h e 48h após uma sessão de treinamento com pesos (Ahtiainen et al., 2011a) ou meses de treinamento com pesos (Ahtiainen et al., 2011b). O presente estudo observou alterações nas concentrações de testosterona total apenas durante o período de recuperação. No segundo momento (fase intermediária, 5º semana) foi observado

uma diminuição nas concentrações de Testosterona 24h após o início da sessão de treinamento.

Pouco se sabe sobre como o estresse do exercício altera a função e a liberação de GH no sangue durante a recuperação (Kraemer; Ratamess; Nindl, 2017). Alguns estudos observaram um aumento agudo nas concentrações de GH pós treinamento com pesos com retorno gradual aos valores iniciais após alguns minutos (Kraemer et al., 1990; Kraemer et al., 1993). Em um estudo recente, Wilk et al. (2018) investigou o efeito da suplementação de carboidratos e proteínas antes do treinamento mais a suplementação de caseína após o treinamento com pesos nas concentrações de hGH, IGF-I, insulina e atividade da creatina quinase sérica (CK). Os voluntários (12 indivíduos treinados do sexo masculino com idade de cerca de 25 anos) executaram um protocolo de treinamento composto de 3 séries com 12 repetições no exercício agachamento livre com 3 minutos de descanso. Foi observado aumentos nas concentrações de hGH após a execução do exercício e 24h após o treinamento. O presente estudo observou uma alteração nas concentrações de hGH durante o período de recuperação. No terceiro momento (fase final, 10ª semana) foi observado uma diminuição nas concentrações de GH 24h após o término da sessão de treinamento.

A influência do IGF-I na mediação de alguns dos aspectos benéficos do exercício, particularmente no que diz respeito aos mecanismos de recuperação pós-exercício e remodelação do tecido muscular, tem sido uma área de intenso interesse (Nindl; Pierce, 2010; Stewart; Pell, 2010). A resposta e o papel do IGF-I nos mecanismos de recuperação pós-exercício são conflitantes, com relatos na literatura que o IGF-I aumenta (Gregory et al., 2013; Wilk et al., 2018), diminui (Nindl et al., 2004; Nindl; Pierce, 2010) e não se altera (Kraemer et al., 1995). Acrescenta ainda Fragala et al. (2015) que o IGF-I comunica com o sistema imune para facilitar a recuperação via receptores e que o treinamento com pesos aumento a expressão de IGF-1r, assim sugerindo que o IGF-I atue nos estágios iniciais da recuperação muscular. Em seu trabalho foi observado um aumento na expressão do gene IGF-1r após a sessão de treinamento, permanecendo elevado por até 30 minutos após o treinamento. O presente estudo não observou alterações nas concentrações de IGF-I e na expressão de IGF-1r durante a recuperação após as sessões de treinamento.

Nas opiniões de pesquisadores como Kraemer, Ratamess e Nindl (2017) para uma melhor compreensão do papel que o IGF-I desempenha mediando a recuperação, é necessário considerar o espectro da complexidade que regulamenta o IGF-I e não depende apenas da circulação do próprio IGF-I. Neste particular, Nindl e Pierce (2010) acrescentam que são necessárias mais pesquisas para entender completamente a função que o IGF-I desempenha na mediação da recuperação após o exercício.

A biodisponibilidade de IGF-I ao IGF-1r muscular é controlado pelas proteínas de ligação do IGF (Toigo; Boutellier, 2006). Assim, as adaptações da proteína de ligação IGFBP-3 ao treinamento com pesos foram mensuradas por causa de seu potencial ação sobre o IGF-I. Acrescenta ainda Kraemer e Ratamess (2005) que pouco se sabe sobre a cinética da IGFBP-3 em protocolos crônicos em treinamento com pesos. No estudo realizado por Borst et al. (2001), foi observado uma redução de 20% nas concentrações da IGFBP-3 entre a 13^a e 25^a semana de treinamento com pesos. Diferentemente do presente estudo, onde a IGFBP-3 não foi sensível aos efeitos crônicos do treinamento. A IGFBP-3 demonstrou uma cinética independente e insensível ao longo das 10 semanas de treinamento.

Quanto a cinética da IGFBP-3 em protocolos agudos de treinamento com pesos, Kraemer et al. (2003) e Nindl et al. (2001) relatam que as concentrações de IGFBP-3 podem aumentar após uma sessão de treinamento com pesos. Em seu trabalho, Kraemer et al. (2003) observaram aumentos na concentração da IGFBP-3 em jovens adultos (± 23 anos) suplementados com L Carnitina L-Tartrate após uma sessão de treinamento com pesos. Já Nindl et al. (2001) observaram que as concentrações da IGFBP-3 aumentaram após um protocolo agudo de treinamento com pesos em jovens adultos (± 21 anos). O presente estudo não observou alterações agudas na cinética da IGFBP-3.

Apesar de não ter sido observada alterações na composição corporal, não é possível desconsiderar uma ação exercida pelas alterações hormonais. Pois, elevações em hormônios anabólicos, como a testosterona, GH e IGF-I, podem ocasionar crescimento muscular e ganho de força (Kraemer; Ratamess, 2005; American College of Sports Medicine, 2009). Segundo Gomes et al. (2019) uma quantidade reduzida de crescimento muscular após o treinamento com pesos é

observada em indivíduos treinados. Acrescenta ainda Grgic et al. (2018) que como a “janela de adaptação” diminui durante o treinamento com pesos a longo prazo, são necessárias mais recomendações científicas para abordar adequadamente a elaboração de um programa de treinamento voltado a populações treinadas que buscam aumento de força e hipertrofia muscular. Consequentemente West e Phillips (2010) afirmam que o papel dos hormônios na regulação da massa muscular e as implicações biológicas das alterações hormonais pós-exercício ainda precisam ser explicadas.

O protocolo treinamento com pesos prescrito para hipertrofia muscular não suprimiu o eixo GH-IGF-I, mas promoveu alterações na expressão do gene IGF-1r e na cinética do IGF-I compatíveis com um aumento de bioatividade dos IGFs. A redução na expressão do IGF1r refletiria uma maior ação do IGF-I, por aumento das concentrações séricas ou alterações de biodisponibilidade. Essas alterações poderiam ser induzidas tanto pelo aumento agudo do GH a cada ciclo de treinamento quanto pelo quadro metabólico desencadeado pelos exercícios. Contudo, a IGFBP-3 demonstrou uma cinética independente e insensível ao longo das 10 semanas de treinamento.

Abuzzahab MJ, et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med (Boston)*. 2003 Dec;349(23):2211-22.

Abbott AM, et al. Insulin-like growth factor I receptor gene structure. *J Biol Chem*. 1992 May;267(15):10759-10763.

Adams, GR. Invited Review: Autocrine/paracrine IGF-I and skeletal muscle adaptation. *Journal of Applied Physiology*. 2002 Sep;93(3):1159-67.

Ahtiainen JP, et al. Recovery after heavy resistance exercise and skeletal muscle androgen receptor and insulin-like growth factor-I isoform expression in strength trained men. *J Strength Cond Res*. 2011a Mar;25(3):767-77.

Ahtiainen JP, et al. Heavy resistance exercise training and skeletal muscle androgen receptor expression in younger and older men. *Steroids*. 2011b Jan;76(1-2):183-92.

Ahtiainen JP, et al. Muscle hypertrophy, hormonal adaptations and strength development during strength training in strength-trained and untrained men. *Eur J Appl Physiol*. 2003 Aug;89(6):555-63.

Ahtiainen JP, et al. Acute hormonal and neuromuscular responses and recovery to forced vs maximum repetitions multiple resistance exercises. *Int J Sports Med*. 2003;24 (6):410–418.

Ahtiainen JP et al. Effects of Resistance Training on Testosterone Metabolism in Younger and Older Men. *Exp Gerontol*. 2015 Sep; 69:148-58.

American College of Sports Medicine. Progression Models in Resistance Training for Healthy Adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009 Mar;41(3):687-708. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181915670.

American College of Sports Medicine. Position stand: the recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc*. 1998 Jun;30(6):975-91. doi: 10.1097/00005768-199806000-00032.

Arany, E, et al. Differential cellular synthesis of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) and IGFBP-3 within human liver. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Dec;79(6):1871-6.

Barroso R, Roschel H, Gil S, Tricoli V. Número de repetições e intensidade relativa em membros superiores e inferiores: implicações para o treinamento. *R. bras. Ci. e Mov.* 2011;19(1):66-71.

Baxter RC, Martin JL, Beniac VA. High molecular weight insulin-like growth factor binding protein complex: purification and protein properties of the acid-labile subunit from human serum. *J Biol Chem.* 1989 Jul 15;264(20):11843-8.

Baxter-Jones ADG, Sherar LB. Growth and maturation. In Armstrong N, editor. *Paediatric Exercise Physiology. Advances in Sport and Exercise Science series.* 1st ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. Chapter 1; p. 1-26.

Behnke AR, Wilmore JH. *Field Methods.* New Jersey, Prentice Hall, 1974.

Bickel CS, et al. Time course of molecular responses of human skeletal muscle to acute bouts of resistance exercise. *J Appl Physiol.* 2005 Feb;98(2):482-8.

Bodine SC. mTOR Signaling and The Molecular Adaptation to Resistance Exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2006 Nov;38(11):1950-7.

Borst SE, et al. Effects of resistance training on insulin-like growth factor-I and IGF binding proteins. *Med Sci Sports Exerc.* 2001 Apr;33(4):648-53.

Cadoux-Hudson TA, Few JD, Imms FJ. The Effect of Exercise on the Production and Clearance of Testosterone in Well Trained Young Men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1985;54(3):321-5.

Chin E, et al. Cellular localization and regulation of gene expression for components of the insulin-like growth factor ternary binding protein complex. *Endocrinology.* 1994 Jun;134(6):2498-504.

Cooper DM. Evidence for and mechanisms of exercise modulation of growth. *Med Sci Sports Exerc.* 1994 Jun;26(6):733-40.

Collett-Solberg PF, Cohen P. The role of the insulin-like growth factor binding proteins and the IGFBP proteases in modulating IGF action. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996 Sep;25(3):591-614.

Crewther B, et al. Possible stimuli for strength and power adaptation: Acute hormonal responses. *Sports Med.* 2006;36(3):215-38.

Crowley MA, Matt KS. Hormonal regulation of skeletal muscle hypertrophy in rats: the testosterone to cortisol ratio. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1996;73(1–2):66–72.

Custodio RJ, et al. Impacto f hypoxia on IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, ALS and IGFBP-I regulation and on IGF-IR gene expression in children. *Growth Horm IGF Res.* 2012 Oct;22(5):186-91.

De Paula MTAS. Estudo da expressão do IGF1R mRNA em meninas com puberdade precoce central antes e durante o tratamento com análogos do GnRH. [Doutorado]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2015.

Denley A, et al. Molecular interactions of the IGF system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005 Aug-Oct;16(4-5):421-39. doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.04.004.

Duan C, Ren H, Gao S. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF receptors, and IGF-binding proteins: Roles in skeletal muscle growth and differentiation. *Gen Comp Endocrinol.* 2010 Jul 1;167(3):344-51.

Eliakim A, et al. Increased physical activity and the growth hormone insulin-like growth factor-I axis in adolescent males. *American Journal of Physiology. Am J Physiol.* 1998 Jul;275(1):R308-14.

Eliakim A, Nemet D. The Endocrine Response to Exercise and Training in Young Athletes. *Pediatr Exerc Sci.* 2013 Nov;25(4):605-15.

Eliakim A, Nemet D. Exercise training, physical fitness and the growth hormone-Insulin-Like growth factor-1 axis and cytokine balance. *Med Sport Sci.* 2010;55:128-140.

Eliakim A, Cooper DM, Nemet D. The GH-IGF-I response to typical Field sports practices in adolescent athletes: a summary. *Pediatr Exerc Sci*. 2014 Nov;26(4):428-33.

Eliakim A, Nemet D, Cooper M. Exercise, training and the GH-IGF-I Axis. In: Kraemer WJ, Rogol AD. *The Endocrine System in Sports and Exercise*. Blackwell Publishing. Chapter 13; 2005; p.165.

Eshet, R et al. Up-regulation of insulin-like growth factor-I (IGF-I) receptor gene expression in patients with reduced serum IGF-I levels. *J Mol Endocrinol*. 1993 Apr;10(2):115-20. doi: 10.1677/jme.0.0100115.

Faigenbaum AD, et al. Youth Resistance Training: Updated Position Statement Paper from the National Strength and Conditioning Association. *J Strength Cond Res*. 2009 Aug;23(5 Suppl): S60-79.

Fragala MS, et al. Leukocyte IGF-I receptor expression during muscle recovery. *Med Sci Sports*. 2015 Jan;47(1):92-9. doi: 10.1249/MSS.0000000000000392.

Faulkner JA. Physiology of swimming and diving. In: Falls, H. *Exercise physiology*. Baltimore: Academy Press; 1968.

Fink J, Schoenfeld BJ, Nakazato K. The role of hormones in muscle hypertrophy. *Phys Sportsmed*. 2018 Feb;46(1):129-134.

Fornel RG, et al. Metabolic biomarkers in young soccer players during a competitive season. *Arch Sports Med*. 2020; 4(2): 209-214. Doi: 10.36959/987/254.

Fleck SJ, Kraemer WJ. *Fundamentos do treinamento de força muscular*. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.

Gomes GK, Franco CM, Nunes PRP, Orsatti FL. High-frequency resistance training is not more effective than low-frequency resistance training in increasing muscle mass and strength in well-trained men. *J Strength Cond Res*. 2019 Jul;33 Suppl 1: S130-S139.

Gonzalez AM, et al. Intramuscular anabolic signaling and endocrine response following high volume and high intensity resistance exercise protocols in trained men. *Physiol Rep.* 2015 Jul;3(7):e12466.

Grandys M, et al. Endurance training-induced changes in the GH-IGF-I axis influence maximal muscle strength in previously untrained men. *Growth Horm IGF Res.* 2017 Feb; 32:41-48.

Gregory SM, et al. Exercise induced insulin-like growth factor I system concentrations after training in women. *Med Sci Sports Exerc.* 2013 Mar;45(3):420-8.

Grgic J, et al. Effect of resistance training frequency on gains in muscular strength: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2018 May;48(5):1207-1220.

Guedes DP. *Composição corporal: princípios técnicas e aplicações.* 2ª ed. Londrina: APEF; 1994.

Guedes DP, Guedes JERP. *Manual prático para avaliação em educação física.* Barueri, SP: Manole; 2006.

Harridge SD, Kryger A, Stensgaard A. Knee extensor strength, activation, and size in very elderly people following strength training. *Muscle Nerve.* 1999 Jul;22(7):831-9.

Häkkinen K. Neuromuscular and hormonal adaptations during strength and power training. A review. *J Sports Med Phys Fitness.* 1989 Mar;29(1):9-26.

Häkkinen K, Pakarinen A. Acute hormonal responses to heavy resistance exercise in men and women at different ages. *Int J Sports Med.* 1995;16(8):507–513.

Hansen S et al. The effect of short-term strength training on human skeletal muscle: the importance of physiologically elevated hormone levels. [Scand J Med Sci Sports.](#) 2001 Dec;11(6):347-54.

Heavens KR et al. The effects of high intensity short rest resistance exercise on muscle damage markers in men and women. *J Strength Cond Res.* 2014 Apr;28(4):1041-9. doi: 10.1097/JSC.0000000000000236.

Hill M, Goldspink G. Expression and splicing of the insulin-like growth factor gene in rodent muscle is associated with muscle satellite (stem) cell activation following local tissue damage. *J Physiol*. 2003 Jun 1;549(Pt 2):409-18.

Hilding A, et al. Glucagon stimulates insulin-like growth factor binding protein-1 secretion in healthy subjects, patients with pituitary insufficiency, and patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Nov;77(5):1142-7.

Hoffman JR, et al. Position stand on androgen and human growth hormone use. *J Strength Cond Res*. 2009 Aug;23(5 Suppl):S1-S59.

Husmann I, et al. Growth factors in skeletal muscle regeneration. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1996 Oct;7(3):249-58.

Isaksson, O.G. Jansson, J.O. Gause. Growth hormone stimulates longitudinal bone growth directly. *Science*. 1982 Jun 11;216(4551):1237-9. doi: 10.1126/science.7079756.

Izquierdo M, et al. Differential effects of strength training leading to failure versus not to failure on hormonal responses, strength and muscle power gains. *J Appl Physiol* (1985). 2006 May;100(5):1647-56.

Jacobs S, et al. Somatomedin-C stimulates the phosphorylation of the beta-subunit of its own receptor. *J Biol Chem*. 1983 Aug 25;258(16):9581-4.

Jain S, et al. Insulin-like growth factor-I resistance. *Endocr Rev*. 1998 Oct;19(5):625-46.

Jones JL, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev*. 1995 Feb;16(1):3-34.

Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res*. 2003 Aug;13(4):113-70.

Kraemer WJ, et al. Hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise protocols. *J Appl Physiol*. 1990;69(4):1442-1450.

Kraemer RR, et al. Growth hormone, IGF-I, and testosterone responses to resistive exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1992 Dec;24(12):1346-52.

Kraemer WJ, et al. Effects of heavy-resistance training on hormonal response patterns in younger vs. older men. *J Appl Physiol* (1985). 1999 Sep;87(3):982-92.

Kraemer WJ, et al. Responses of insulin-like growth factor-I to endogenous increases in growth hormone after heavy-resistance exercise. *J Appl Physiol* (1985). 1995 Oct;79(4):1310-5.

Kraemer WJ, et al. The effects of L- carnitine L-tartrate supplementation on hormonal responses to resistance exercise and recovery. *J Strength Cond Res.* 2003 Aug;17(3):455-62.

Kraemer WJ, et al. Responses of IGF-I to endogenous increases in growth hormone after heavy resistance exercise. *J Appl Physiol* (1985). 1995 Oct;79(4):1310-5.

Kraemer WJ, et al. Changes in hormonal concentrations after different heavy-resistance exercise protocols in women. *J Appl Physiol* (1985). 1993 Aug;75(2):594-604.

Kraemer WJ, et al. Hormonal responses to consecutive days of heavy-resistance exercise with or without nutritional supplementation. *J Appl Physiol* (1985). 1998 Oct;85(4):1544-55. doi: 10.1152/jappl.1998.85.4.1544.

Kraemer WJ, Ratamess NA. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Med.* 2005;35(4):339–361.

Kraemer WJ, Ratamess NA, Nindl BC. Recovery responses of testosterone, growth hormone, and IGF-1 after resistance exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2017 Mar 1;122(3):549-558.

Kargotich S, et al. Influence of exercise-induced plasma volume changes on the interpretation of biochemical data following high-intensity exercise. *Clin J Sport Med.* 1997 Jul;7(3):185-91.

Labarta JI, et al. Familial short stature and intrauterine growth retardation associated with a novel mutation in the IGF-I receptor (IGF1r) gene. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013 Feb;78(2):255-62.

Lampl M. Physical Growth. In: Haith M, Benson J, editors. *Encyclopedia of Infant and Early Childhood Development*. 1 st ed. Elsevier/Academic Press, 2008; p. 532-43.

Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. *Mol Pathol*. 2001 Oct; 54(5): 311–316.

Lee RC, et al. Total-body skeletal muscle mass: development and cross-validation of anthropometric prediction models. *Am J Clin Nutr*. 2000 Sep;72(3):796-803.

LeRoith D, et al. Molecular and Cellular Aspects of the Insulin-Like Growth Factor I Receptor. *Endocr Ver*. 1995 Apr;16(2):143-63.

Lima GM. Impacto na expressão de IGF1r e RANKL e níveis séricos de IGF-1 e IGFBP-3 do tratamento de ácido zoledrônico comparado com pamidronato em crianças com Osteogênese Imperfeita. Tese (Doutorado em ciências) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Martinelli Jr CE, Custódio RJ, Oliveira MHA. Fisiologia do Eixo GH-Sistema IGF. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008 Jul;52(5): 717-725.

Mangine GT, et al. The effect of training volume and intensity on improvements in muscular strength and size in resistance-trained men. *Physiol Rep*. 2015 Aug;3(8):e12472.

McCall GE. et al. Acute and Chronical Hormonal responses to resistance training designed to promote muscle hypertrophy. *Can J Appl Physiol*. 1999 Feb;24(1):96-107.

Megyesi K, et al. The NSILA-s receptor in liver plasma membranes. Characterization and comparison with the insulin receptor. *J Biol Chem*. 1975 Dec 10;250(23):8990-6.

Milani SSL, Custódio RJ, Martinelli Jr CE. IGF1r gene expression in patients with idiopathic short stature according to GH and IGF-I status. In: 37th meeting of the British

Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes, Reading, United Kingdom. Endocrine-Abstracts 23 (2009) OC1.3-OC1.3.

Miranda et al. Acute Hormone responses subsequent to agonist-antagonist paired set vs traditional straight set resistance training. *J Strength Cond Res.* 2020 Jun;34(6):1591-1599. doi: 10.1519/JSC.0000000000002633.

Mitchell CJ, et al. Muscular and systemic correlates of resistance training-induced muscle hypertrophy. *PLoS One.* 2013 Oct 9;8(10):e78636.

Molina PE. *Fisiologia endócrina.* 4ª ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda. 2014. Adeno-hipofise; p.66.

Nader GA, et al. Resistance exercise training modulates acute gene expression during human skeletal muscle hypertrophy. *J Appl Physiol (1985).* 2014 Mar 15;116(6):693-702.

Nakae J, Kido Y, Accili D. Distinct and Overlapping Functions of Insulin and IGF-I Receptors. *Endocr Rev.* 2001 Dec;22(6):818-35.

Nindl BC, et al. Overnight responses of the circulating IGF-I system after acute, heavy-resistance exercise. *J Appl Physiol (1985).* 2001 Apr;90(4):1319-26.

Nindl BC, et al. IGF-I system responses during 12 weeks of resistance training in end-stage renal disease patients. *Growth Horm IGF Res.* 2004 Jun;14(3):245-50.

Nindl BC, Pierce JR. Insulin-like growth factor I as a biomarker of health, fitness, and training status. *Med Sci Sports Exerc.* 2010 Jan;42(1):39-49.

Naughton G. et al. Physiological Issues Surrounding the Performance of Adolescent Athletes. *Sports Med.* 2000 Nov;30(5):309-25.

Okubo Y, et al. Cell proliferation activities on skin fibroblasts from a short child with absence of one copy of the type 1 insulin-like growth factor receptor (IGF1r) gene and a tall child with three copies of the IGF1r gene. *J Clin Endocrinol Metab,* 2003 Dec;88(12):5981-8. doi: 10.1210/jc.2002-021080.

Philippou A, et al. The role of the insulin-like growth factor 1 (IGF-I) in skeletal muscle physiology. *In Vivo*. Jan-Feb 2007;21(1):45-54.

Poehlman ET, Copeland KC. Influence of physical activity on insulin like growth factor-I in healthy younger and older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 Dec;71(6):1468-73.

Rarick KR, et al. Energy flux, more than energy balance, protein intake, or fitness level, influences insulin-like growth factor I system responses during 7 days of increased physical activity. *J Appl Physiol* (1985). 2007 Nov;103(5):1613-21.

Ricco RC, et al. IGF-1R mRNA expression is increased in obese children. *Growth Horm IGF Res*. 2018 Apr;39:1-5. Doi: 10.106/j.ghir.2017.11.001.

Rosendal L, et al. Physical capacity influences the response of insulin-like growth factor and its binding proteins to training. *J Appl Physiol* (1985). 2002 Nov;93(5):1669-75.

Rubin MR, et al. High affinity growth hormone binding protein and acute heavy resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2005 Mar;37(3):395-403.doi: 10.1249/01.mss.0000155402.93987.c0.

Salgueiro RB, et al. Lactate activates the somatotrophic axis in rats. *Growth Horm IGF Res*. 2014 Dec;24(6):268-70.

Sambrook J, Russell DW. *Molecular Cloning. A Laboratory Manual*. 3^a ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2001. 2 vol.

Sarti de Paula MTA. Estudo da expressão do IGF1r mRNA em meninas com puberdade precoce central antes e durante o tratamento com análogo do GnRH. Tese (Doutorado em ciências) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

Schoenfeld BJ. Potential mechanisms for a role of metabolic stress in hypertrophic adaptations to resistance training. *Sports Med*. 2013 Mar;43(3):179-94.

Schroeder ET, et al. Are Acute Post-Resistance Exercise Increases in Testosterone, Growth Hormone, and IGF-1 Necessary to Stimulate Skeletal Muscle Anabolism and Hypertrophy? *Med Sci Sports Exerc.* 2013 Nov;45(11):2044-51.

Sjostrom M, et al. Evidence of fibre hyperplasia in human skeletal muscles from healthy young men? A left-right comparison of the fibre number in whole anterior tibialis muscles. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1991;62(5):301-4.

Suga T, et al. Intramuscular metabolism during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction. *J Appl Physiol (1985).* 2009 Apr;106(4):1119-24.

Stewart CE, Pell JM. Point:Counterpoint: IGF is/is not the major physiological regulator of muscle mass. Point: IGF is the major physiological regulator of muscle mass. *J Appl Physiol (1985).* 2010 Jun;108(6):1820-1.

Tidball JG. Mechanical signal transduction in skeletal muscle growth and adaptation. *J Appl Physiol (1985).* 2005 May;98(5):1900-8.

Tirakitsoontorn P, et al. Fitness, acute exercise, and anabolic and catabolic mediators in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Oct 15;164(8 Pt 1):1432-7.

Toigo, M, Boutellier, U. New fundamental resistance exercise determinants of molecular and cellular muscle adaptations. *Eur J Appl Physiol.* 2006 Aug;97(6):643-63. doi: 10.1007/s00421-006-0238-1.

Tourinho Filho H, et al. Serum IGF-I, IGFBP-3 and ALS concentrations and physical performance in young swimmers during a training season. *Growth Horm IGF Res.* 2017 Feb;32:49-54. doi: 10.1016/j.ghir.2016.12.004.

Ullrich A, et al. Insulin-like growth factor I receptor primary structure: comparison with insulin receptor suggests determinants that define functional specificity. *EMBO J.* 1986 Oct;5(10):2503-12.

Vingren JL et al. Testosterone Physiology in Resistance Exercise and Training: The Up-Stream Regulatory Elements. *Sports Med.* 2010 Dec 1;40(12):1037-53. doi: 10.2165/11536910-000000000-00000.

Zanconato S, et al. Effect of training and growth hormone suppression on insulin-like growth factor I mRNA in young rats. *J Appl Physiol* (1985). 1994 May;76(5):2204-9. doi: 10.1152/jappl.1994.76.5.2204.

Yeh JK, et al. Effect of growth hormone administration and treadmill exercise on serum and skeletal IGF-I in rats. *Am J Physiol*. 1994 Jan;266(1 Pt 1):E129-35. doi: 10.1152/ajpendo.1994.266.1.E129.

Walker S, et al. Effects of Prolonged Hypertrophic Resistance Training on Acute Endocrine Responses in Young and Older Men. *J Aging Phys Act*. 2015 Apr;23(2):230-6. doi: 10.1123/japa.2013-0029.

Walker S, et al. Acute responses of comprehensive gonadosteroids and corticosteroids to resistance exercise before and after 10 weeks of supervised strength training. *Exp Physiol*. 2019 Mar;105(3):438-448. doi: 10.1113/EP087995.

Werner H, et al. The regulation of IGF-I receptor gene expression. *Int J Biochem Cell Biol*. 1995 Oct;27(10):987-94. doi: 10.1016/1357-2725(95)00074-y.

West DWD, Phillips SM. Anabolic Processes in Human Skeletal Muscle: Restoring the Identities of Growth Hormone and Testosterone. *Phys Sportsmed*. 2010 Oct;38(3):97-104. doi: 10.3810/psm.2010.10.1814.

West DWD, et al. Resistance exercise induced increases in putative anabolic hormones do not enhance muscle protein synthesis or intracellular signalling in young men. *J Physiol*. 2009 Nov 1;587(Pt 21):5239-47. doi: 10.1113/jphysiol.2009.177220.

Wilbourn CD, et al. Effects of different intensities of resistance exercise on regulators of myogenesis. *J Strength Cond Res*. 2009 Nov; 23(8):2179–2187. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181bab493.

Wilk M, et al. Endocrine responses following exhaustive strength exercise with and without the use of protein and protein carbohydrate supplements. *Biol Sport*. 2018 Dec;35(4):399-405. doi: 10.5114/biolSport.2018.75754.

Wilkinson SB, et al. Hypertrophy with unilateral resistance exercise occurs without increases in endogenous anabolic hormone concentration. *Eur J Appl Physiol*. 2006 Dec;98(6):546-55. doi: 10.1007/s00421-006-0300-z.

Treino de hipertrofia muscular não suprime o eixo GH/IGF em jovens treinados

Resumo

A regulação do crescimento envolve uma complexa e contínua interação de genes, hormônios, nutrientes e ambiente físico. Objetivo do presente estudo foi analisar, a expressão do gene do receptor tipo 1 dos IGFs (IGF-1r), as concentrações de IGF-I, hGH, testosterona e IGFBP-3 em jovens submetidos a dez semanas de treinamento de hipertrofia muscular. As análises da expressão de IGF-1r, concentrações séricas de IGF-I, hGH, testosterona total e IGFBP-3 foram determinadas na 1^a, 5^a e 10^a semana de treinamento com pesos. A composição corporal avaliada mediante cálculo da massa magra, porcentagem de gordura e do índice de massa corporal foi também realizada na 1^a, 5^a e 10^a. Ao longo das dez semanas de treinamento foi possível observar uma diminuição na expressão relativa do gene IGF-1r ($2^{-\Delta\Delta CT}$), aumentos nas concentrações de IGF-I, hGH e uma diminuição nas concentrações de testosterona total durante o período de recuperação na 5^a semana. As concentrações da IGFBP-3 não se alteraram ao longo do treinamento. O protocolo treinamento com pesos prescrito para hipertrofia muscular não suprimiu o eixo GH-IGF-I, mas promoveu alterações na expressão do gene IGF-1r e na cinética do IGF-I compatíveis com um aumento de bioatividade dos IGFs. A IGFBP-3 demonstrou uma cinética independente ao longo das 10 semanas de treinamento.

Palavras-chave: Crescimento, eixo GH/IGF-I, Treinamento com pesos

Muscle hypertrophy training does not suppress GH/IGF axis components in trained youth

Abstract

Growth regulation involves a complex and continuous interaction of genes, hormones, nutrients and the physical environment. The aim of the present study was to analyze the expression of the IGFs type 1 receptor gene (IGF-1r), the concentrations of IGF-I, hGH, testosterone and IGFBP-3 in young people undergoing ten weeks of muscle hypertrophy training. The analysis of IGF-1r expression, serum IGF-I concentrations, hGH, total testosterone and IGFBP-3 were determined in the 1st, 5th and 10th week of weight training. Body composition assessed by calculating lean mass, fat percentage and body mass index was also performed on the 1st, 5th and 10th. Over the ten weeks of training, it was possible to observe a decrease in the relative expression of the IGF-1r ($2^{-\Delta\Delta CT}$) gene, increases in the concentrations of IGF-I, hGH and a decrease in the total testosterone concentrations during the recovery period. IGFBP-3 concentrations do not change over the course of training. The weight training protocol prescribed for muscle hypertrophy did not suppress the GH-IGF-I axis, but promoted changes in IGF-1r gene expression and IGF-I kinetics compatible with an increase in IGFs bioactivity. IGFBP-3 showed independent kinetics throughout the 10 weeks of training.

Keyword: Growth, GH/IGF-I axis, Resistance Training

1. Introdução

Crescimento é a principal característica que diferencia a criança e o adolescente de um indivíduo adulto [1]. O crescimento físico na infância não apenas estabelece uma trajetória para a estatura final, mas também estabelece a arquitetura biológica na saúde do adulto [2].

A regulação do crescimento envolve uma complexa e contínua interação de genes, hormônios, nutrientes e ambiente físico. A integridade do eixo Hormônio do Crescimento (GH) – Fatores de crescimento insulina-símile (IGFs), composto pelos hormônios GH, IGF-I e IGF-II, proteínas de ligação dos IGFs (IGFBPs 1 a 6) e pelos receptores GHR, IGF-1r, IGF-2r e insR (receptores de insulina), exerce papel essencial no processo de crescimento humano permitindo que o indivíduo atinja seu pleno potencial genético [1,3]. O eixo GH-IGF participa ainda da regulação do metabolismo intermediário, multiplicação e diferenciação celular, além de influenciar o processo de desenvolvimento tecidual [4]. Elevações em hormônios anabólicos, como a testosterona, GH e IGF-I, podem ocasionar crescimento muscular e ganho de força [4,5].

A importância do eixo GH/IGF-I na adaptação ao treinamento físico continua a ser um tópico de grande interesse, devido ao seu papel na proteção de células do miocárdio, homeostase da glicose e hipertrofia muscular esquelética [5]. Contudo, mudanças no eixo GH/IGF-I induzidas pelo exercício e treinamento físico e suas consequências estão longe de serem completamente entendidas [6,7,8]. A segurança do treinamento com pesos para adolescentes em relação ao possível impacto que essa atividade esportiva possa exercer sobre o crescimento e estatura final, assim como as possíveis modificações induzidas nos diferentes componentes do eixo GH-IGF-I, continua sendo tema de debate. Questiona-se por vezes se esse tipo de treinamento deveria ser restrito ao indivíduo adulto.

Desta forma, o objetivo do presente estudo foi analisar o impacto do treinamento com pesos sobre componentes do eixo GH/IGF, particularmente sobre as concentrações séricas de IGF-I, IGFBP-3 e GH e a expressão do gene do IGF-1r e nas concentrações de testosterona em adultos jovens do sexo masculino.

2. Materiais e Métodos

2.1. Indivíduos

Vinte dois jovens masculinos hígidos com idade de 22 ± 2.8 anos; peso corporal de 75 ± 3.3 kg e estatura de 175 ± 3.3 cm foram estudados em uma amostra de conveniência. Como critérios de inclusão os voluntários deveriam ter idade entre 18 a 25 anos, ter uma experiência mínima de seis meses em treinamento com pesos, não apresentar alguma lesão ortopédica, não usar anabolizantes ou suplementos alimentares. Foi adotada uma experiência mínima de seis meses com treinamento com pesos, pois a mensuração da eficácia de um protocolo de treinamento em uma população não treinada é difícil de ser observada, já que indivíduos não treinados respondem favoravelmente a uma infinidade de estímulos de treinamento [9]. Assim as respostas desses voluntários fisicamente ativos representariam melhor as respostas de muitos jovens do sexo masculino que se engajam nessa modalidade de exercício.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, SP. O termo de consentimento livre e esclarecido foi lido e assinado por todos os participantes.

2.2. Design Experimental

Todos participantes foram submetidos a 10 semanas de treinamento com pesos e avaliados na primeira, quinta e décima semanas. Avaliação antropométrica e coleta de sangue para dosagem das concentrações séricas de IGF-I, IGFBP-3, GH e testosterona e análise da expressão do IGF1r foram realizadas em cada um desses momentos (denominados, M₁, M₂ e M₃). As coletas de sangue foram realizadas antes do início da sessão de treino (Pré M₁; Pré M₂; Pré M₃), antecedida por 15min de repouso, 30min após o término da sessão de treino (Pós M₁; Pós M₂; Pós M₃) e no dia seguinte 24 horas após a amostra inicial (24h-M₁; 24h-M₂; 24h-M₃), antes do início da nova sessão de treinamento. No total nove amostras foram obtidas de cada indivíduo. As coletas ocorreram no período da tarde, entre 16h e 18h. As amostras foram armazenadas entre 0-4°C até seu processamento e posteriormente armazenado a -80°C até as análises. As avaliações antropométricas (porcentagem de gordura corporal, massa magra e massa corporal) foram realizadas antes da primeira sessão de treinamento em cada fase, sempre pelo mesmo avaliador.

O protocolo de treinamento com pesos foi ministrado de segunda a sexta feira no período da tarde entre 16h e 18h, com duração de 10 semanas.

2.3. Protocolo de treinamento

O protocolo foi elaborado com base nas recomendações do American College of Sport Medicine [10]. Antes da primeira semana de treinamento, os voluntários fizeram uma semana de nivelamento e familiarização com o protocolo de treinamento no mesmo protocolo de exercícios do experimento, entretanto, executando séries com um número maior de repetições (15-20 repetições). O objetivo da familiarização era instruir a técnica adequada de execução de cada exercício, familiarizar os participantes com todos os exercícios e garantir que os participantes iniciassem o estudo com uma base de treinamento comparável. A intensidade foi determinada por zona de repetições máximas (10 a 12 repetições máximas). Os participantes foram orientados a utilizar uma carga que possibilitasse a realização de, no mínimo 10 e no máximo 12 repetições. E quando estes conseguissem realizar um número maior que 12 repetições para determinada resistência, a carga era aumentada, assim não mais do que 12 repetições pudessem ser realizadas [10,11,12].

O protocolo de treinamento foi dividido em três treinos A, B e C. O treino A foi composto pelos exercícios supino reto livre, supino inclinado livre, cross-over, desenvolvimento com halteres, elevação lateral com halteres, encolhimento de ombro com halteres, tríceps pulley e tríceps corda. Treino B sendo composto pelos exercícios puxador nas costas, remada sentada, puxados articulado com pegada supinada, crucifixo invertido com halteres, rosca direta na barra, rosca scott e rosca martelo. E treino C composto por agachamento livre, leg press 45°, cadeira extensora, mesa flexora, cadeira flexora, cadeira adutora, panturrilha sentado e abdominal. Os voluntários executaram 3 séries de 10-12 repetições em cada exercício com intervalo de descanso de 60-90 segundos. A frequência de treinos semanal foi de 5 dias. Todos os participantes realizaram os três treinos, ou seja, no primeiro dia os voluntários fizeram o treino A, no segundo dia fizeram o treino B e no terceiro dia fizeram o treino C. E voltando ao treino A no quarto dia e assim sucessivamente. Em todos os treinos os voluntários foram acompanhados por um profissional em Educação Física. A frequência às sessões de treinamento foi superior a 80% (40 sessões).

3. Dieta e controle da atividade física

Todos os participantes foram instruídos a manter seus hábitos alimentares normais e não consumir suplementos durante o estudo. Os participantes foram instruídos a abster-se de outras atividades físicas ao longo do protocolo experimental.

3.1. Imunoensaios

As concentrações séricas de IGF-I e IGFBP-3 (Immulite 2000, Siemens, Los Angeles, CA, USA) foram determinadas por ensaios imunocolorimétrico específicos. Para eliminar a variação inter-ensaio, todas as amostras foram analisadas em duplicada por um único técnico. O coeficiente de variação intra-ensaio para IGF-I e IGFBP-3 foram respectivamente 2.4 % e 2.3 %.

As concentrações séricas de hGH (Immulite 2000, Siemens, Los Angeles, CA, USA) foram determinadas utilizando um ensaio de fase sólida revelado pela técnica de quimioluminescência. Para eliminar a variação inter-ensaio, todas as amostras foram analisadas em duplicada por um único técnico. O coeficiente de variação intra-ensaio foi 2.3%.

As concentrações séricas de testosterona total foram determinadas por radioimunoensaio (RIA). Para eliminar a variação inter-ensaio, todas as amostras foram analisadas em duplicada por um único técnico. O coeficiente de variação intra-ensaio foi 9.41%.

3.2. Expressão do mRNA do IGF1r

A avaliação da expressão do IGF-1r foi realizada através da extração do mRNA de linfócitos do sangue periférico após separação pela técnica do TRISOL. O mRNA extraído foi convertido a cDNA pela técnica de transcrição reversa usando o Kit High Capacity da Applied e quantificado por sondas específicas (TaqMan®) pela técnica de PCR em tempo real (PCR quantitativo). A análise do gene IGF-1r foi feita em duplicata pelo aparelho 7500 Real-time PCR System (Applied Biosystems) e como referência endógena foram utilizados os genes da β 2 microglobulina e da β - glucoronidase

(GUS β). Como calibrador foi utilizada amostra obtida de um indivíduo normal com peso e estatura adequados para idade [13,14]. A expressão do gene de IGF-1r foi determinada pelo método $2^{-\Delta\Delta CT}$ [15].

3.3. Medidas antropométricas

As estaturas foram obtidas em um estadiômetro fixado na parede. A massa corporal foi medida por uma balança eletrônica Lucastec – Ple 180. As dobras cutâneas medidas foram tricipital, subescapular, supraílica e abdominal, utilizando um adipômetro Cescorf, seguindo a padronização de Behnke e Wilmore [16]. As estimativas do percentual de gordura foram obtidas de acordo com a equação proposta por Faulkner (1968) [17] [%GORD. = 5.783 + 0.153 (TR + SB + SI + AB)]. Após a predição do percentual de gordura foram utilizadas as fórmulas de Guedes e Guedes [18] [Gordura absoluta = Massa corporal (%gord./ 100); Massa magra = Massa corporal – Gordura absoluta] para a determinação da massa magra.

Para a estimativa de massa muscular corporal foi utilizado a equação proposta por Lee et al. [19] [MM(Kg) = 0.244 x MC + 7.80 x E – 0.098 x Id + 6.6 x S + Ra – 3.3]. Todas as medidas antropométricas foram realizadas pelo mesmo investigador.

3.4. Tratamento estatístico

Modelos Bayesianos de regressão linear, com inclusão de um efeito aleatório para contemplar a dependência das medidas de um mesmo indivíduo ao longo do tempo foram ajustados após a descrição das variáveis de acordo com tempo em semanas (Pré M₁ vs. Pré M₂; Pré M₁ vs. Pré M₃; Pré M₂ vs. Pré M₃; Pós M₁ vs. Pós M₂; Pós M₁ vs. Pós M₃; Pós M₂ vs. Pós M₃; 24h₁ vs. 24h₂; 24h₁ vs. 24h₃ e 24h₂ vs. 24h₃) e dentro de um mesmo momento (Pré vs. Pós; Pré vs. 24h; Pós vs. 24h em M₁, M₂ e M₃). Assim, foram estimadas as diferenças entre as médias e os intervalos de credibilidade 95% (ICr95%). A interpretação desses intervalos é a de que a probabilidade da verdadeira diferença entre médias (populacional) estar entre o limite inferior (LI) e o superior (LS) é de 95%. Quando o valor zero está fora desses limites podemos inferir uma possível diferença entre os tempos. Foi utilizado o pacote JAGS do software R 3.5.1.

4. Resultados

4.1. Expressão de IGF-1r

A expressão relativa do gene IGF-1r ($2^{-\Delta\Delta CT}$) diminuiu ao longo das dez semanas de treinamento. Foi observada diminuição nas expressões do IGF-1r nos momentos pré M₂ (-0.19; intervalo de credibilidade 95%: -0.32, -0.05) e pré M₃ (-0.15; intervalo de credibilidade 95%: -0.29, -0.01) quando comparada aos valores de IGF-1r pré M₁ (Figura 1). Não foram encontradas diferenças significativas na expressão do IGF1r quando comparados os momentos pré M₂ vs. pré M₃, pós M₁ vs. pós M₂, pós M₂ vs. pós-M₃ ou nas coletas pré e pós dos diferentes momentos.

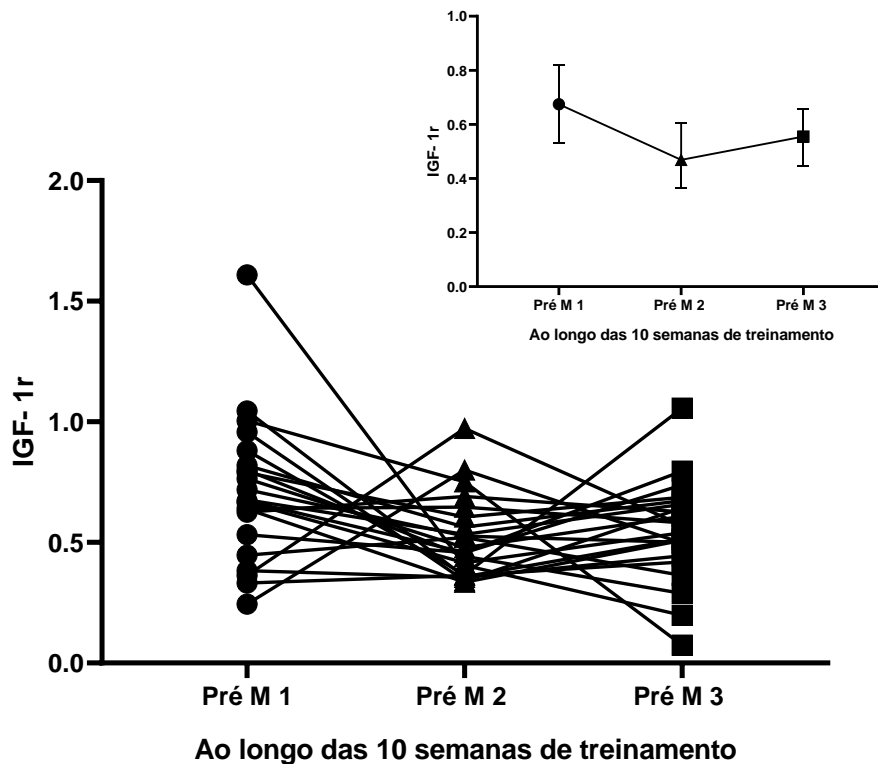


Figura 1 – Expressão de IGF-1r nas coletas Pré-treino do 1º, 2º e 3º momentos dos 22 indivíduos estudados. Valores Individuais em cada momento são mostrados na figura maior. Mean \pm SD dos 22 indivíduos em cada momento estão representadas na figura menor no canto superior direito. Pré M1 vs. Pré M2 ($P < 0.05$). Pré M1 vs. Pré M3 ($P < 0.05$). Não foi observada diferença significativa entre Pré M2 e Pré M3. M₁: primeira coleta de dados; M₂: segunda coleta de dados; M₃: terceira coleta de dados.

4.2. IGF-I

Ao longo das dez semanas de treinamento foi possível observar aumentos nas concentrações de IGF-I. As concentrações de IGF-I pré M₃ e pós M₃ aumentaram quando comparadas às concentrações de IGF-I pré M₁ (23.08; intervalo de credibilidade 95%: 4.6, 41.53) e pós M₁ (14.83; intervalo de credibilidade 95%: 0.85, 29.23), respectivamente (Figura 2). Não foram encontradas diferenças significativas em nenhuma das outras comparações realizadas.

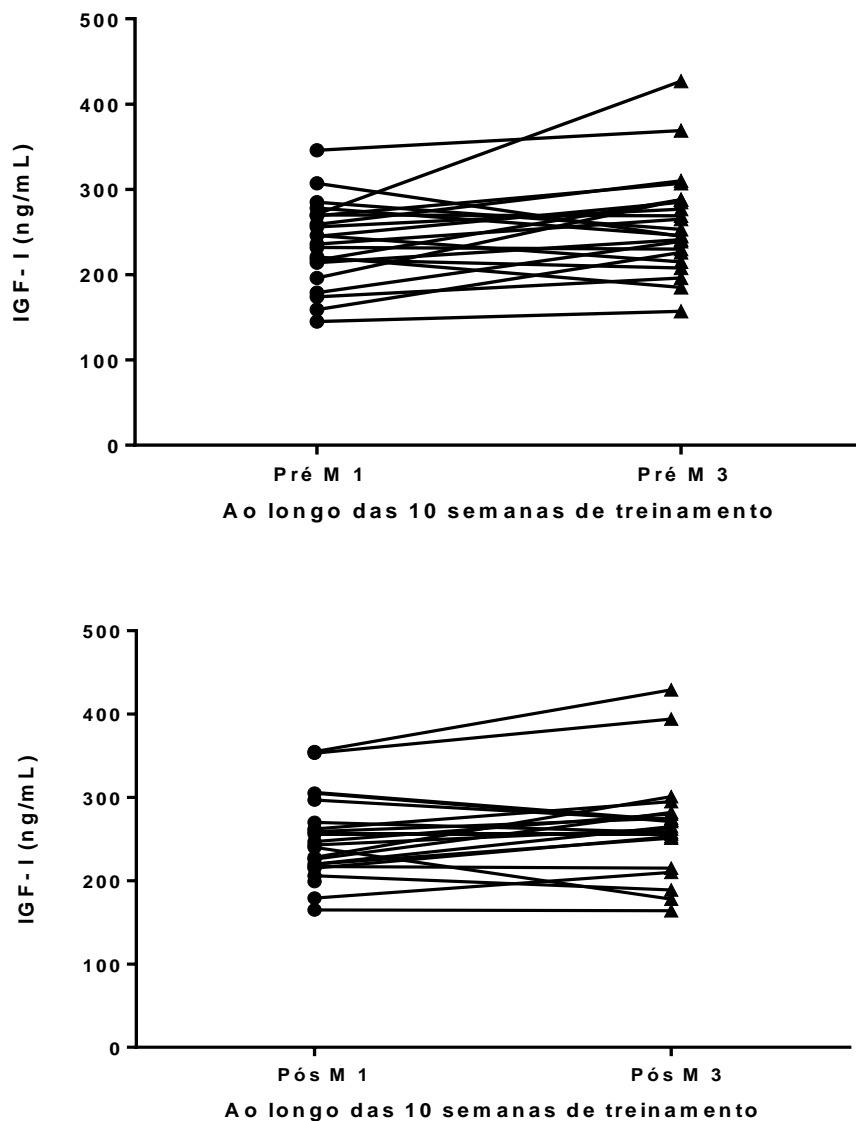


Figura 2 – Concentrações séricas de IGF-I (ng/mL) nas amostras Pré-treino (Painel Superior; $P < 0.05$) e Pós-treino do 1º e 3º momentos (Painel Inferior; $P < 0.05$) dos 22 indivíduos estudados. M₁: primeira coleta de dados; M₂: segunda coleta de dados; M₃: terceira coleta de dados (ICr95%: 4.6, 41.53) e no Pós-treino do 1º e 3º momentos (14.83; ICr95%: 0.85, 29.23).

4.3. IGFBP-3

As variações das concentrações de IGFBP-3 ao longo das 10 semanas de treinamento não atingiram significância estatística.

4.4. hGH

Aumento nas concentrações de GH foram observadas nas amostras Pós-Treino quando comparadas às amostras Pré-Treino tanto em M_1 (2.72; intervalo de credibilidade 95%: 0.82, 4.54) quanto em M_2 (2.16; intervalo de credibilidade 95%: 0.36, 4.01) e M_3 (3,74; intervalo de credibilidade 95%: 1,22, 6,3). Além disso, as concentrações séricas de GH pós 24h também foram menores do que a amostra Pós-Treinamento em M_3 (-3.79; intervalo de credibilidade 95%: -6.33, -1.42) (Figura 3). Não foram encontradas diferenças significativas em nenhuma das outras comparações realizadas.

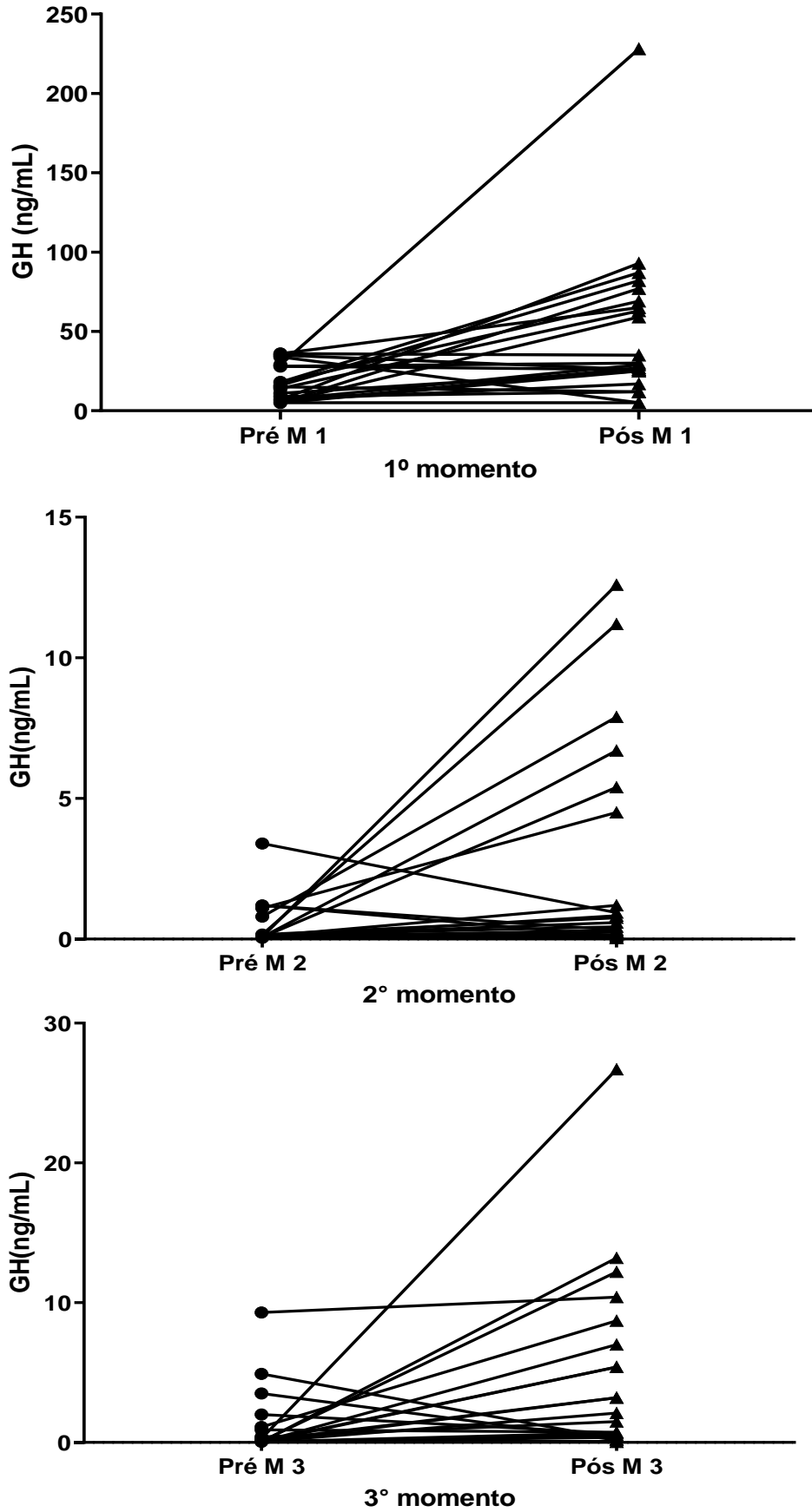


Figura 3 – Concentrações de GH (ng/mL) dos 22 indivíduos estudados no Pré e Pós-treino em M₁ (P<0.05) (Painel Superior); M₂ (P<0.05) (Painel do Meio) e M₃ (P<0.05) (Painel Inferior). M₁: primeira coleta de dados; M₂: segunda coleta de dados; M₃: terceira coleta de dados.

4.5. Testosterona Total

As concentrações séricas de testosterona total apresentaram alterações significativas apenas em M₂. Foi possível observar uma diminuição nas concentrações de testosterona total após 24h (24h-M₂) quando comparada às concentrações de testosterona total pré M₂ (-38.94; intervalo de credibilidade 95%: -69.25, -9.25) e uma diminuição nas concentrações de testosterona total 24h (24h-M₂) quando comparada as concentrações de testosterona total pós M₂ (-59.47; intervalo de credibilidade 95%: -88.61, -30.43). (Figura 4). Não foram encontradas diferenças significativas em nenhuma das outras comparações realizadas.

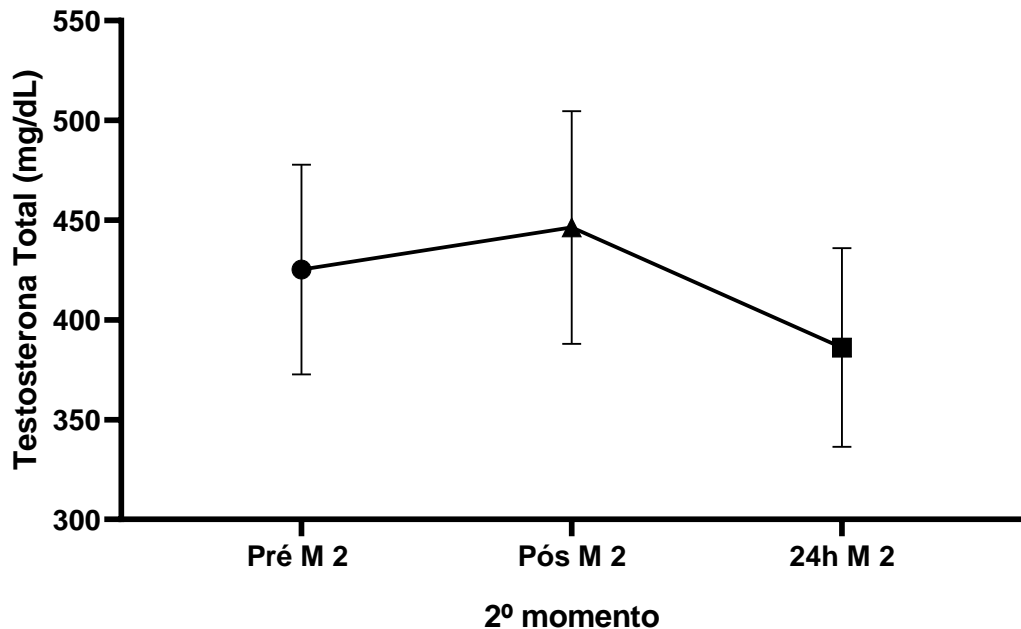


Figura 4 – Média das concentrações séricas de Testosterona Total (mg/dL) nas amostras Pré M₂, Pós M₂ e 24h M₂ horas dos 22 indivíduos estudados. * P<0.05, 24h M₂ vs. Pré M₂ or Pós M₂. M₁: primeira coleta de dados; M₂: segunda coleta de dados; M₃: terceira coleta de dados.

4.6. Antropometria

Redução na porcentagem de gordura foi observada entre M₁ e M₂ (-0.54; intervalo de credibilidade 95%: -1.04, -0.02). Peso corporal, massa magra, massa

muscular e índice de massa corporal não apresentaram alterações em nenhum momento avaliado (Tabela 1).

Tabela 1 – Valores de massa corporal, massa magra, massa muscular, percentual de gordura e índice de massa corporal dos voluntários nos diferentes momentos ao longo das 10 semanas de treinamento. Valores expressos em média e desvio padrão.

VARIÁVEIS	MOMENTOS		
	M ₁	M ₂	M ₃
Massa corporal (kg)	76 ± 10.25	76 ± 9.97	76 ± 9.38
Massa magra (kg)	63 ± 7.56	64 ± 7.15	64 ± 6.51
Estimativa de massa muscular (Kg)	33 ± 2.81	33 ± 2.74	33 ± 2.58
% de gordura	16 ± 3.64*	15 ± 3.05*	15 ± 3.14
IMC	24 ± 2.54	24 ± 2.47	24 ± 2.33

Notas: M₁: primeira coleta de dados; M₂: segunda coleta de dados; M₃: terceira coleta de dados. *

ICr95% para 1º Momento x 2º Momento (-0.54; ICr95%:-1.04, -0.02).

5. Discussão

O presente estudo observou de forma original alterações na expressão de IGF-1r e na cinética de IGF-I ao longo de dez semanas de treinamento com pesos em jovens do sexo masculino compatíveis com aumento de bioatividade do IGF-I. Após dez semanas de treinamento com pesos observou-se uma diminuição na expressão de IGF-1r e aumento nas concentrações IGF-I. Aumentos agudos nas concentrações de GH foram também observados.

Maior expressão de IGF-1r mRNA é descrita em casos de reduzida bioatividade de IGF-I, como hipóxia [13], resistência parcial ao GH/IGF-I [20,21] e em meninas com desaceleração da velocidade de crescimento devido ao tratamento precoce de puberdade central com análogo do GnRH [22], sugerindo a presença de um ciclo ultracurto de feedback dependente da bioatividade do IGF-I. No entanto, uma maior expressão de IGF-1r está frequentemente associada a uma maior proliferação e crescimento de tecidos e em crianças obesas altas [23]. A expressão de um alelo adicional do gene IGF-1r tem sido associada à estatura elevada [24] e mutações inativadoras foram descritas em casos de baixa estatura [25]. Isso sugere uma regulação da curva de expressão de IGF-1r em forma de U, com maior expressão em casos de bioatividade reduzida ou aumentada do sistema IGF e menor expressão em indivíduos eutróficos normais [23,26]. Isso permitiria ao organismo modular a expressão do receptor de forma a compensar a alteração da ação proporcionada pela modificação das concentrações do ligante. No presente estudo o aumento do IGF-I, sem o correspondente aumento na IGFBP-3, poderia ser responsável por aumentar a bioatividade deste hormônio e induzir uma diminuição compensatória da expressão do seu principal receptor. Convém destacar que o estresse metabólico causado pelo exercício gera um acúmulo de metabólitos, principalmente o lactato, piruvato e os íons de hidrogênio [27] que pode aumentar as concentrações de hormônios anabólicos. Esse estresse metabólico poderia assim explicar as elevações das concentrações de GH e IGF-I [28], sendo importante ressaltar a possibilidade do aumento nas concentrações de IGF-I ser também influenciada pelo aumento nas concentrações de GH [29].

Wilborn et al. [30] observaram em voluntários que foram submetidos a uma intervenção aguda usando dois protocolos de treinamento com pesos, um com

intensidade elevada (4 séries de 8-10 repetições) e o outro com intensidade baixa (4 séries de 18-20 repetições) que a expressão de IGF-1r e as concentrações de IGF-I aumentaram duas horas após a realização dos dois protocolos de exercícios. Gonzalez et al. [31] também comparou os efeitos agudo de dois protocolos de treinamento com pesos, um com volume elevado (5 séries de 10-12 repetições) e outro com intensidade elevada (5 séries de 3-5 repetições). Os autores observaram uma maior fosforilação do IGF-1r no protocolo de treinamento com volume elevado, aumentos agudos na concentração de IGF-I e GH após a realização dos dois protocolos e uma diminuição na concentração de testosterona uma e duas horas após o treinamento. Neste enfoque, Fragala et al. [32] observou um aumento na expressão de IGF-1r e nas concentrações de IGF-I em voluntários após 3 dias de um protocolo de treinamento com intensidade elevada (4 séries de 10 repetições). Ao contrário dos estudos citados, no presente estudo os voluntários foram submetidos a um protocolo de exercícios com volume elevado por 10 semanas, onde foi observado uma diminuição na expressão de IGF-1r e aumentos nas concentrações de IGF-I e GH.

Pesquisando respostas endócrinas agudas e crônicas em jovens (18 a 25 anos) com experiência com treinamento com pesos e acompanhados por 12 semanas, McCall et al. [33] não observaram diferenças nas concentrações de IGF-I, GH e testosterona após as 12 semanas nas quais seus voluntários treinaram três vezes por semana com volume elevado (3 séries de 10 repetições). Já Mangine et al. [9] acompanhou por 10 semanas jovens masculinos treinados (± 24 anos) que foram submetidos a dois protocolos de treinamento com pesos, um grupo executou um protocolo com intensidade elevada e baixo volume (quatro séries de 3-5 repetições com 3 minutos de intervalo) e o outro com volume elevado e intensidade moderada (quatro séries de 10-12 repetições com 1 minuto de intervalo). Foi observado que as concentrações de testosterona total, GH e IGF-I aumentaram na terceira semana em ambos os grupos, entretanto, não demonstraram alteração na décima semana em relação aos valores no início do estudo.

Investigando respostas endócrinas agudas em jovens fisicamente ativos (± 25 anos), Walker et al. [34] acompanhou seus voluntários por 20 semanas de treinamento com pesos. Os treinos foram ministrados duas vezes na semana, sendo 10 semanas executando 2-3 séries com 12-14 repetições e 10 semanas executando 3-5 séries com 8-10 repetições e 1-2 min de intervalo. Foi observado uma elevação aguda nas

concentrações de testosterona total e hGH imediatamente após os exercícios e assim permanecendo por 15 minutos após o término do treinamento. Estudos posteriores também realizados por Walker et al. [34], 18 voluntários treinados (± 21 anos) foram acompanhados por 10 semanas. Estes executaram 3 séries de 10 repetições no aparelho leg press e 3 séries de 10 repetições na extensora unilateral do joelho com intervalo de 2 e 1 min entre séries respectivamente, sendo observado aumentos agudos nas concentrações de testosterona total após a sessão de treinamento. Recentemente Miranda et al. [36] pesquisaram respostas endócrinas agudas em 12 voluntários treinados (± 25 anos) após a execução de uma sessão de treinamento com pesos. Os voluntários foram submetidos a um protocolo tradicional (3 séries de 10 repetições) e a um protocolo com exercícios bi-set (agonista e antagonista, 3 séries de 10 repetições) de treinamento. Os autores verificaram uma elevação aguda nas concentrações de testosterona total e hGH após o exercício no protocolo tradicional. No presente estudo foi observado que o protocolo de exercícios com pesos prescrito com volume elevado (3 séries de 8-10 repetições) executado cinco dias por semana aumentou cronicamente as concentrações de IGF-I e agudamente as de GH ao longo das 10 semanas e ao contrário dos estudos citados, provocou uma diminuição nas concentrações de testosterona apenas na 5ª semana de treinamento. A maior carga semanal no presente desenho experimental pode ter contribuído para as diferenças observada.

Foi postulado por Eliakin e Nemet [37] a possibilidade de haver uma cinética bifásica do eixo GH/IGF-I, ou seja, uma fase catabólica que é acompanhada por uma redução nas concentrações desses hormônios e que teria uma duração aproximada de três a cinco semanas e uma segunda fase anabólica que ocorreria a partir de cinco a seis semanas de treinamento. Segundo esses mesmos autores, exatamente como e quando esta troca de fase acontece e se é necessária uma fase catabólica para que ocorra uma segunda fase denominada anabólica ainda é desconhecido [37].

Em função dessas evidências, Tourinho Filho et al. [38] estudaram jovens nadadores (16 a 19 anos) durante uma temporada e observaram uma cinética bifásica do eixo GH/IGF-I. Foi observado uma redução nas concentrações de IGF-I durante a fase mais intensa de treinamento e um aumento nas concentrações de IGF-I durante a fase de polimento. Fornel et al. [39] também observaram uma cinética bifásica do

eixo GH/IGF-I ao acompanhar jovens jogadores de futebol (± 14 anos) durante uma temporada. Os autores encontraram aumentos nas concentrações de IGF-I durante a fase inicial e intermediária e uma redução no final da temporada. O presente estudo observou somente um aumento fisiológico nas contrações de IGF-I, coincidindo com a postulada fase anabólica do exercício. Acredita-se que a identificação deste aumento tenha sido obtida devido a uma adaptação ao protocolo de exercícios.

A biodisponibilidade de IGF-I ao IGF-1r muscular é controlado pelas proteínas de ligação do IGF [40]. Assim, as adaptações da proteína de ligação IGFBP-3 ao treinamento com pesos foram mensuradas por causa de seu potencial ação sobre o IGF-I. Acrescenta ainda Kraemer e Ratamess [12] que pouco se sabe sobre a cinética da IGFBP-3 em protocolos crônicos em treinamento com pesos. No estudo realizado por Borst et al. [41], foi observado uma redução de 20% nas concentrações da IGFBP-3 entre a 13ª e 25ª semana de treinamento com pesos. Diferentemente do presente estudo, a IGFBP-3 não foi sensível aos efeitos do treinamento. A IGFBP-3 demonstrou uma cinética independente e insensível ao longo das 10 semanas de treinamento.

Apesar de não ter sido observada alterações na massa magra e muscular, não é possível desconsiderar uma ação exercida pelas alterações hormonais. Pois, elevações em hormônios anabólicos, como a testosterona, hGH e IGF-I, podem ocasionar crescimento muscular e ganho de força [10,12]. Para Gomes et al. [42] uma quantidade reduzida de crescimento muscular após o treinamento com pesos é observada em indivíduos treinados. Acrescenta ainda Grgic et al. [43] que como a “janela de adaptação” diminui durante o treinamento com pesos a longo prazo, são necessárias mais recomendações científicas para abordar adequadamente a elaboração de um programa de treinamento voltado a populações treinadas que buscam aumento de força e hipertrofia muscular. Conseqüentemente, West e Phillips [44] afirmam que o papel dos hormônios na regulação da massa muscular e as implicações biológicas das alterações hormonais pós-exercício ainda precisam ser explicadas.

Conclusão, o protocolo treinamento com pesos prescrito para hipertrofia muscular não suprimiu o eixo GH-IGF-I, mas promoveu alterações na expressão do gene IGF-1r e na cinética do IGF-I compatíveis com um aumento de bioatividade dos IGFs. A redução na expressão do IGF1r refletiria uma maior ação do IGF-I, por aumento das concentrações séricas ou alterações de biodisponibilidade. Essas

alterações poderiam ser induzidas tanto pelo aumento agudo do GH a cada ciclo de treinamento quanto pelo quadro metabólico desencadeado pelos exercícios.

Referências

- [1] C.E. Martinelli Jr, R.J. Custódio, M.H.A. Oliveira, Fisiologia do Eixo GH-Sistema IGF. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 52 (2008) 717-725.
- [2] M. Lampl, Physical Growth, in: M. Haith, J. Benson (Eds.), *Encyclopedia of Infant and Early Childhood Development*, 1 st ed. Elsevier/Academic Press, 2008, pp. 532-543.
- [3] A.D.G. Baxter-Jones, L.B. Sherar, Growth and maturation, in: N, Armstrong, (Ed.), *Paediatric Exercise Physiology. Advances in Sport and Exercise Science series*, 1st ed. Philadelphia, Elsevier, 2007, Chapter 1, pp. 1-26.
- [4] A. Eliakim, D. Nemet, M. Cooper. Exercise, training and the GH-IGF-I Axis, in: W.J. Kraemer, A.D. Rogol. *The Endocrine System in Sports and Exercise*, Blackwell Publishing, Chapter 13, 2005, pp.165.
- [5] M. Grandys, J. Majerczak. P. Kuczek, K. Stefko, K. Duda, J.A. zoladz, Endurance training-induced changes in the GH-IGF-I axis influence maximal muscle strength in previously untrained men. [Growth Horm IGF Res.](https://doi.org/10.1016/j.ghir.2016.12.003) 32 (2017) 41-48, [https://doi: 10.1016/j.ghir.2016.12.003](https://doi.org/10.1016/j.ghir.2016.12.003).
- [6] B.C. Nindl, J.R. Pierce. Insulin-like growth factor I as a biomarker of health, fitness, and training status, *Med Sci Sports Exerc*, 42 (2010) 39-49.
- [7] J. Fink, B.J. Schoenfeld, K. Nakazato. The role of hormones in muscle hypertrophy, *Phys Sportsmed*, 46 (2018) 129-134.
- [8] J. Frystyk. Exercise and the growth hormone-insulin-like growth factor axis, 42 (2010) Jan; (1):58-66.

- [9] G.T. Mangine, J.R. Hoffman, A.M. Gonzalez, et al. The effect of training volume and intensity on improvements in muscular strength and size in resistance-trained men, *Physiol Rep.* 8 (2015) e12472. <https://doi:10.14814/phy2.12472>.
- [10] American College of Sports Medicine. Progression Models in Resistance Training for Healthy Adults. *Med Sci Sports Exerc*, 41 (2009) 687-708, <https://doi:10.1249/MSS.0b013e3181915670>.
- [11] R. Barroso, H. Roschel, S. Gil, V. Tricoli, Número de repetições e intensidade relativa em membros superiores e inferiores: implicações para o treinamento. *R. bras. Ci. e Mov*, 19 (2011) 66-71.
- [12] W.J. Kraemer, N.A. Ratamess, Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training, *Sports Med.* 35 (2005) 339–361.
- [13] R.J. Custodio, V.I.C. Custodio. C.A. Scrideli et al., Impact of hypoxia on IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, ALS and IGFBP-I regulation and on IGF-IR gene expression in children, *Growth Horm IGF Res*, 22 (2012) 186-91.
- [14] J. Sambrook, D.W. Russell, *Molecular Cloning. A Laboratory Manual*. 3^a ed. New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001. 2 vol.
- [15] K.J. Livak, T.D. Schmittgen, Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods*. 25 (2001) 402-8, <https://doi:10.1006/meth.2001.1262>.
- [16] A.R. Behnke, J.H. Wilmore, *Field Methods*, New Jersey, Prentice Hall, 1974.
- [17] J.A. Faulkner. *Physiology of swimming and diving*, in: H. Falls, *Exercise physiology*, Baltimore, Academy Press, 1968.
- [18] D.P. Guedes, J.E.R.P. Guedes. *Manual prático para avaliação em educação física*. Barueri, SP, Manole, 2006.
- [19] R.C. Lee, Z. Wang, M. Heo, R. Ross, J. Janssen, S.B. Heymsfield, Total-body skeletal muscle mass: development and cross-validation of anthropometric prediction models, *Am J Clin Nutr.* 72 (2000) 796-803, <https://doi:10.1093/ajcn/72.3.796>.

- [20] [R. Eshet](#), [H. Werner](#), [B. Klinger](#), [A. Silbergeld](#), [Z. Laron](#), [D. LeRoith](#), [C. T. Roberts Jr](#), Up-regulation of insulin-like growth factor-I (IGF-I) receptor gene expression in patients with reduced serum IGF-I levels. *J Mol Endocrinol.* 10 (1993) 115-20, [https://doi: 10.1677/jme.0.0100115](https://doi.org/10.1677/jme.0.0100115).
- [21] S. S. L. Milani, R.J. Custódio, C.E. Martinelli Jr. IGF1r gene expression in patients with idiopathic short stature according to GH and IGF-I status, in: 37th meeting of the British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes, Reading, United Kingdom. *Endocrine-Abstracts* 23 (2009) OC1.3-OC1.3.
- [22] M. T. A. Sarti de Paula. Estudo da expressão do IGF1r mRNA em meninas com puberdade precoce central antes e durante o tratamento com análogo do GnRH. Tese (Doutorado em ciências) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.
- [23] R.C. Ricco, R.G. Ricco, M.C. Queluz et al., IGF-1R mRNA expression is increased in obese children. *Growth Horm IGF Res*, 39 (2018) 1-5, [https://doi: 10.106/j.ghir.2017.11.001](https://doi.org/10.106/j.ghir.2017.11.001).
- [24] Y. Okubo, K. Siddle, H. Firth, et al., Cell proliferation activities on skin fibroblasts from a short child with absence of one copy of the type 1 insulin-like growth factor receptor (IGF1r) gene and a tall child with three copies of the IGF1r gene. *J Clin Endocrinol Metab*, 88 (2003) 5981-8, [https://doi: 10.1210/jc.2002-021080](https://doi.org/10.1210/jc.2002-021080).
- [25] J.I. Labarta, E. Barrio, L. Audí et al., Familial short stature and intrauterine growth retardation associated with a novel mutation in the IGF-I receptor (IGF1r) gene. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 78 (2013) 255-62, [https://doi: 10.1093/ajcn/72.3.796](https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.796).
- [26] G.M. Lima. Impacto na expressão de IGF1r e RANKL e níveis séricos de IGF-1 e IGFBP-3 do tratamento de ácido zoledrônico comparado com pamidronato em crianças com Osteogênese Imperfeita. Tese (Doutorado em ciências) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.
- [27] T. Suga, K. Okita, N. Morita et al. Intramuscular metabolism during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction. *J Appl Physiol* (1985), 106 (2009) 1119-24, [https://doi: 10.1152/jappphysiol.90368.2008](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90368.2008).

- [28] [S. Hansen](#) , [T. Kvorning](#), [M. Kjaer](#), [G. Sjøgaard](#), The effect of short-term strength training on human skeletal muscle: the importance of physiologically elevated hormone levels. [Scand J Med Sci Sports](#), 11 (2001) 347-54, [https://doi: 10.1034/j.1600-0838.2001.110606.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0838.2001.110606.x).
- [29] A. Sotiropoulos, M Ohanna, C. Kedzia et al. Growth hormone promotes skeletal muscle cell fusion independent of insulin-like growth factor 1 up-regulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103 (2006) 7315-7320, [https://doi: 10.1073/pnas.0510033103](https://doi.org/10.1073/pnas.0510033103).
- [30] [C. D. Wilborn](#) , [L. W. Taylor](#), [M. Greenwood](#), [R. B. Kreider](#), [D. S. Willoughby](#), Effects of different intensities of resistance exercise on regulators of myogenesis, *J Strength Cond Res*, 23 (2009) 2179-2187, [https://doi: 10.1519/JSC.0b013e3181bab493](https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181bab493).
- [31] [A. M. Gonzalez](#), [J.R. Hoffman](#), [J. R. Townsend](#) et al., Intramuscular anabolic signaling and endocrine response following high volume and high intensity resistance exercise protocols in trained men. *Physiol Rep*, 3 (2015) e12466, [https://doi: 10.14814/phy2.12466](https://doi.org/10.14814/phy2.12466).
- [32] [M. S. Fragala](#) , [A. R. Jajtner](#), [J. R. Townsend](#) et al., Leukocyte IGF-I receptor expression during muscle recovery. *Med Sci Sports*, 47 (2015) 92-9, [https://doi: 10.1249/MSS.0000000000000392](https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000392).
- [33] [G. E. McCall](#) , [W. C. Byrnes](#), [S. J. Fleck](#), [A. Dickinson](#), [W. J. Kraemer](#), Acute and Chronical Hormonal responses to resistance training designed to promote muscle hypertrophy. *Can J Appl Physiol*, 24 (1999) 96-107, [https://doi: 10.1139/h99-009](https://doi.org/10.1139/h99-009).
- [34] [S.Walker](#), [F. Santolamazza](#), [W. Kraemer](#), [K. Häkkinen](#), Effects of Prolonged Hypertrophic Resistance Training on Acute Endocrine Responses in Young and Older Men. *J Aging Phys Act*, 23 (2015) 230-6, [https// doi: 10.1123/japa.2013-0029](https://doi.org/10.1123/japa.2013-0029).
- [35] [S.Walker](#) , [K. Häkkinen](#) , [R. U. Newton](#) et al., Acute responses of comprehensive gonadosteroids and corticosteroids to resistance exercise before and after 10 weeks

of supervised strength training. *Exp Physiol*, 105 (2019) 438-448, [https://doi: 10.1113/EP087995](https://doi.org/10.1113/EP087995).

[36] [H. Miranda](#), [J. A. A. A. Souza](#), [E. Scudese](#) et al., Acute Hormone responses subsequent to agonist-antagonist paired set vs traditional straight set resistance training. *J Strength Cond Res*, 34 (2018) 1591-1599, [https://doi: 10.1519/JSC.0000000000002633](https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002633).

[37] A. Eliakim, D. Nemet. **Exercise training, physical fitness and the growth hormone-Insulin-Like growth factor-1 axis and cytokine balance.** *Med Sport Sci*, 55 (2010) 128-140, [https://doi: 10.1159/000321977](https://doi.org/10.1159/000321977).

[38] [H. Tourinho Filho](#), [M. Pires](#), [E. F. Puggina](#), [M. Papoti](#), [R. Barbieri](#), [C. E. Martinelli Jr](#), Serum IGF-I, IGFBP-3 and ALS concentrations and physical performance in young swimmers during a training season. *Growth Horm IGF Res*, 32 (2017) 49-54, [https://doi: 10.1016/j.ghir.2016.12.004](https://doi.org/10.1016/j.ghir.2016.12.004).

[39] R.G. Fornel, E.B. Kohama, C.E.Martinelli Jr, H. Tourinho Filho, Metabolic biomarkers in young soccer players during a competitive season. *Arch Sports Med*, 4 (2020) 209-214, [https://doi: 10.36959/987/254](https://doi.org/10.36959/987/254).

[40] M. Toigo, U. Boutellier, New fundamental resistance exercise determinants of molecular and cellular muscle adaptations. *Eur J Appl Physiol*, 97 (2006) 643-63, [https://doi: 10.1007/s00421-006-0238-1](https://doi.org/10.1007/s00421-006-0238-1).

[41] [S. E. Borst](#), [D. V. De Hoyos](#), [L. Garzarella](#) et al. Effects of resistance training on insulin-like growth factor-I and IGF binding proteins. *Med Sci Sports Exerc*, 33 (2001) 648-53, [https://doi: 10.1097/00005768-200104000-00021](https://doi.org/10.1097/00005768-200104000-00021).

[42] G.K. Gomes, C.M. Franco, P.R.P. Nunes, F.L. Orsatti. High-frequency resistance training is not more effective than low-frequency resistance training in increasing muscle mass and strength in well-trained men. *J Strength Cond Res*, 33 (2019) Suppl 1: S130-S139, [https://doi: 10.1519/JSC.0000000000002559](https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002559).

[43] [J. Grgic](#), [B.J. Schoenfeld](#), [T. B. Davies](#), [B. Lazinica](#), [J. W. Krieger](#), [Z. Pedisic](#), Effect of resistance training frequency on gains in muscular strength: a

systematic review and meta-analysis. [Sports Med](https://doi.org/10.1007/s40279-018-0872-x), 48 (2018) 1207-1220, [https://doi: 10.1007/s40279-018-0872-x](https://doi.org/10.1007/s40279-018-0872-x).

[44] D.W.D. West, S.M. Phillips. Anabolic Processes in Human Skeletal Muscle: Restoring the Identities of Growth Hormone and Testosterone. *Phys Sportsmed*, 38 (2010) 97-104, [https://doi: 10.3810/psm.2010.10.1814](https://doi.org/10.3810/psm.2010.10.1814).