

Cinara Gonçalves Costa

**ATUAÇÃO E INTERAÇÃO DO HORMÔNIO DO
CRESCIMENTO E DO FATOR DE CRESCIMENTO
SEMELHANTE À INSULINA NO PROCESSO DE
HIPERTROFIA MUSCULAR**

Belo Horizonte
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG
2009

Cinara Gonçalves Costa

**ATUAÇÃO E INTERAÇÃO DO HORMÔNIO DO
CRESCIMENTO E DO FATOR DE CRESCIMENTO
SEMELHANTE À INSULINA NO PROCESSO DE
HIPERTROFIA MUSCULAR**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Treinamento Esportivo da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção de título de Especialista em Treinamento Esportivo - Musculação.

Orientador: Prof. Ms. Fernando Vítor Lima

Co-orientador: Prof. Dr. Mauro Heleno Chagas

Belo Horizonte
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG
2009



**Universidade Federal de Minas Gerais
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional**

Monografia de Especialização intitulada "*Atuação e interação do hormônio do crescimento e do fator de crescimento semelhante à insulina no processo de hipertrofia muscular*", de autoria de Cinara Gonçalves Costa, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof. Dr. Mauro Heleno Chagas

Departamento de Esportes/Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional/UFMG

Prof. Dr. Kátia

Departamento de Esportes/Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional/UFMG

Belo Horizonte, dezembro de 2009

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi descrever como os processos responsáveis pela hipertrofia muscular desencadeados pelo Hormônio do crescimento (GH) e pelo Fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I) atuam e se interagem. O aumento de massa muscular se deve a uma adaptação ao treinamento de força e esse aumento denominado hipertrofia é caracterizado por um maior volume ou área de secção transversa do músculo. Esse aumento da massa muscular pode ocorrer por aumento no número de mionúcleos. Evidências vêm sugerindo que esse aumento de mionúcleos é alcançado através da proliferação e diferenciação das células satélites. Entre os mecanismos responsáveis pela ativação das células satélites se destaca o sistema endócrino. Após um exercício de força ocorre a liberação de alguns hormônios já descritos na literatura como mediadores do mecanismo de hipertrofia muscular, entre eles, o hormônio do crescimento (GH) e os fatores de crescimento semelhante à insulina (IGFs). O GH é responsável pelo crescimento de vários tecidos do organismo. Ele é um potente hormônio anabólico que influencia o aumento da massa muscular. Muitos dos efeitos do GH são mediados pelo IGF-I que é sintetizado pelo fígado através do controle do GH e exerce um efeito de feedback negativo na liberação de GH, porém, especula-se atualmente que além dessa ação mediada pelo IGF-I, o GH possui uma ação direta nos tecidos.

Palavras- chave: Treinamento de força. Musculação. Hormônio do crescimento. Fator de crescimento semelhante à insulina. Células satélites.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Variáveis estruturais do programa de treinamento na musculação.....	11
FIGURA 2	Células satélites.....	14
FIGURA 3	Fatores extrínsecos que modulam a ativação das células satélites.....	15
FIGURA 4	Representação esquemática dos caminhos até adaptação morfológica	16
FIGURA 5	Estágios de evolução da hipótese da somatomedina	20
FIGURA 6	Sistema GH/IGF-I	21
FIGURA 7	Transdução de sinal ativado pelo GH	26
FIGURA 8	Família IGF	28
FIGURA 9	Dependência da concentração de IGF-I nas respostas mitogênicas e miogênicas dos mioblastos	31
FIGURA 10	Caminho da proliferação celular	32
FIGURA 11	Caminho da diferenciação celular	33
FIGURA 12	Transdução de sinal ativada pelo IGF-I	34

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	06
1.1	Objetivo	07
1.2	Justificativa	07
2	MÉTODOS	08
3	REVISÃO DE LITERATURA	09
3.1	Treinamento de força e adaptações no sistema neuromuscular	09
3.2	Carga de treinamento	09
3.3	Hipertrofia muscular	12
3.3.1	Teoria do Domínio mionuclear.....	12
3.3.2	Células Satélites	13
3.3.3	Hipertrofia muscular e função endócrina.....	15
3.4.	Ação dos hormônios	17
3.4.1	Hormônios polipeptídios	17
3.4.2	Hormônios esteróides	18
3.5	Hormônios anabólicos	18
3.5.1	Hormônio do crescimento (GH).....	18
3.5.1.1	Mecanismo celular de ação do GH	23
3.5.2	Fator de crescimento semelhante à insulina (IGF).....	26
3.5.2.1	Mecanismo celular de ação do IGF-1.....	30
4	CONCLUSÃO	35
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
	REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

O treinamento de força pode proporcionar adaptações no sistema neuromuscular induzidas pelas mudanças nos fatores neurais e morfológicos da fibra muscular (MORITANI; DeVRIES, 1979). O desenvolvimento de força e hipertrofia muscular é dependente do tipo de estímulo aplicado, ou seja, de como é configurado os componentes e variáveis da carga de treinamento (CAMPOS *et al.*, 2002; CHAGAS; LIMA, 2008).

A regulação hormonal é um componente importante para hipertrofia muscular e desenvolvimento de força, e tem-se sugerido que alguns hormônios estão correlacionados com o aumento da massa muscular após um treinamento de força (KRAEMER; RATAMESS, 2005). Mudanças no balanço hormonal durante o treinamento têm um importante papel no desempenho de força. O equilíbrio entre a síntese e a degradação protéica pode ser um dos caminhos para explicar o mecanismo de hipertrofia muscular (KRAEMER; RATAMESS, 2005). Estes mecanismos opostos de crescimento e atrofia muscular estão relacionados com a atividade de uma série de marcadores celulares que se interagem com o objetivo de estimular o crescimento celular após o treinamento de força (SARTORELLI; FULCO, 2004).

As células satélites podem ser estimuladas através do exercício de força e contribuem para o crescimento muscular após o nascimento, sendo esse processo mediado por fatores hormonais (HAWKE, 2005). Entre os hormônios responsáveis pela ativação das células satélites e indução do aumento de massa muscular se destacam o Hormônio do crescimento (GH) e o Fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I) (LeROITH *et al.*, 2001).

Portanto, o objetivo deste trabalho é descrever como os processos responsáveis pela hipertrofia muscular desencadeados pelo Hormônio do crescimento (GH) e pelo Fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I) atuam e se interagem.

1.1 Objetivo

O objetivo deste trabalho é descrever através de uma revisão sobre o tema, como os processos responsáveis pela hipertrofia muscular desencadeados pelo Hormônio do crescimento (GH) e pelo Fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I) atuam e se interagem.

1.2 Justificativa

A partir dessa revisão bibliográfica pretende-se ampliar as informações sobre o treinamento de força na musculação e as implicações da estruturação do programa de treinamento no balanço hormonal, especificamente sobre o Hormônio do crescimento e do fator de crescimento semelhante à insulina.

2 MÉTODOS

Este foi um trabalho de revisão bibliográfica. A revisão de literatura utilizada constou de livros texto e artigos em periódicos. O critério para escolha das referências foi:

- Autores com grande número de publicações na área pesquisada;
- Periódicos com classificação na CAPES.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Treinamento de força e adaptações no sistema neuromuscular

O treinamento de força muscular pode proporcionar aumentos na força através de adaptações neurais e morfológicas (MORITANI; DeVRIES, 1979). As adaptações neurais ocorrem em um curto período de treinamento e são atribuídas às mudanças na coordenação inter e intramuscular (MORITANI; DeVRIES, 1979). Essas adaptações ao treinamento de força estão relacionadas com uma maior ativação nervosa, melhoria na eficiência e sincronização do recrutamento das unidades motoras, diminuição dos reflexos inibitórios e inibição dos Órgãos Tendinosos de Golgi (McARDLE *et al.*, 2003; KANDEL *et al.*, 2003). As adaptações morfológicas estão associadas a um treinamento em longo prazo, porém, as mudanças decorrentes desse treinamento são mais estáveis (MORITANI; DeVRIES, 1979). A geração de força por um músculo depende, entre outros fatores, de sua área de secção transversa, sendo que o aumento da secção transversa observado após programas de treinamento é resultado do aumento do volume das fibras musculares (JONES *et al.*, 1987). Esse aumento está relacionado possivelmente com o crescimento ou hipertrofia dos filamentos protéicos que constituem os elementos contráteis e do aumento no número de miofibrilas e não pelo aumento do número de fibras musculares (McCALL *et al.*, 1996). Após um período de treinamento específico é esperado um aumento na área de secção transversal muscular e conseqüentemente um aumento no desenvolvimento de força (McCALL *et al.*, 1996).

3.2 Carga de treinamento

Para que sejam alcançadas adaptações ao treinamento de força é necessário provocar estímulos adequados ao sistema neuromuscular. Esses estímulos são

sistematizados através da configuração dos componentes da carga de treinamento, que são: intensidade, densidade, duração, frequência e volume (WEINECK, 2003). Diferentes configurações da carga de treinamento podem ser estabelecidas para que através do treinamento haja adaptações induzindo o aumento de massa muscular. Alguns valores de referência para os componentes da carga de treinamento são descritos na literatura e estão relacionados abaixo:

A **intensidade** do estímulo é caracterizada pelo percentual do desempenho máximo individual (WEINECK, 2003). Alguns autores propõem valores de referência para a intensidade do treinamento, entre eles, Badillo; Ayestarán (2001) propõem intensidades entre 65% a 80% de uma repetição máxima (1-RM), semelhante à Kraemer; Häkkinen (2004), com intensidades médias ou altas equivalente a 60 a 80% de 1-RM. Já para Weineck (2003) as intensidades ficam em torno de 40-60% de 1-RM. Segundo Güllich; Schmidtbleicher (1999) a intensidade deveria ser submáxima, variando de 60% a 80% de 1-RM.

O **volume** de treinamento pode ser representado pelo número de repetições e de séries em um treinamento (WEINECK, 2003). Para Badillo; Ayestarán (2001) o volume deve compreender de 6 a 12 repetições por série. Kraemer; Häkkinen (2004) descrevem o volume com repetições variando de 6 a 12 e com um número de séries de 4 a 6. Já para Weineck (2003) o volume é diferenciado de acordo com o estado de treinamento do indivíduo, consistindo um volume de 3 a 5 séries para iniciantes e 5 a 8 séries para atletas. Güllich; Schmidtbleicher (1999) propõe de 3 a 5 séries e repetições de 8 a 20.

A **Duração** de um estímulo compreende o tempo de um estímulo isolado ou de uma série de estímulos (WEINECK, 2003). A duração do estímulo é muitas vezes descrita na literatura associada com a velocidade de execução. A velocidade de realização de um movimento é inversa à força aplicada, ou seja, quanto maior for a força aplicada, menor será a velocidade de execução do movimento (BADILLO; AYESTARÁN, 2001). Badillo; Ayestarán (2001) descrevem velocidades de execução máxima como sendo o mais rápido possível. Para Weineck (2003) a velocidade de movimento deverá ser lenta ou moderada. Segundo Güllich;

Schmidtleicher (1999) a velocidade de contração deverá ser lenta a moderada e quanto à duração do estímulo o tempo deverá compreender de 5 a 6 segundos.

A **densidade** do estímulo é uma relação temporal entre a fase de execução do movimento e a fase de recuperação (WEINECK, 2003). Na literatura frequentemente o componente da carga de treinamento densidade é descrito separadamente como duração do estímulo, descrito anteriormente, e pausa. Segundo Weineck (2003) em treinamentos com objetivos de aumento da massa muscular a pausa deve ser de 1 a 2 minutos entre as séries. Badillo; Ayestarán (2000) descreve pausas de 120 a 300 segundos. Fleck; Kraemer (1999) recomendam pausas de 90 segundos.

Durante o treinamento a alteração dos componentes da carga ocorre através da manipulação das variáveis estruturais, que segundo CHAGAS; LIMA (2008), constituem os elementos primários para a elaboração e análise de um programa de treinamento. A FIG.1 ilustra as variáveis estruturais demonstrando a interrelação entre elas.



FIGURA 1 – Variáveis estruturais do programa de treinamento na musculação.
 FONTE: CHAGAS; LIMA, 2008.

3.3 Hipertrofia muscular

O aumento da massa muscular se deve a uma adaptação ao treinamento de força, e esse aumento denominado hipertrofia é caracterizado por um maior volume ou área de secção transversa do músculo, no qual há um crescimento dos filamentos protéicos que constituem os elementos contráteis e um aumento no número de miofilamentos, não sendo observado em humanos um aumento do número de fibras musculares após o treinamento (McCALL *et al.*, 1996).

A regulação sobre a hipertrofia muscular é feita por três processos (MACHIDA; BOOTH, 2004):

1. Atividade das células satélites;
2. Transcrição gênica;
3. Translação de proteína.

Após o nascimento as adaptações desse tecido são influenciadas, entre outros fatores, pelos hormônios (CHEEK *et al.*, 1971). Esses processos descritos acima podem ser induzidos pela ação de hormônios, que após serem liberados irão atuar nas células musculares (MACHIDA; BOOTH, 2004).

3.3.1 Teoria do domínio mionuclear

As células do tecido muscular, chamadas de miofibras, são células multinucleadas (McARDLE *et al.*, 2003). Uma única fibra muscular mantém seu grande volume citoplasmático através dos vários núcleos distribuídos ao longo de seu comprimento (HALL; RALSTON, 1989). O músculo contém uma alta quantidade de massa celular com considerável importância na síntese de proteína (CHEEK *et al.*, 1971). Cada mionúcleo contém DNA que possivelmente controla a produção de mRNA e proteínas para um volume definido de citoplasma

(KRAEMER; SPIERING, 2006). A razão de DNA/proteína pode refletir o tamanho da massa de uma unidade funcional da célula muscular (CHEEK *et al.*, 1971). Esta teoria de volume citoplasmático limitado por DNA é chamada de “domínio mionuclear” (CHEEK *et al.*, 1971; HALL; RALSTON, 1989). Baseado nesta teoria um aumento na síntese de proteína muscular, e conseqüente aumento na área de seção transversa do músculo, são limitados pelo número de mionúcleos disponíveis (HAWKE, 2005). Dessa forma o aumento da massa muscular deve ocorrer por aumento no número de mionúcleos regulando assim o aumento do volume citoplasmático. Portanto, para o crescimento muscular o número de mionúcleos deveria aumentar (HALL; RALSTON, 1989) além da mudança na razão de DNA/proteína no qual depende principalmente da diferença de DNA e mionúcleos distribuídos ao longo da fibra muscular (CHEEK *et al.*, 1971). Evidências vêm sugerindo que esse aumento de mionúcleos é alcançado através da proliferação e diferenciação das células satélites (CHEEK *et al.*, 1971; HALL; RALSTON, 1989; HAWKE, 2005; KRAEMER; SPIERING, 2006), já que as fibras musculares são células com diferenciação embriônica completa, não sendo mais capazes de se dividirem (KOMI, 2006).

3.3.2 Células satélites

As células satélites são como células-tronco, não diferenciadas localizadas na periferia das células musculares (MAURO, 1961). Elas foram inicialmente identificadas por MAURO (1961) e receberam esse nome por se localizarem entre a lâmina basal e o sarcolema da miofibra, ou seja, na periferia da célula. As observações foram feitas no músculo tibial anterior dissecado de um sapo e identificadas através de um microscópio eletrônico. Naquela época já se especulava sobre a função das células satélites como participantes da regeneração do músculo lesionado através de sua fusão com as miofibras. As células satélites se encontram normalmente em estado de quiescência (dormência), sendo ativadas por lesões ou estímulos de hipertrofia (HAWKE, 2005). Ainda segundo este mesmo autor, quando o músculo é estressado por

lesão ou pelo exercício, há uma complexa interação entre fatores extrínsecos e intrínsecos para gerar a resposta necessária para ativação das células satélites. Após esses estímulos, as células satélites se fundem com as miofibras existentes, aumentando dessa forma a área de seção transversal do músculo (HAWKE, 2005).

Embora haja distinção fisiológica, celular e molecular entre a regeneração e a hipertrofia muscular, estes processos ativam de forma similar as células satélites (HAWKE, 2005). Através da ativação, as células satélites são incorporadas dentro da fibra muscular por um processo de fusão, doando seu núcleo às miofibras para que seja permitido um aumento na capacidade efetiva de sintetizar proteínas musculares (HAWKE, 2005; KRAEMER; SPIERING, 2006). Com esse aumento no número de mionúcleos as células têm uma capacidade aumentada de crescimento (HAWKE, 2005). A figura abaixo (FIG. 2) retirada do estudo de HAWKE (2005) exemplifica as células satélites como progenitores mediando a hipertrofia e regeneração do músculo esquelético.

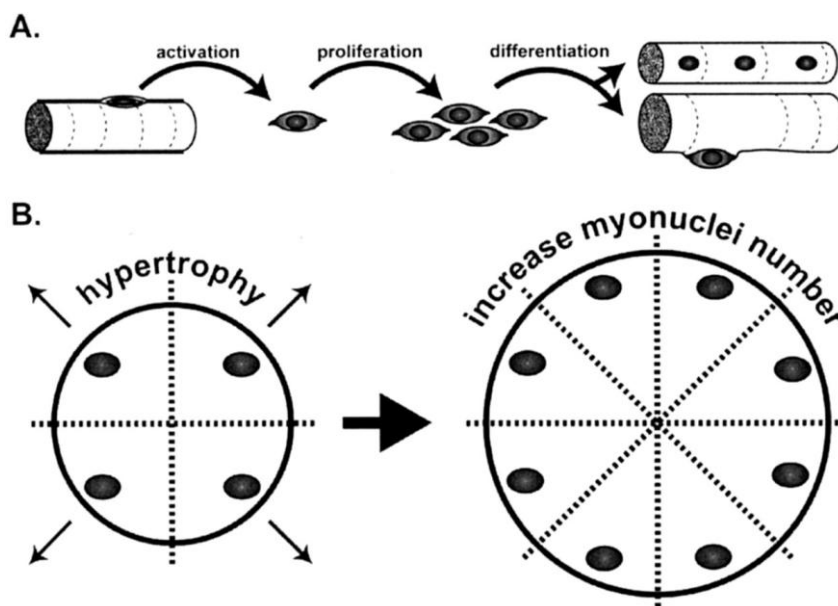


FIGURA 2. Células satélites. (A) após serem ativadas, as células satélites proliferam e se diferenciam em novas miofibras. (B) Teoria do domínio mionuclear.

FONTE: HAWKE, 2005.

O evento inicial após a ativação das células satélites é sua proliferação, e em seqüência, algumas células ativadas se diferenciam em células como os mioblastos (ADAMS, 2002). As respostas hormonais podem ativar as células satélites provocando sua proliferação e diferenciação. Existem vários fatores extrínsecos, que em resposta a um miotrauma, ativam as células satélites (HAWKE, 2005). A FIG. 3 mostra alguns desses fatores que modulam a ativação dessas células:

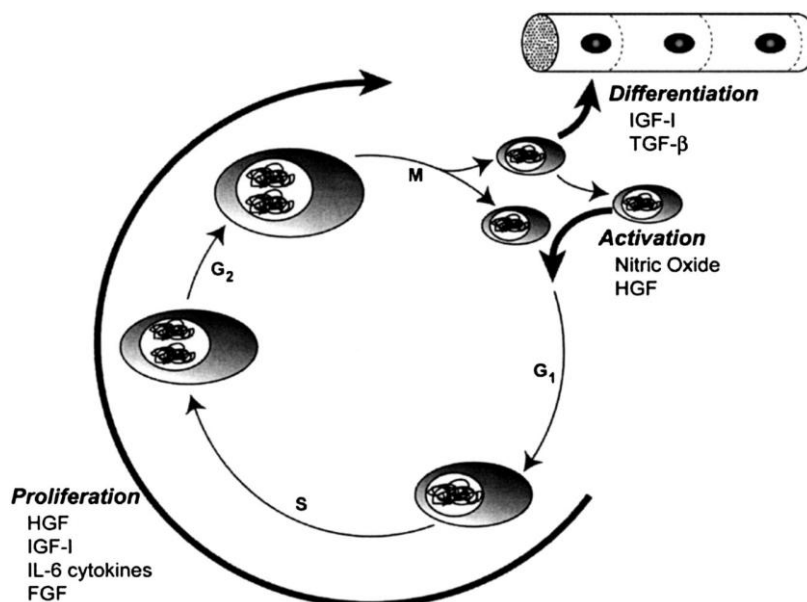


FIGURA 3. Fatores extrínsecos que modulam a ativação das células satélites.
 FONTE: HAWKE, 2005.

3.3.3 Hipertrofia muscular e função endócrina

Os exercícios de força são importantes estímulos para o desenvolvimento da massa muscular e concomitante aumento da força (CREWETHER *et al.*, 2006). Ainda segundo Crewther *et al.* (2006), as respostas adaptativas ao treinamento de

força refletem a soma do metabolismo de proteína após exposição aos múltiplos estímulos do exercício de força (FIG. 4).

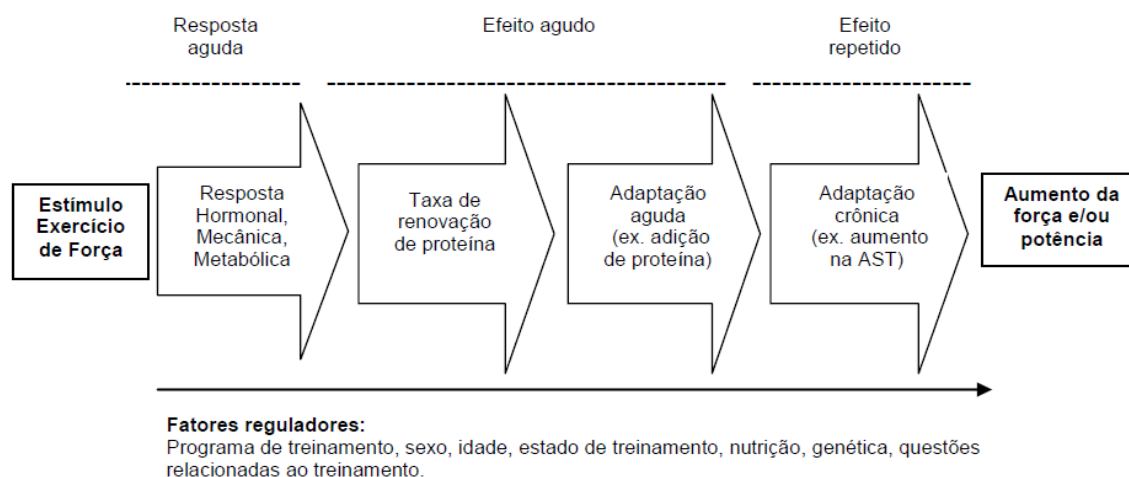


FIGURA 4. Representação esquemática dos caminhos até adaptação morfológica. **AST** = área de secção transversa.

FONTE: CREWTER *et al.*, 2006.

Entre os mecanismos responsáveis pela hipertrofia muscular se destaca o sistema endócrino. O sistema endócrino desempenha uma função importante no processo de treinamento por mediar o remodelamento ou renovação das proteínas musculares, o que segundo Crewther, *et al.* (2006), ocorre quando há maior síntese do que degradação protéica, manifestando um aumento na área de secção transversa do músculo, por outro lado, a relação inversa pode resultar em uma perda de tecido muscular, ou atrofia.

O treinamento de força produz mudanças agudas no ambiente hormonal que tem sido associado com os processos celulares envolvendo a renovação e crescimento muscular (KRAEMER; RATAMESS, 2005). Após um exercício de força ocorre a liberação de alguns hormônios já descritos na literatura como mediadores do mecanismo de hipertrofia muscular, entre eles, pode ser citado a testosterona, hormônio do crescimento (GH), Insulina e fatores de crescimento semelhante à insulina (IGFs) (SMILIOS, *et al.*, 2007; GARMA, *et al.*, 2007).

Algumas adaptações do sistema endócrino ao treinamento de força implicam em (KRAEMER; RATAMESS, 2005):

1. Mudanças hormonais agudas durante e após o exercício;
2. Mudanças crônicas na concentração hormonal de repouso;
3. Mudanças crônicas na resposta hormonal aguda ao exercício;
4. Mudança no conteúdo do receptor.

Diante disso, o remodelamento tecidual é um processo duplo com os processos catabólicos iniciados pelo exercício e a predominância dos processos anabólicos no período de recuperação levando ao crescimento ou reparo muscular (KRAEMER; RATAMESS, 2005). Portanto, os hormônios catabólicos e anabólicos desempenham uma função chave neste processo.

3.4 Ação dos hormônios

Os hormônios são substâncias químicas que ao serem secretados pelas células exercem efeitos fisiológicos no controle de outras células (GUYTON; HALL, 2006). Depois de secretado, os hormônios interagem com seu receptor específico e então desencadeia na célula uma cascata de reações (GUYTON; HALL, 2006). A localização dos receptores e posteriormente a ação desencadeada pela interação hormônio-receptor classificam os hormônios em duas categorias principais: polipeptídios e esteróides (KOMI, 2006).

3.4.1 Hormônios polipeptídios:

Os hormônios polipeptídicos são produzidos a partir de aminoácidos (GUYTON; HALL, 2006). Devido à sua estrutura química esses hormônios são hidrossolúveis e, portanto não podem atravessar a membrana plasmática (GUYTON; HALL,

2006). Seus receptores estão localizados na superfície da célula ou integrados ao sarcolema (KOMI, 2006). A cascata de reação desencadeada pela interação hormonal com seu receptor, chamada de transdução de sinal, depende de um segundo mensageiro que é ativado pela mudança conformacional do receptor gerada por essa interação, e a partir disso é gerada a resposta fisiológica atribuída ao hormônio (KOMI, 2006).

3.4.2 Hormônios esteróides

Os hormônios esteróides são lipossolúveis e podem atravessar a membrana plasmática facilmente (GUYTON; HALL, 2006). Os receptores podem estar localizados no citosol ou na membrana nuclear (KOMI, 2006). A cascata de eventos também ocorre após a interação do hormônio com seu receptor e a interação hormônio-receptor ativa a transcrição genética e conseqüente síntese de proteína (KOMI, 2006).

3.5 Hormônios anabólicos

Os principais hormônios anabólicos se enquadram nas categorias de hormônios polipeptídicos e esteróides. Entre os hormônios polipeptídicos se destacam o Hormônio do crescimento (GH) e o Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (IGFs).

3.5.1 Hormônio do crescimento (GH)

O GH é um hormônio peptídeo sintetizado e liberado de forma pulsátil por células somatotrópicas localizadas no interior da glândula hipófise anterior (GUYTON;

HALL, 2006). O Hormônio do crescimento também conhecido como somatotropina tem sua secreção regulada por dois peptídeos hipotalâmicos: o Hormônio liberador do Hormônio do Crescimento (GHRH), que estimula a síntese e secreção do GH e o hormônio inibidor do GH ou somatostatina, que inibe a liberação de GH (CREWTWER *et al.*, 2006). Há um número considerável de isoformas e estados moleculares do GH, sendo que a isoforma mais comumente estudada e mais abundante na circulação é a molécula de 22kDa que consiste em 191 aminoácidos (WIDEMAN, *et al.*, 2002).

O GH tem esse nome (GROWTH HORMONE ou HORMÔNIO DO CRESCIMENTO) por ser responsável pelo crescimento de vários tecidos do organismo (GUYTON; HALL, 2006). Ele é um potente hormônio anabólico que influencia o aumento da massa muscular (KRAEMER; RATAMESS, 2005; CREWTWER *et al.*, 2006). Muitos dos efeitos do GH são mediados pelos fatores de crescimento semelhante à insulina (IGF-I) que são sintetizados pelo fígado pelo controle do GH e exerce um efeito de feedback negativo na liberação de GH (WIDEMAN, *et al.*, 2002), porém, especula-se atualmente que além dessa ação mediada pelo IGF-I, o GH possui uma ação direta nos tecidos (LeROITH *et al.*, 2001)

Originalmente pensava-se que a ação do GH era somente mediada por um segundo fator (inicialmente chamado de somatomedina C, hoje identificado como IGFs) que era liberado na corrente sanguínea após estimulação do GH no fígado, teoria esta conhecida como Hipótese da Somatomedida (LeROITH *et al.*, 2001).

Ao longo do tempo foi possível observar que além da hipófise anterior, o GH é produzido pelo cérebro, linfócitos, placenta tecido mamário e hipotálamo, atuando de forma parácrina e autócrina nesses tecidos (BUTLER e LeROITH *et al.*, 2001).

A FIG. 5 esquematiza a evolução da hipótese da somatomedina (LeROITH *et al.*, 2001). Nesta figura, o estágio (A) mostra a hipótese original na qual o crescimento somático é regulado pela ação do IGF-I após estimulação hepática pelo GH. O estágio (B) demonstra outra hipótese que é a teoria do Efetor Duplo, onde é exibido o efeito direto do GH nos tecidos periféricos sem o IGF-I como mediador e a estimulação da produção do IGF-I pelo GH de forma autócrina e parácrina. As

evidências sugerem que a interação entre GH e IGF-I é mais complexa como mostrado no estágio (C). Além da estimulação da produção hepática do IGF-I pelo GH, há também a formação de complexos ligados ao IGF que irão estabilizar a ação no IGF-I no crescimento após o nascimento (C1) e também a ação do IGF-I independente do GH no desenvolvimento fetal (C2).

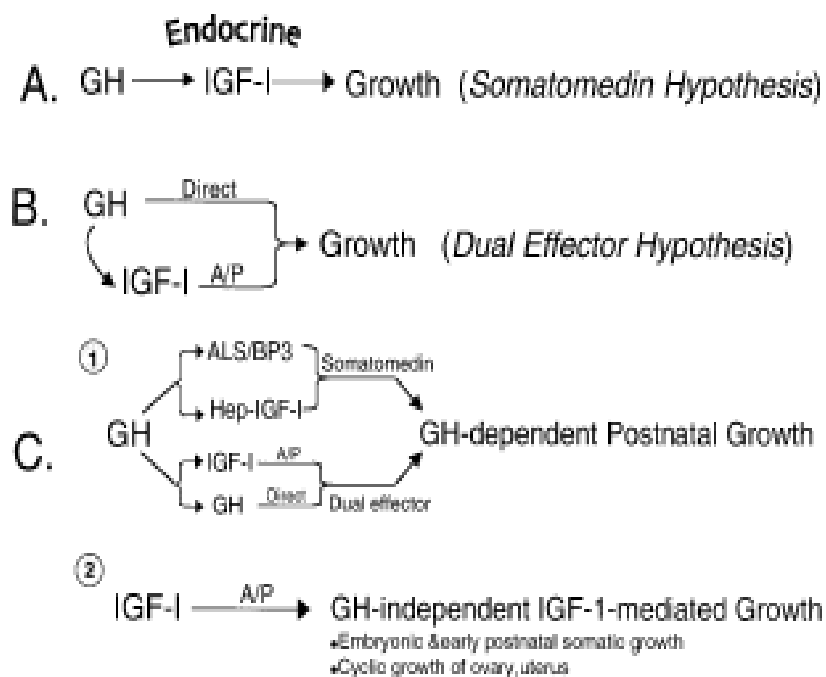


FIGURA 5 - Estágios de evolução da hipótese da somatomedina.
 FONTE: LeROITH *et al.*, 2001.

De uma forma integrada, a FIG. 6 resume as funções e atuações do sistema GH/IGFs, incluindo o Hormônio liberador do Hormônio do Crescimento (GHRH) e a Somatostatina. A figura indica as ações diretas do GH e as mediadas pelo IGF-1 (FLORINI *et al.*, 1996):

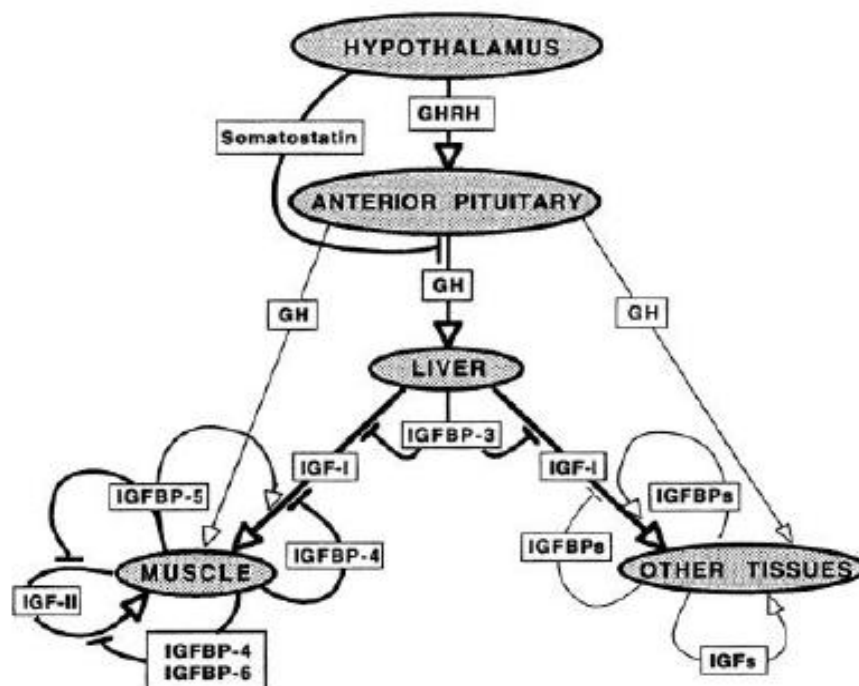


FIGURA 6 – Sistema GH/IGF. Setas indicam efeito estimulatório e *linhas paralelas* indicam inibitório. *Linhas pretas* demonstram relação estabilizada e *linhas mais claras* indicam efeitos que ocorrem somente em situações limitadas ou que ainda não são consistentes nos estudos.

FONTE: FLORINI *et al.*, 1996.

A secreção de GH é extremamente sensível aos estímulos de exercícios de força, sendo que após a realização de um exercício há um aumento agudo na concentração plasmática de GH (SMILIOS *et al.*, 2007).

A resposta aguda do GH parece ser influenciada pelos diferentes estresses gerados após um exercício de força, ou seja, os componentes e variáveis da carga de treinamento entre eles, ação muscular, estado de treinamento, idade e sexo podem interferir nessa resposta hormonal (SMILIOS *et al.*, 2007; HÄKKINEN *et al.*, 2001; DURAND *et al.*, 2003; AHTIAINEN *et al.*, 2004). SMILIOS *et al.* (2007) mostrou em seu estudo um aumento na concentração plasmática de GH imediatamente e 15 minutos após uma sessão de treinamento realizada com 6 exercícios com a carga de treinamento configurada com 3 séries de 15 repetições a 60% de 1RM e 90 segundos de pausa. Esse aumento ocorreu em homens jovens e idosos, sendo que a concentração hormonal de GH foi maior nos jovens

que nos idosos. Possivelmente os idosos tiveram menor ativação muscular durante o exercício devido à sarcopenia ou menor capacidade anaeróbica (capacidade de gerar força) já que a concentração de lactato também foi menor comparado aos jovens. Esse menor estresse pode ter resultado em uma menor concentração de GH após o exercício nos idosos que nos jovens. No estudo de HÄKKINEN *et al.* (2001) mulheres idosas (64 ± 3 anos) que foram treinadas durante 21 semanas tiveram um aumento na área de seção transversa do músculo quadríceps após esse período. Foi verificado também que a concentração de GH imediatamente, 15 minutos e 30 minutos após a sessão de treinamento foi maior ao ser comparado com o repouso após as 21 semanas de treinamento. Uma possível explicação para este fato é que com o treinamento, uma maior massa muscular ativada para a realização de um exercício, secreta uma maior quantidade absoluta de GH, acarretando maior concentração plasmática hormonal. Este mesmo estudo verificou que as mudanças na concentração de GH após o período de treinamento tiveram correlação significativa ($r = 0,68$) com o aumento de força máxima. SMILIOS *et al.* (2003) examinou o efeito de diferentes números de séries (2, 4 e 6 séries) realizados com diferentes protocolos de treinamento denominados: Força máxima - FM (80-88% 1RM, 5 repetições e 3 minutos de pausa), Hipertrofia muscular - HM (75-68% 1RM, 10 repetições e 2 minutos de pausa) e Resistência de força - RF (60-52% 1RM, 15 repetições e 1 minuto de pausa), na resposta hormonal, incluindo o GH, imediatamente, 15 e 30 minutos após a sessão de treinamento. Foram verificadas diferentes concentrações de GH nos diferentes protocolos de treinamento e séries. O protocolo chamado de Hipertrofia muscular quando realizado 4 e 6 séries apresentou diferença em relação à 2 séries tanto imediatamente quanto 15 minutos após a sessão de treinamento. Em algum momento da resposta pós treinamento as séries 2, 4 e 6 tiveram maior concentração de GH em relação ao controle. Possivelmente as interações entre volume, intensidade e pausa foram responsáveis pelas diferenças encontradas em algumas situações analisadas. Nos diferentes protocolos investigados a resposta hormonal não foi a mesma e o número de séries interfere de forma diferente nos mesmos.

Outra questão importante na alteração da concentração de GH é a ação muscular. DURAND *et al.* (2003) em seu estudo comparou a concentração de GH nas ações musculares concêntrica e excêntrica após a realização de 4 exercícios configurados com 4 séries de 12 repetições a 80% de 1RM e 90 segundos de pausa. O GH apresentou uma maior concentração imediatamente e 15 minutos após em comparação com a pré-sessão de treinamento. Nas duas situações após, a ação concêntrica apresentou maior concentração hormonal do que na sessão excêntrica. Algumas considerações devem ser levadas sobre estudo, por exemplo, o peso utilizado para a realização das ações concêntrica e excêntrica foi relativo ao teste de 10 RM onde há ações concêntricas e excêntricas. Possivelmente, no treinamento, o peso para a ação excêntrica estava subestimado. A concentração de lactato também foi maior na ação concêntrica, o que pode ser devido ao maior recrutamento de unidades motoras nessa fase, já que o peso relativo ao máximo estava maior. Todas essas questões podem ter permitido uma maior concentração de GH na concêntrica em relação à excêntrica. Considerando o estado de treinamento como possível fator interferente na concentração de GH, AHTIAINEN *et al.* (2004) investigou a resposta hormonal em atletas de força e não atletas depois de submetidos a duas sessões de treinamento separados por duas semanas, que consistiam em 4 séries de 12-RM e 2 minutos de pausa e 4 séries de 8 repetições realizadas sem ajuda e 4 repetições com ajuda externa. Em nenhuma das situações analisadas a concentração de GH foi diferente nos grupos experimentais.

3.5.1.1 Mecanismo celular de ação do GH

A ação do GH é mediada pela ligação e interação com seu receptor de membrana presente na superfície de muitas células, o receptor do hormônio do crescimento (GHR) (KOMI, 2006). Após sua ativação pelo GH, inicia-se uma série de eventos de transdução de sinal, gerando a resposta de transcrição gênica para síntese de proteína (CARTER-SU *et al.*, 1996).

O evento inicial de sinalização parece ser a ligação de uma simples molécula de GH com seu par de receptor (GHR) (CARTER-SU *et al.*, 1996). O receptor de GH não é uma tirosina quinase, mas se associa com uma para dar seqüência aos eventos de transdução de sinal (CARTER-SU *et al.*, 1996). Um exemplo é o JACK2, uma proteína tirosina quinase da família Janus Kinase, que é ativada em resposta ao GH (CARTER-SU *et al.*, 1996). Todo o mecanismo de transdução de sinal do GHR depende dessa ativação inicial do JACK2 (CAMPBELL, 1997). Essa proteína se associa com o domínio citoplasmático do GHR, e uma vez ativado, o JACK2 promove a fosforilação do resíduo de tirosina de sua própria molécula e das moléculas de GHR, agindo como um sítio de sinalização de várias moléculas que contém o domínio Src homólogo 2 (SH-2) entre elas SHC, STAT e IRS-1 (CARTER-SU *et al.*, 1996).

Caminho STAT

Depois de ativado, o JACK2 fosforila os transdutores de sinal e ativadores da transcrição (STATs) (CAMPBELL, 1997). Os STATs são proteínas que pertencem a uma família de fatores de transcrição citoplasmáticos latentes, que após serem ativadas se translocam para o núcleo onde se ligam a uma seqüência específica de DNA e ativam a transcrição gênica (CARTER-SU *et al.*, 1996). As proteínas STATs são recrutadas para ativar o complexo receptor/tirosina quinase pela interação do seu domínio SH-2 com os resíduos tirosínicos fosforilados (CAMPBELL, 1997).

Caminho IRSs

A ativação do JACK2 pelo GHR também induz a fosforilação da tirosina do substrato do receptor de insulina (IRS), IRS-1 E IRS-2 (LeROITH *et al.*, 2001). As proteínas IRS que agem diretamente integrando os sinais dos receptores de GH,

IGF e insulina aos vários caminhos de transdução de sinais (LeROITH *et al.*, 2001). O IRS com sua tirosina fosforilada pela ativação do JACK2 se associa com várias moléculas que contém o domínio SH-2, entre elas o fosfatidil-inositol-3'-kinase (PI-3'kinase) (CARTER-SU *et al.*, 1996). A proteína PI-3'kinase está associada com a ação estimulatória da insulina no transporte de glicose, síntese de DNA e na atividade de p70mk que é uma enzima envolvida na regulação do ciclo celular (CARTER-SU *et al.*, 1996).

Caminho MAP quinase

Outro caminho ativado pelo JACK2 é a fosforilação do SHC envolvendo a ação seqüencial de Grb-2, SOS, Ras, Raf e MEK (LeROITH *et al.*, 2001; CARTER-SU *et al.*, 1996). O Shc ao ser fosforilado após ativação do JACK2, ativa a molécula de Grb-2 permitindo a continuidade do caminho de transdução de sinal (CARTER-SU *et al.*, 1996). Após a seqüência de sinais, a família de proteínas quinases MAP é ativada agindo em diversos substratos celulares incluindo quinases, fosfolipases, proteínas citoesqueléticas e fatores de transcrição (CARTER-SU *et al.*, 1996). A FIG. 7 esquematiza esses caminhos de transdução de sinal ativados após a ligação do Hormônio do crescimento ao seu receptor:

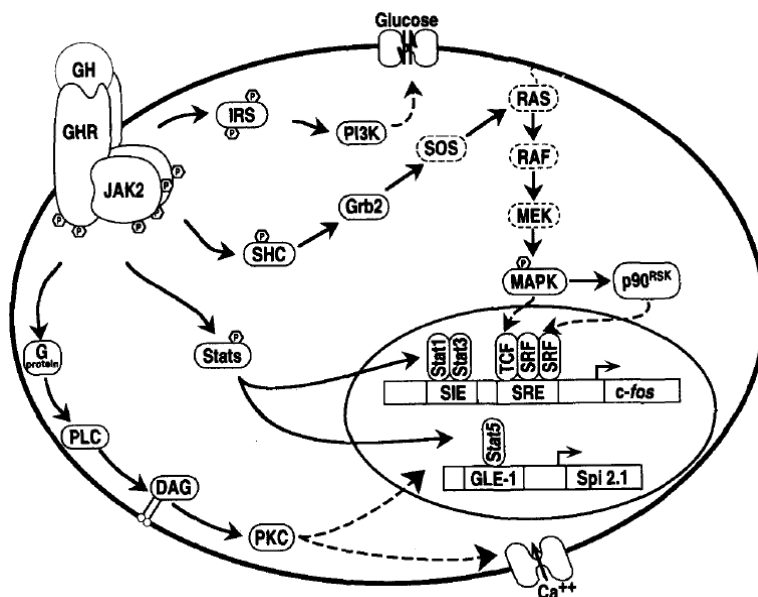


FIGURA 7 – Transdução de sinal ativado pelo GH.
 FONTE: CARTER-SU *et al.*, 1996.

3.5.2 Fator de crescimento semelhante à insulina (IGFs)

Entre os mecanismos responsáveis pelo aumento da massa muscular se destacam o caminho do fator de crescimento semelhante à insulina (IGFs) e as respostas geradas após sua estimulação (GLASS, 2005; ADAMS, 2002; FLORINI *et al.*, 1996).

Os IGFs são estruturalmente semelhantes à insulina e medeiam muitas ações do GH (LeROITH *et al.*, 2001). Os IGFs são pequenos hormônios polipeptídicos que são secretados e produzidos pelo fígado em resposta a síntese de DNA estimulado pelo GH (KRAEMER E RATAMESS, 2005), além da sua produção dentro do músculo em resposta a estímulos mecânicos (CREWETHER *et al.*, 2006). Embora o sistema IGF fosse originalmente caracterizado como um intermediário da ação do GH, este sistema é freqüentemente envolvido na regulação dos processos celulares que são completamente independentes do GH (BUTLER; LeROITH, 2001).

Para distinguir o fator de crescimento semelhante à insulina pelo seu local de secreção tem sido usado o termo fator de crescimento mecânico (MGF) quando se refere ao IGF secretado pelo músculo e IGF-IEa do fator secretado pelo fígado (CREWETHER *et al.*, 2006). A figura abaixo (FIG. 8) ilustra a família do IGF na qual é composta de três hormônios: Insulina, IGF-I e IGF-II; três receptores e seis proteínas ligantes (FLORINI *et al.*, 1996).

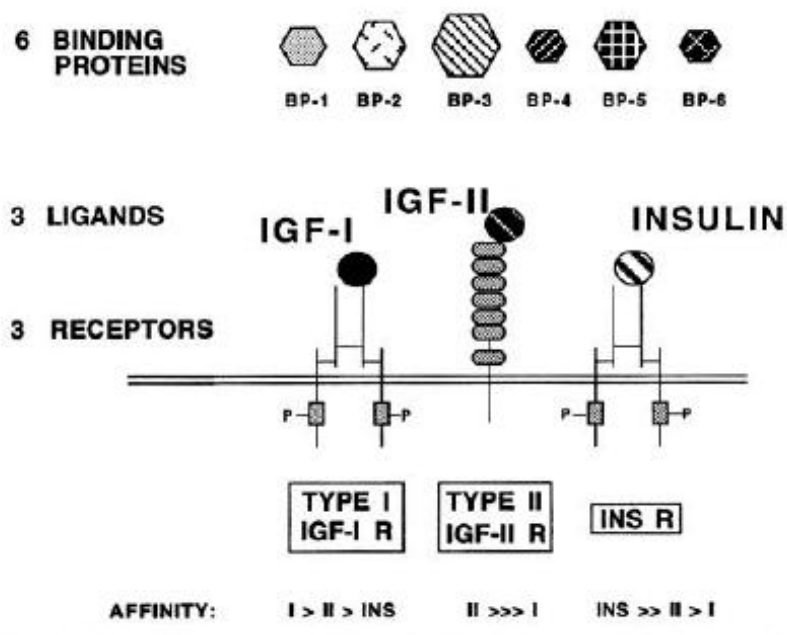


FIGURA 8 – Família IGF.
 FONTE: FLORINI *et al.*, 1996.

Alguns membros dessa família podem interagir com os outros, sendo que a interação dos hormônios aos receptores estabelece uma relação de afinidade, como ilustrado na FIG. 8 (FLORINI *et al.*, 1996).

As proteínas ligantes (IGFBPs) também estabelecem uma interação com os IGFs, com o objetivo não só de carrear os IGFs circulantes, protegendo-os da degradação no transporte para tecidos específicos, mas de modular a ação do IGF (FLORINI *et al.*, 1996). Alguns IGFBPs inibem ou potencializam as ações

estimuladas pelos IGFs, de acordo com o tecido, sendo que cada tipo de célula tem uma combinação específica de proteínas ligantes (FLORINI *et al.*, 1996).

O fator de crescimento semelhante à insulina é um potente mitogênico e miogênico que é secretado após estímulo do exercício, influenciando a atividade dos mecanismos responsáveis pela hipertrofia muscular (MACHIDA; BOOTH, 2004). Alguns estudos tem verificado um aumento agudo na concentração de mRNA para IGF-I após exercício de força (BAMMAN *et al.*, 2001; GARMA *et al.*, 2007).

A concentração de IGF-I após o exercício e também no repouso parece ser influenciada por diversos fatores (KRAEMER E RATAMESS, 2005). As diferenças na concentração de IGF-I relacionadas com as ações musculares excêntricas, concêntricas e isométricas parecem ter influência não somente pelas ações musculares, mas também pela configuração da carga de treinamento. No estudo de GARMA *et al.* (2007) a concentração de mRNA para IGF-I foi maior após eletroestimulação para o membro no qual realizou exercício. Nesse experimento foram utilizadas cobaias, na qual foram divididas aleatoriamente em 4 grupos sendo: controle, excêntrico, concêntrico e isométrico, e submetidas a eletroestimulação nos músculos gastrocnêmio e soléo. Para uma mesma frequência de estimulação (57 ± 1 Hz) a produção de força foi a mesma comparando as ações musculares, da mesma forma que o acúmulo de mRNA para IGF-I. Porém, o mRNA do membro que realizou o exercício foi encontrado em maior quantidade do que no membro que não realizou. Deve ser considerado que nesse estudo as ações musculares foram analisadas isoladamente e não se interagindo como é realizado nos treinamentos na musculação.

Em humanos na análise das ações musculares concêntrica e excêntrica após estímulo mecânico a concentração de mRNA para IGF-I somente foi maior na ação excêntrica (BAMMAN, *et al.*, 2001). Voluntários submetidos aos exercícios com ações musculares isoladas de extensão do joelho apresentaram maior concentração de IGF-I para ação excêntrica realizada a 110% de 1RM comparado à ação concêntrica realizada a 85% de 1RM. Da mesma forma que o estudo anterior essas ações foram analisadas isoladamente e não se interagindo como

ocorre durante um treinamento de força, e diferente do estudo anterior a intensidade relativa na qual foi realizada a ação excêntrica foi maior do que a concêntrica. A menor intensidade relativa na ação concêntrica poderia justificar essa diferença na concentração de IGF-I após o exercício.

Em períodos de treinamento menores, como 4 dias, cobaias submetidas a estimulação elétrica em diferentes ações musculares: isométrica, concêntrica e excêntrica obtiveram aumento na concentração de mRNA para IGF-IEa e MGF após esse período em comparação ao membro não treinado (HEINEMEIER *et al.*, 2007). O aumento no mRNA para IGF-IEa foi maior na ação excêntrica e isométrica do que na ação concêntrica e o aumento no mRNA para MGF foi maior na ação excêntrica comparada com a concêntrica. O aumento na concentração de IGF-I nas ações excêntricas parece estar relacionado com maior lesão muscular obtida após a realização dessa ação, o que seria responsável por um maior estímulo para liberação de fatores responsáveis pelo crescimento muscular. O treinamento de força praticado por idosos permite o aumento de força também induzido pelo IGF-I. KRAEMER *et al.* (1999) verificou as diferenças no padrão hormonal após um período de 10 semanas de treinamento em jovens e idosos. Após esse período os voluntários tiveram um aumento na área de secção transversa e no desempenho de força máxima, porém, não tiveram diferenças na concentração de IGF-I e da proteína ligante IGFBP3. Entretanto, os jovens apresentaram maior concentração de IGF-I tanto no pré quanto no pós-treinamento em comparação aos idosos. Essa diferença pode estar relacionada com a sarcopenia em decorrência da idade pelos idosos.

Em um período maior de 21 semanas de treinamento em mulheres idosas houve também um aumento na força máxima e na área de secção transversa, porém, sem alteração na concentração de repouso de IGF-I (HAKKINEN *et al.*, 2001).

A relação entre volume de treinamento, sexo e aumento de IGF-I foi obtida por BORST *et al.* (2001). Nesse estudo os indivíduos foram divididos em 3 grupos: controle, 1 série e 3 séries. Durante 25 semanas de treinamento homens e mulheres foram treinados em força através de um circuito de 8-12 repetições

realizado a 60-70% de 1RM em exercícios para membro inferior e superior. As análises realizadas nas semanas 13 e 25 identificaram um aumento da força máxima ao longo do período, porém para o grupo que realizou 3 séries o aumento foi maior. O aumento de força absoluto foi maior em homens que em mulheres, porém em valores percentuais esse aumento foi semelhante. A concentração de IGF-I em repouso foi maior ao longo das semanas em comparação ao início do treinamento, entretanto não tiveram diferenças 1 e 3 séries. Possivelmente outros fatores relacionados com o aumento da força, como insulina, testosterona, etc, tiveram influência no aumento de força ao longo do treinamento já que a concentração de IGF-I não foi diferente entre 1 e 3 séries mas a força se apresentou aproximadamente 50% maior com um volume maior.

3.5.2.1 Mecanismo celular de ação do IGF-1

Os fatores de crescimento semelhante à insulina (IGF-I e IGF-II) são os únicos fatores que estimulam tanto a proliferação quanto a diferenciação das células musculares (COOLICAN *et al.*, 1997).

Ainda não é totalmente claro como a estimulação do mesmo receptor desencadeia processos distintos como a proliferação e a diferenciação, mas, o início para uma possível explicação é que há uma separação temporal na resposta dos mioblastos ao estímulo do IGF-I (COOLICAN *et al.*, 1997). Coolican *et al.*, (1997) identificou em seu estudo a resposta bifásica considerando os processos de proliferação e diferenciação dos mioblastos relacionado-a com a concentração de IGF-I ao longo de 3 dias. A FIG. 9 ilustra a dependência da concentração de IGF-I nas respostas mitogênicas e miogênicas dos mioblastos. Os efeitos na proliferação, identificados pelo número de células, foram determinados após 1 dia, enquanto que os efeitos da diferenciação, identificados pela razão de creatina quinase (CK) e DNA, foram determinados após 3 dias. O aumento na concentração de IGF-I diminui os níveis de CK acompanhado pela

redução na fusão de mioblastos em miotubos, assim como a divisão celular e conseqüente aumento no número de células.

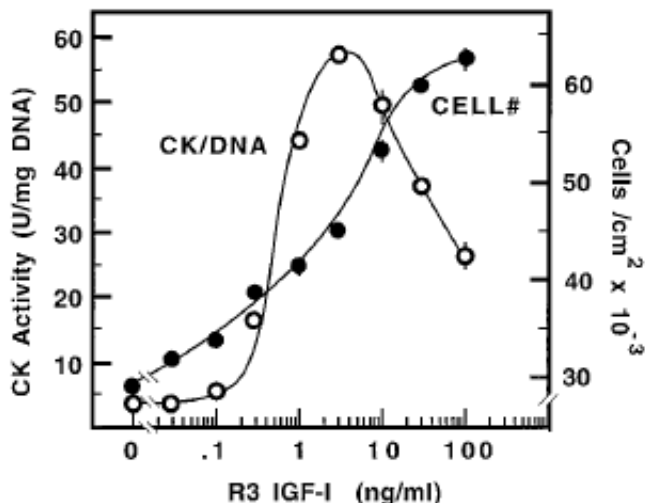


FIGURA 9 – Dependência da concentração de IGF-I nas respostas mitogênicas e miogênicas dos mioblastos.

FONTE: COOLICAN *et al.*, 1997.

Ainda segundo Coolican *et al.*, (1997), os caminhos de transdução de sinal que levam à proliferação ou diferenciação divergem possivelmente na interação do IGF-I ao seu receptor ou em outra interação nesse caminho de transdução. Portanto, o entendimento desde a interação do IGF-1 ao receptor até os processos de diferenciação ou proliferação são importantes.

O receptor de IGF é um membro da família dos receptores dos fatores de crescimento, sendo uma tirosina quinase, que é ativado após a interação com o hormônio (FLORINI *et al.*, 1996). Essa interação inicia a cadeia de transdução de sinal através da mudança conformacional no receptor de IGF o que acarreta uma autofosforilação de vários resíduos tirosínicos, resultando na fosforilação de vários substratos celulares (COOLICAN *et al.*, 1997). Dois substratos principais que são ativados pelo receptor de IGF são o IRS-1 e Shc (FLORINI *et al.*, 1996; COOLICAN *et al.*, 1997).

PROLIFERAÇÃO CELULAR

O caminho relacionado com a proliferação celular inclui a cascata de sinais até a transcrição de alguns fatores (ADAMS, 2002). Como citado anteriormente, o receptor de IGF é uma tirosina quinase que após ativado transfere um grupo fosfato do ATP para uma proteína com um resíduo tirosina, sendo que esse processo de fosforilação permite o recrutamento de proteínas citoplasmáticas específicas que contém o domínio SH2 ou shc que é um resíduo de serina (src homólogo 2) (FLORINI et al., 1996). Uma dessas proteínas que contém o domínio SH2 é a Grb2; a sua ativação desencadeia a ativação de uma outra proteína que é a Ras (FLORINI et al., 1996). Portanto, a fosforilação de shc ativa o Grb-2 que é uma proteína adaptadora que contém o domínio SH2 responsável pela ativação do caminho Ras e Raf-1, que são proteínas quinases (COOLICAN *et al.*, 1997). A fosforilação de Ras-Raf-1 ativa a proteína quinase MAP ou a Erk responsável pela regulação da atividade mitogênica celular (FLORINI et al., 1996; ADAMS, 2002). A FIG. 10 ilustra o caminho descrito acima de proliferação celular.

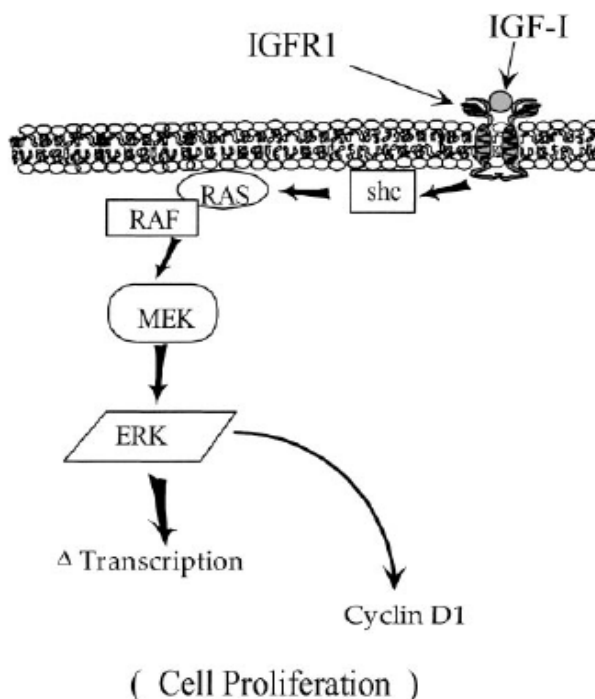


FIGURA 10 – Caminho da proliferação celular.
 FONTE: ADAMS, 2002.

DIFERENCIAÇÃO CELULAR

A fosforilação do receptor de IGF-I induz também a ligação citoplasmática com o receptor de substrato de insulina ou IRS-1 pelo seu domínio SH2 (FLORINI et al., 1996). A fosforilação de IRS-1 ativa a transmissão do sinal para a proteína quinase PI3K que fosforila outra proteína quinase, a PKB, proteína esta responsável pelo início na translação e aumento na produção dos componentes translacionais (FLORINI et al., 1996; ADAMS, 2002). Esse caminho também inibe a apoptose, ou seja, a morte programada das células do organismo (ADAMS, 2002). A FIG. 11 ilustra o caminho descrito relacionado com a diferenciação celular.

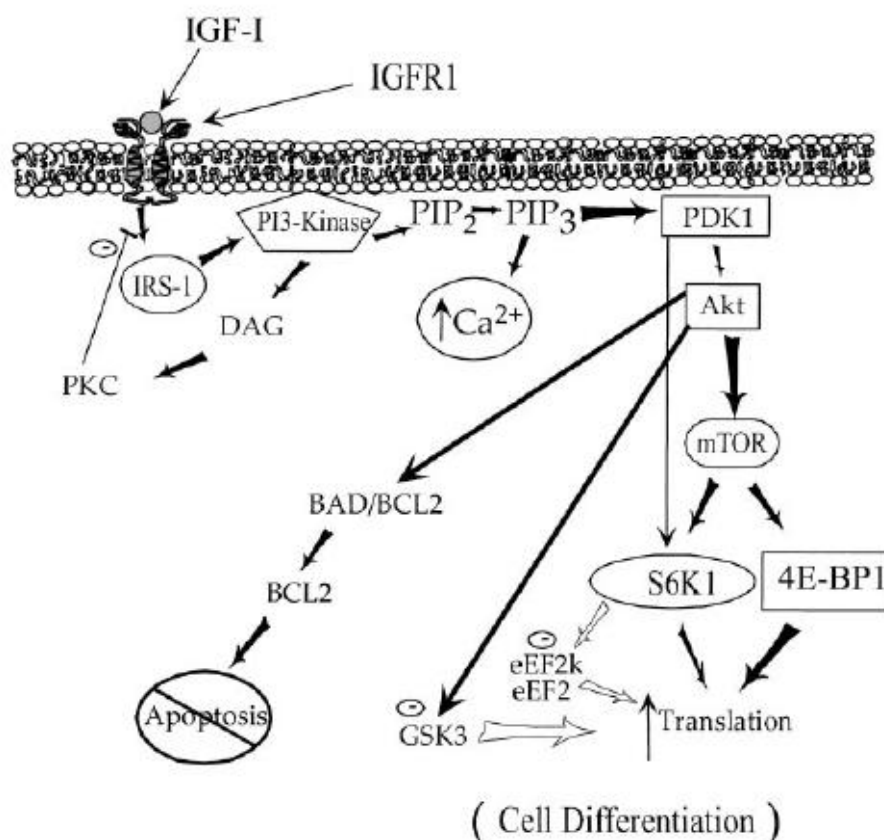


FIGURA 11 – Caminho da diferenciação celular.
 FONTE: ADAMS, 2002.

A figura abaixo (FIG. 12) resume os caminhos de transdução de sinal desempenhados após a ação do IGF-I nas células musculares.

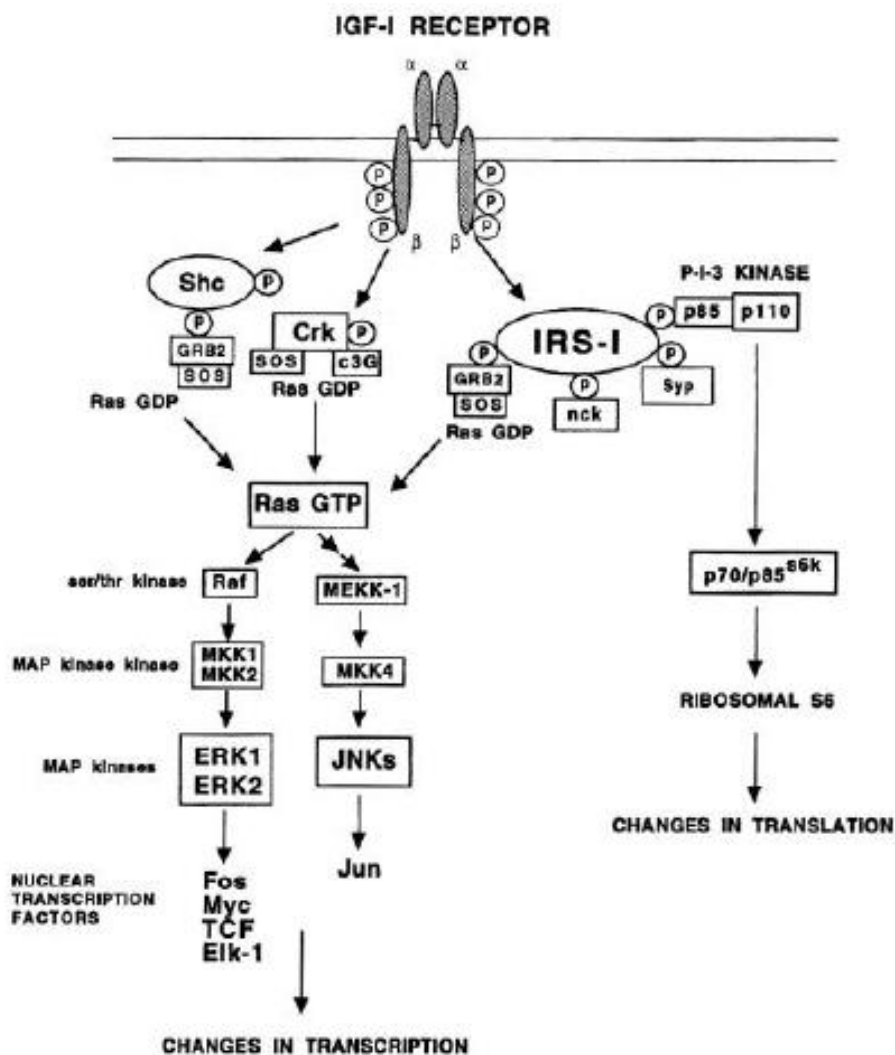


FIGURA 12 – Transdução de sinal ativada pelo IGF-I.
 FONTE: FLORINI et al., 1996.

4 CONCLUSÃO

O treinamento de força se torna um estímulo para que haja aumento da massa muscular, desde que os componentes e variáveis da carga de treinamento sejam configuradas de forma específica. O aumento de massa muscular ou hipertrofia depende, entre outros fatores, do Hormônio do crescimento e do fator de crescimento semelhante à insulina. Esses hormônios são liberados após o treinamento para atuarem na fibra muscular com o objetivo de reconstituir o tecido lesionado pelo exercício. A quantidade de hormônio liberada após o exercício depende de fatores intrínsecos e extrínsecos como a idade, sexo, estado de treinamento, estado nutricional, além da própria manipulação do treinamento. Portanto, a hipertrofia se caracteriza como um processo complexo que se estabelece pela relação entre algumas variáveis, e os hormônios são peças fundamentais para desencadear esse processo.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A atuação e interação hormonal no processo de hipertrofia muscular parecem ainda não muito claras. Os estudos apresentados nesse trabalho ainda não são conclusivos em relação aos mecanismos celulares responsáveis para esse processo. Algum caminho está indicado, porém, ele ainda é longo já que esses processos são via comum para outros mecanismos, além de sofrerem interferência de diversos fatores: estado de treinamento, carga de treinamento aplicada e a metodologia dos estudos.

REFERÊNCIAS

ADAMS, G. R. Exercise effects on muscle insulin signaling and action invited review: Autocrine/paracrine IGF-I and skeletal muscle adaptation. **Journal of Applied Physiology**, 93: 1159-1167, 2002.

AHTIAINEN *et al.* Acute hormonal responses to heavy resistance exercise in strength athletes versus nonathletes. **Canadian Journal Applied Physiology**. 29(5): 527-543, 2004.

BADILLO, J. J. G.; AYESTARÁN, E. G. **Fundamentos do Treinamento de Força: Aplicação ao Alto Rendimento Desportivo**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001.

BAMMAN *et al.* Mechanical load increases muscle IGF-I and androgen receptor mRNA concentrations in humans. **American Journal Physiology Endocrinology Metabolic**. 280: 383–390, 2001.

BORST *et al.* Effects of resistance training on insulin-like growth factor-I and IGF binding proteins. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, 33 (4): 648-653, 2001.

BUTLER, A. A.; LeROITH, D. Control of growth by the somatotropic axis: growth hormone and insulin-like growth factors have related and independent roles. **Annual Reviews of Physiology**, 63: 141-64, 2001.

CAMPBELL, G. S. Growth-hormone signal transduction. **Journal Pedlatic**, 131:S42-4, 1997.

CAMPOS *et al.* Muscular adaptations in response to three different resistance-training regimens: specificity of repetition maximum training zones. **European Journal Applied Physiology**, 88: 50–60, 2002.

CARTER-SU, C.; SCHWARTZ, J.; SMIT, L. S. Molecular mechanism of growth hormone action. **Annual Reviews Physiology**, 58:187-207, 1996.

CHAGAS, M. H.; LIMA, F. V. **Musculação: Variáveis Estruturais**. Belo Horizonte: Casa da Educação Física, 2008.

CHEEK *et al.* Skeletal muscle cell mass and growth: The concept of deoxyribonucleic acid unit. **Pediatric research**. 3: 312-328, 1971.

COOLICAN *et al.* The mitogenic and myogenic actions of insulin-like growth factors utilize distinct signaling pathways. **The Journal Of Biological Chemistry**, 272 (10), 6653–6662, 1997.

CREWTER *et al.* Possible stimuli for strength and power adaptation. **Sports Medicine**, 36 (3): 215-238, 2006.

DURAND *et al.* Hormonal Responses from Concentric and Eccentric Muscle Contractions. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, 35(6) 937-943, 2003.

FLECK, S. J.; KRAEMER, W. J. **Fundamentos do Treinamento de Força Muscular**. 2 ed. Artmed Editora. Porto Alegre.1999.

FLORINI, J. R.; EWTON, D. Z.; COOLICAN, S. A. Growth hormone and insuline-like growth factor system in myogenesis. **Endocrine Reviews**, 17: 481–517, 1996.

GARMA *et al.* Similar acute molecular responses to equivalent volumes of isometric, lengthening, or shortening mode resistance exercise. **Journal of Applied Physiology**, 102: 135-143, 2007.

GLASS, D. J. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. **The International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, 37: 1974 – 1984, 2005.

GÜLLICH; SCHMIDTBLEICHER, Struktur der Kraftfähigkeiten und Ihrer Trainings-Methoden. **Deutsche Leitschrift Für Sportmedizin**. v.50, n 7+8, p.223-234. RF Alemanha. 1999.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HÄKKINEN *et al.* Selective muscle hypertrophy, changes in EMG and force, and serum hormones during strength training in older women. **Journal of Applied Physiology**, 91: 569 – 580, 2001.

HALL, Z. W.; RALSTON E. Nuclear domains in muscle cells. **Cell**, 59: 771-772, 1989.

HAWKE, T.J. Muscle Stem Cells and Exercise Training. **Exercise and Sport Sciences Reviews**. Vol. 33, No. 2, pp. 63–68, 2005.

HEINEMEIER *et al.* Short-term strength training and the expression of myostatin and IGF-I isoforms in rat muscle and tendon: differential effects of specific contraction types. **Journal of Applied Physiology**, 102: 1573-581, 2007.

JONES, D. A.; RUTHERFORD, O. M. Human muscle strength training: The effects of three different regimes and the nature of the resultant changes. **Journal Physiology**, 391, pp. 1-11, 1987.

KANDEL, E. R; SCHWARTZ, J. H; JESSELL, T. M. **Princípios da neurociência**. 4. ed. Barueri, SP: Manole, 2003.

KOMI, P. V. **Força e Potência no Esporte**. 2ed. Porto Alegre: Artmed – bookman, 2006.

KRAEMER *et al.* Acute hormonal responses to a single bout of heavy resistance exercise in trained power lifters and untrained men. **Canadian Journal Applied Physiology**, 24(6): 524-37, 1999.

KRAEMER, W. J.; HÄKKINENN, K. **Treinamento de força para o esporte**. Ed.Artmed. Porto Alegre. 2004.

KRAEMER, W. J.; RATAMESS, N. A. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. **Sports Medicine**, 35 (4): 339-361, 2005.

KRAEMER, W. J.; SPIERING B. A. Skeletal Muscle Physiology: Plasticity and Responses to Exercise. **Hormone Research**. 66(suppl 1):2–16, 2006.

LeROITH *et al.* The Somatomedin Hypothesis: 2001. **Endocrine Reviews** 22(1): 53–74, 2001.

MACHIDA, S.; BOOTH, F. Insulin-like growth factor 1 and muscle growth: implication for satellite cell proliferation. **Proceedings of the Nutrition Society**, 63: 337-340, 2004.

MAURO, A. S. Satellite cell of skeletal muscle fibers. **Journal of Biophysical and Biochemical Cytology**. 9: 493, 1961.

McARDLE, W. D.; KATCH, F.I.; KATCH, V. L. **Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

MCCALL *et al.* Muscle fiber hypertrophy, hyperplasia, and capillary density in college men after resistance training. **Journal of Applied Physiology**, 81:2004-2012, 1996.

MORITANI, T.; deVRIES, H. A. Neural factors versus hypertrophy in the time course of muscle strength gain. **American Journal of Physical Medicine**, 58: 115-130, 1979.

SARTORELLI, V.; FULCO, M. Molecular and cellular determinants of skeletal muscle atrophy and hypertrophy. **Science Signaling**, v. 2004, 2004.

SMILIOS *et al.* Hormonal responses after various resistance exercise protocols. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, 35 (4): 644-654, 2003.

SMILIOS *et al.* Hormonal responses after a strength endurance resistance protocol in young and elderly males. **International Journal of Sports Medicine**, 28: 401- 406, 2007.

WEINECK, J. **Treinamento Ideal**. 9 ed. São Paulo: Editora Manole Ltda, 1999.

WIDEMAN *et al.* Growth Hormone Release During Acute and Chronic Aerobic and Resistance Exercise. **Sports Medicine**, 32 (15): 987-1004, 2002.

WIDEMAN *et al.* The impact of sex and exercise duration on growth hormone secretion. **Journal of Applied Physiology**, 101: 1641-1647, 2006.