Universidade de São Paulo

Saúde da Criança e do Adolescente

Marcos Corrêa Junior

Cinética do eixo GH/IGF-I, da proteína de ligação
IGFBP-3 em adolescentes submetidos a dez semanas
de treinamento de hipertrofia muscular

Ribeirão Preto

2017

Marcos Corrêa Junior

**Cinética do eixo GH/IGF-I, da proteína de ligação
IGFBP-3 em adolescentes submetidos a dez semanas
de treinamento de hipertrofia muscular**

Dissertação apresentada a
Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto – Universidade de
São Paulo, para obtenção do
Título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Carlos
Eduardo Martinelli Junior

Ribeirão Preto

2017

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

Cinética do eixo GH/IGF-I, da proteína de ligação IGFBP-3 em adolescentes submetidos a dez semanas de treinamento de hipertrofia muscular. Ribeirão Preto, 2017.

64 p. : il. ; 30 cm

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

Nome: CORREA JR, Marcos Corrêa Junior

Título: Cinética do eixo GH/IGF-I, da proteína de ligação IGFBP-3 em adolescentes submetidos a dez semanas de treinamento de hipertrofia muscular.

Dissertação apresentada a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Aprovado em:

Banca examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

RESUMO

CORRÊA JUNIOR, Marcos. **Cinética do eixo GH/IGF-I, da proteína de ligação IGFBP-3 em adolescentes submetidos a dez semanas de treinamento de hipertrofia muscular.** Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

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. Níveis basais de IGF-I estão correlacionados positivamente com massa muscular em crianças, adolescentes e adultos. A cinética do IGF-I e IGFBP-3 durante o treinamento crônico ainda não está totalmente esclarecida e um ótimo estímulo para maximizar uma resposta anabólica no treinamento com pesos ainda permanece obscuro. O objetivo do presente estudo foi analisar a cinética das concentrações de IGF-I e da proteína de ligação IGFBP-3 em adolescentes submetidos a dez semanas de treinamento de hipertrofia. As concentrações séricas de IGF-I e IGFBP-3 foram determinadas na 1ª, 5ª e 10ª 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 1ª, 5ª e 10ª semana de treinamento e comparada à cinética de IGF-I e da IGFBP-3. O IGF-I apresentou aumento significativo no primeiro momento de avaliação entre o pré e pós-treino ($p=0,03$) e ao longo das 10 semanas de treinamento ($p=0,003$). Em relação à IGFBP-3 não foi possível identificar variação significativa entre o pré e o pós-treino em nenhuma das avaliações ou ao longo das 10 semanas de treinamento. A massa corporal, massa magra, a porcentagem de gordura e índice de massa corporal dos voluntários mantiveram-se inalterados ao longo das 10 semanas de treinamento. Correlação negativa foi observada entre a variação na massa muscular e a variação das concentrações séricas de IGF-I quando comparados os dados das avaliações da 1ª e 10ª semanas ($r=-0,62$; $p=0,002$). Em resumo, o IGF-I, mas não a IGFBP-3, mostrou-se sensível aos efeitos agudos e crônicos do treinamento com pesos apresentando-se como um biomarcador de estado de treinamento em voluntários não atletas. A relação

negativa entre a variação do IGF-I e a variação da massa magra pode sinalizar um aumento da sensibilidade ao IGF-I com o treinamento.

Palavras-chave: IGF-I. Treinamento com pesos. Adolescentes.

ABSTRACT

CORRÊA JUNIOR, Marcos. **Kinetic of the GH/IGF-I axis and IGFBP-3 in adolescents submitted to ten weeks of muscle hypertrophy training.** Master of Science - Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Regular physical exercise during childhood and adolescence can promote growth and development of muscle mass and bone mass. In this context, physical exercise is closely linked to the anabolic function of the GH / IGF-I axis. Baseline IGF-I levels are positively correlated with muscle mass in children, adolescents and adults. The kinetics of IGF-I and IGFBP-3 during chronic training is not fully understood yet; a good stimulus to maximize the anabolic response in resistance training remains unclear. The aim of the present study was to analyse the kinetics of IGF-I and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3) in adolescents undergoing ten weeks of hypertrophy training. Serum IGF-I and IGFBP-3 concentrations were determined at the 1st, 5th and 10th week of resistance training. Body composition, lean mass, fat percentage and body mass index were also evaluated at the 1st, 5th and 10th week and compared to the changes in serum IGF-I and IGFBP-3. IGF-I levels increased during the training session at the first evaluation ($p=0,03$) and also increased during the 10 weeks of training ($p=0,003$). No changes in IGFBP-3 levels were observed during a training session or during the 10 weeks of training. Body mass, lean mass, fat percentage and body mass index of the volunteers remained unchanged throughout the 10 weeks of training. Negative correlation was observed between the variation in muscle mass and changes in serum IGF-I when data from the 1st and the 10th weeks were compared ($r=-0,62$; $p=0,002$). In summary, IGF-I but not IGFBP-3 was sensitive to the acute and chronic effects of resistance training and can be considered as a biomarker of training status in non-athlete volunteers. The negative correlation between the variations in lean mass and IGF-I could sign to a training induced increase in IGF-I sensitivity.

Keywords: IGF-I. Resistance Training. Adolescents.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALS - Subunidade Proteica **Á**cido-**L**ábil

EDP-IGF-I – **E**score **D**esvio **P**adrão - **I**nsulin-like **G**rowth **F**actor **I**

EDP-IGFBP-3 - **E**score **D**esvio **P**adrão - **I**nsulin-like **G**rowth **F**actor **B**inding **P**rotein **3**

ENTRE-FASES – Momento 1 x Momento 2 x Momento 3

ELISA – **E**nzyme-linked **I**mmunosorbent **A**ssay (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática)

GH - **H**ormônio do **C**rescimento

GHBP – **G**rowth **H**ormone-**B**inding **P**rotein (Proteína Carreadora do Hormônio do Crescimento)

INTRA-FASE – Pré x Pós – Pré x 24h – Pós x 24h no mesmo Momento

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

IGF-I – **I**nsulin-like **G**rowth **F**actor **I** (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina I)

IGF-IR - **I**nsulin-like **G**rowth **F**actor **I** **R**eceptor (Receptor do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina I)

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

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

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

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

IGFBP-5 - **I**nsulin-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

kDa - Kilo-**D**altons

Kg – Kilograms (Quilograma)

M₁ - **M**omento **1**

M₂ - **M**omento **2**

M₃ - **M**omento **3**

mL – Mililitro

mm - Milímetro

ng/mL – Nanograma por mililitro

RI - Receptor de Insulina

rpm – Rotações **P**or **M**inuto

TP - Treinamento com **P**esos

USP – Universidade de **S**ão **P**aulo

Δ MM – **D**elta **M**assa **M**agra

Δ EMM – **D**elta **E**stimativa de **M**assa **M**uscular

Sumário

1. INTRODUÇÃO	9
1.1. IGF-I e Exercício Físico	11
1.2. Treinamento com Pesos, Hipertrofia e IGF-I	13
2. JUSTIFICATIVA	18
3. OBJETIVO GERAL	19
3.1. Objetivo Específico	19
4. MÉTODOS	20
4.1. Casuística	20
4.2. Desenho Experimental	20
4.3. Medidas Antropométricas	21
4.4. Estimativa de Massa Muscular	22
4.5. Protocolo de Treinamento	23
4.6. Coleta de sangue, separação e armazenamento das amostras	24
4.7. Imunoensaios	25
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	26
6. RESULTADOS	27
7. DISCUSSÃO	38
8. CONCLUSÃO	46
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
10. Anexos	55

1. INTRODUÇÃO

O crescimento é a principal característica que diferencia a criança e o adolescente do indivíduo adulto (MARTINELLI JR; CUSTÓDIO; OLIVEIRA, 2008). Neste aspecto, a infância e adolescência apresentam padrões semelhantes na maioria dos indivíduos e a herança genética e os componentes do eixo GH/IGF-I são os fatores que diretamente influenciam esse processo (MARTINELLI JR; CUSTÓDIO; OLIVEIRA, 2008).

O potencial de crescimento linear é geneticamente determinado e existem vários fatores hormonais de ação local ou sistêmica intervenientes. Desta forma, a puberdade é profundamente marcada pela ação sinérgica do GH, IGF-I e esteroides gonadais, onde todos mostram um significativo aumento em suas concentrações durante este período (PHILLIP; LAZAR, 2003).

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). Estes autores dizem ainda que o sistema IGF constitui a via final na qual a maioria dos fatores que atuam no processo de crescimento exerce sua ação.

O IGF-I é uma molécula de cadeia única com peso molecular de 7.649 daltons, 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 hormônio do crescimento estimula a síntese de IGF-I na maioria dos tecidos, entretanto, o fígado é o principal órgão responsável pela produção do IGF-I circulante. A produção local de IGF-I nos diferentes tecidos proporciona uma ação autócrina e parácrina que contribui para um efeito fisiológico no corpo todo. Por outro lado, a secreção de GH é regulada pelo IGF-I e IGF-II por um sistema de feedback negativo no qual elevada concentração de IGF sérico inibe a secreção de GH. (MARTINELLI JR; CUSTÓDIO; OLIVEIRA, 2008, VELLOSO 2008, NINDL e PIERCE 2009).

Os efeitos do IGF-I são mediados principalmente pelo receptor de IGF-I tipo 1 (IGF-IR), que apresenta uma atividade tirosina quinase e sinaliza através da via fosfatidinositol 3 quinase/ATK. O IGF-I também se liga ao receptor de insulina (InsR), porém, com menor afinidade. A semelhança estrutural entre o IGF-IR e o InsR permite que os receptores híbridos compostos por um hemi-IGF-IR e um hemi-InsR sejam formados em células que expressam os dois receptores (MARTINELLI JR; CUSTÓDIO; OLIVEIRA, 2008; VELLOSO 2008).

O IGF-I é encontrado na circulação como integrante de um complexo ternário de 150kDa, formado por uma proteína transportadora (IGFBP-3) e uma subunidade proteica ácido-lábil (ALS). E que o complexo IGF-IGFBP-3-ALS não transpõe a barreira endotelial devido ao seu peso molecular, funcionando como um reservatório circulante, aumentando a vida média do IGF-I de 10 minutos, na sua forma livre, para 15 horas. Há seis proteínas transportadoras (IGFBPs), que são produzidas em diversos órgãos e tecidos do organismo, nas quais o IGF-I se associa: IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-4, IGFBP-5 e IGFBP-6. E além de aumentarem a vida média do IGF-I, as IGFBPs modulam suas ações autócrinas, parácrinas e endócrinas, podendo potencializá-las ou inibi-las (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 vida média 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, entretanto, o glucagon e o cortisol podem estimular sua secreção em situações de insulinemia controlada ou hipoinsulismo (HILDING et al. 1993).

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).

A IGFBP-3 é a mais abundante na circulação, ligando 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).

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).

1.1. 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). Consequentemente, níveis basais de IGF-I estão positivamente correlacionados com massa muscular e aptidão física em crianças, adolescentes e adultos (POEHLMAN; COPELAND, 1990).

Como salientou Naughton et al. (2000), 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, sendo que no período pré-puberal sua secreção está diminuída, não havendo diferenças entre os sexos e apresentando as maiores concentrações no final da puberdade, aproximadamente, dos 15 aos 19 anos, declinando após os 20 anos de idade.

Autores como Izquierdo et al. (2006), afirmam que a cinética do IGF-I ao treinamento crônico ainda não está totalmente esclarecida. Destaca Rarick et al. (2007), que a cinética das concentrações circulantes de IGF-I talvez indique que não há uma relação estreita entre as alterações do IGF-I induzidas por um curto período de treino com as adaptações provocadas por um período mais longo de treinamento.

Alguns autores têm especulado a possibilidade de haver uma cinética do eixo GH/IGF-I em duas fases (Figura 1), sendo 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 (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 et al., 2010).

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

Os 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, ainda não está claro se a hipótese que aponta sobre uma possível cinética binária do eixo GH/IGF-I passando por uma fase catabólica e outra anabólica também ocorra em seres humanos durante um programa de treinamento prolongado (ROSENDAL et al., 2002).

1.2. Treinamento com Pesos, Hipertrofia e IGF-I

O treinamento de força, também conhecido como treinamento contra resistência ou 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 (FLECK; KRAEMER, 2006).

Acrescenta ainda Fleck e Kraemer (2006), que o TP constitui 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 Colégio Americano de Medicina Esportiva e a Associação Americana do Coração 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.

Conforme Philippou et al. (2007), o exercício é um dos mais poderosos estímulos para reorganização estrutural, metabólica e funcional das células musculares esqueléticas. Todavia, os mecanismos celulares e moleculares responsáveis pela sinalização do crescimento muscular em aumentos de carga externa ainda são mal compreendidos (BODINE, 2006). Contudo, sabe-se que a expressão de certos fatores de crescimento medeia 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).

Os processos celulares de regeneração de miofibras 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. Estes processos parecem ser modulados por uma ação autócrina e/ou ação parácrina do IGF-I produzido localmente (ADAMS, 2002). 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).

Como ficou salientado em estudos anteriores, o TP como é um potente estimulador para um aumento agudo na circulação de hormônios, como o hormônio do crescimento, em homens jovens (KRAEMER et al., 1990). 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).

Através da literatura foi possível observar que alguns estudos não relatam alterações nas concentrações de IGF-I após uma sessão aguda de TP. Nindl et al. (2001) analisou as concentrações de IGF-I por 13 horas após uma sessão de TP em adultos fisicamente ativos. Os autores não encontraram alterações nas concentrações de IGF-I, entretanto, os autores salientam que o IGFBP-3 aumentou após a sessão e retornou a níveis basais e assim permanecendo nas demais horas de observação.

Visando comparar respostas endócrinas em um protocolo de TP com alto volume (4 e 6 séries com 10 a 12 repetições, com um minuto de intervalo) com outro com intensidade elevada (4 e 6 séries com 3 a 5 repetições, com três minutos de intervalo) em jovens treinados foi visto que o hormônio do crescimento, cortisol e insulina foram maiores no grupo que fez o protocolo com alto volume em comparação ao protocolo de alta intensidade, enquanto que não houve diferenças entre os protocolos nas observações de IGF-I e testosterona (GONZALEZ et al., 2015).

Divergindo dos estudos citados, outras pesquisas encontraram alterações nas concentrações de IGF-I após uma sessão aguda de TP. Em um trabalho realizado por Tsai et al. (2014), foram analisadas as funções cognitivas e endócrinas após uma sessão treinamento com pesos em jovens adultos, onde os voluntários foram alocados em três grupos, sendo um grupo no protocolo alta intensidade, outro grupo no protocolo moderada intensidade e outro sem intervenção de exercícios. Logo

após a aplicação do teste cognitivo os voluntários faziam o treinamento com pesos nas suas respectivas intensidades. Os resultados demonstraram um aumento sérico nas concentrações de GH e IGF-I nos grupos de alta e moderada intensidade quando comparado ao grupo que não fez exercícios. Ainda segundo os autores, jovens homens treinados podem aumentar a circulação de IGF-I em resposta a uma sessão de treinamento com pesos.

Já em outro estudo com TP, foram comparados os efeitos da ordem dos exercícios e número de repetições sobre as concentrações de IGF-I e outros hormônios em jovens (± 21 anos) com o peso normal e obesos. Segundo os autores, foram observados um aumento nas concentrações de IGF-I após a sessão de exercício, com o retorno das concentrações basais após 30 minutos de descanso (VATANI; AHMADI; SALAVATI, 2016).

Em seu trabalho, onde a resposta de um TP agudo e intenso na circulação das concentrações das proteínas de ligação do hormônio do crescimento (GHBP) em jovens adultos treinados foram analisadas, Rubin et al. (2005) observaram que o grupo treinado e o grupo não treinado exibiram uma elevação nos valores de GHBP sérico comparado com valores pré-exercício. Ainda segundo os autores, ambos os grupos retornaram as concentrações pré-exercício 45 minutos pós-exercício. Acrescenta ainda Rubin et al. (2005), que o IGF-I apresentou um aumento nas suas concentrações plasmáticas em ambos os grupos, contudo, suas concentrações retornaram aos níveis pré-exercício 15 minutos pós-exercício, com as concentrações de IGF-I sendo significativamente maiores no grupo treinado, sugerindo que o aumento foi devido a uma adaptação com a regulação desse hormônio.

Em outra análise, foram investigados os efeitos de uma contração concêntrica versus uma contração excêntrica nas concentrações de IGF-I RNAm em jovens adultos do sexo masculino e feminino. Os pesquisadores observaram que os níveis de IGF-I RNAm aumentaram em até 48 horas tanto na contração concêntrica quanto na contração excêntrica sendo que o aumento na contração excêntrica foi significativa. Os autores concluíram que o aumento na ativação de IGF-I está envolvido com regeneração tecidual após um dano induzido por sobrecarga (BAMMAN et al., 2001).

Em mais estudo no qual foi utilizado um protocolo agudo de TP, West et al. (2009) investigaram se o exercício elevaria as concentrações sistêmicas de testosterona, GH e IGF-I na síntese de proteína miofibrilar pós-exercício em adultos jovens. Segundo os autores, os voluntários que fizeram o protocolo de exercícios com um volume maior apresentaram concentrações de GH e IGF-I maiores, sendo que o GH apresentou um aumento em suas concentrações de 8 vezes em relação ao pico. Os autores acrescentam que as concentrações de IGF-I aumentaram apenas 1,3 vezes em relação ao pico.

Em função desta evidência, West et al. (2009) concluíram que um aumento na síntese de proteína muscular é capaz de ocorrer sem um aumento nas concentrações de hormônios anabólicos, mesmo após uma elevação aguda que pode ocorrer em seguida a uma sessão de TP.

2. JUSTIFICATIVA

Embora ainda não se tenham explicações adequadas para inúmeros questionamentos relacionados com os efeitos da prática regular de exercícios físicos envolvendo integrantes da população jovem, verifica-se que, nos últimos anos, uma grande quantidade de informações vem sendo acumulada com referência ao assunto, muito provavelmente, em função do aumento da participação de jovens em programas de treinamento ofertados e pela proliferação de inúmeras academias no Brasil. Nesse sentido, aumenta-se a preocupação com a forma de dosar a intensidade do esforço oferecido pelos programas de treinamento.

Tendo em vista a relação entre estado de treinamento e nível de atividade física com o aumento ou inibição do eixo GH/IGF-I, que por sua vez, pode afetar tanto o estado anabólico quanto catabólico de jovens expostos a programas de treinamento (ELLOUMI et al., 2005; ELIAKIN; NEMET, 2010), entende-se que a avaliação das possíveis mudanças nas concentrações de IGF-I e suas proteínas de ligação, particularmente a IGFBP-3, pode ser interessante, na medida em que, a cinética destas variáveis pode interferir diretamente no desempenho dos adolescentes e, muito provavelmente demonstrar em que estado de sobrecarga de treinamento os adolescente se encontra em determinado período de sua preparação (NEMET et al., 2012).

Reforçando esta ideia, Rarick et al. (2007) afirmam que a utilidade do estudo das concentrações circulantes de IGF-I e suas proteínas de ligação reside em sua aparente capacidade de servir como importante biomarcador tanto do estado metabólico assim como do status de saúde dos indivíduos.

Ainda de acordo com Steinacker, Reissnecker e Liu (2004), o entendimento da função dos hormônios e do papel regulatório que o sistema muscular pode realizar durante a prática de exercícios será fundamental para a obtenção de uma compreensão mais profunda do complexo mecanismo de adaptação do organismo ao exercício e treinamento físico. E como coloca Gonzalez et al. (2015), o ótimo estímulo para maximizar uma resposta anabólica no treinamento com pesos ainda permanece obscuro.

3. OBJETIVO GERAL

O objetivo do presente estudo foi analisar a cinética do IGF-I e da IGFBP-3 em adolescentes submetidos a dez semanas de treinamento de hipertrofia.

3.1. Objetivo Específico

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

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

Verificar eventuais correlações na cinética do IGF-I e da IGFBP-3 com a massa magra e porcentagem de gordura corporal dos adolescentes ao longo das dez semanas de treinamento de hipertrofia, mais precisamente na 1ª, 5ª e 10ª semanas de treinamento.

4. MÉTODOS

A população deste estudo foi composta por 22 adolescentes masculinos 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.

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).

Como critério 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. Foi pedido aos participantes que mantivessem sua alimentação normal e que não praticassem outro tipo de exercício durante o experimento.

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.

4.1. Casuística

4.2. 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 voluntários 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 voluntários. A coleta de sangue foi realizada antes do início da sessão de treino, antecedida por 15min de repouso e 30min 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.

Todos os procedimentos ocorreram na fase inicial (1ª semana), fase intermediária (5ª semana) e na fase final (10ª semana) da periodização das sessões de treinamento dos adolescentes. A divulgação do projeto para seleção de voluntários foi feita por meio de cartazes fixados em varias unidades da USP Ribeirão Preto e em academias da cidade de Ribeirão Preto-SP.

Desenho do estudo:

4.3. Medidas Antropométricas

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, suprailíaca 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 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.

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

% 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).

Todas as medidas antropométricas foram realizadas pelo mesmo investigador.

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):

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

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

4.4. 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.

4.5. 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, que foi composto por dois dias de treinamento aeróbio e três dias de treinamento com pesos, no mesmo protocolo de exercícios do experimento, entretanto, com um volume alto.

A intensidade foi determinada por zona de repetições máximas (10 a 12 repetições máximas). Ou seja, os participantes foram orientados a utilizarem 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.

O protocolo de TP utilizado teve duração de 10 semanas, sendo dividido em três treinos A, B e C. Todos os voluntários fizeram os três treinos, pois estes foram rotativos, 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 dando sequencia a rotatividade dos treinos nos demais dias. O treino A estimulou os músculos do peito, ombro e tríceps, o treino B estimulou os músculos dorsais e bíceps e o treino C estimulou os músculos da coxa, perna e abdômen. Foram realizadas 5 sessões por semana, e cada sessão teve a duração de 50 a 60 minutos. Foram realizados 3 séries com 10 a 12 repetições no exercícios mostrados no quadro 1. O tempo de recuperação entre as séries foi de 60 a 90 segundos. A frequência às sessões de treinamento foi superior a 80% (40 sessões).

Quadro 1: Protocolo de exercícios.

Exercícios	Treino A	Treino B	Treino C
	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	3 x 10-12
Intervalo de descanso	60-90 segundos	60-90 segundos	60-90 segundos
Frequência semanal	5 dias	5 dias	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.

Em todos os treinos os voluntários foram acompanhados pelo mesmo profissional em Educação Física.

4.6. 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 seria realizada foi devidamente higienizada com etanol 70%. Foram coletados 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 foram centrifugadas entre 0 e 4°C a 3000rpm por 15 minutos para separação do soro. O soro assim obtido foi retirado do tubo de coleta e armazenado em tubos de 1,5mL para posterior congelamento a -80°C. O conteúdo restante dos tubos de coleta foi descartado de forma apropriada.

4.7. Imunoensaios

As determinações das concentrações séricas de IGF-I e IGFBP-3 foram realizadas por um ensaio imunocolorimétrico específico, o Enzyme-linked Immunosorbent Assay - ELISA. Este teste se baseia nas reações antígeno-anticorpo detectáveis através de reações enzimáticas. Para isto foram utilizados os kits comerciais Immulite 2000 IGF-I e Immulite 2000 IGFBP-3. As concentrações séricas foram obtidas em ng/mL.

Todas as amostras foram analisadas em duplicata dentro do mesmo ensaio. As variações intra-ensaio foram 2.4 % para o IGF-I e 2.3 % para o IGFBP-3. A sensibilidade do ensaio foi 5 ng/ml para o IGF-I e 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. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os valores de IGF-I e IGFBP-3 estão expressos em mediana e intervalo interquartil.

Os valores das concentrações de IGF-I e IGFBP-3 foram corrigidos para idade usando como referência os valores proposto por Guven et al. (2013) e expressos em escore desvio padrão, valores que também foram utilizados na análise estatística. Para comparação de medidas de um mesmo individuo em diferentes momentos (intra-fase) foi utilizado o Teste de Friedman com pós-teste de Dunn (3 ou mais avaliações) e o teste de Wilcoxon (duas determinações).

Na análise da correlação entre duas variáveis foi utilizado o teste de correlação simples de Spearman.

Para comparação dos tempos entre si foram ajustados modelos lineares de efeitos mistos. Comparações múltiplas foram feitas através de contrastes ortogonais, apenas quando houvesse indícios de diferença entre, pelo menos, dois períodos. O software utilizado é o SAS 9.4.

Foi adotado nível de significância de 0,05.

6. RESULTADOS

Os principais efeitos das sessões de treinamento com pesos sobre as concentrações séricas de IGF-I, IGFBP-3 e sobre a composição corporal verificado nos diferentes momentos do treinamento dos voluntários adolescentes estão sumarizados nas tabelas 1, 2 e 3, e nas figuras 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 e 12.

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 mediana e intervalo interquartil.

VARIÁVEIS	MOMENTOS		
	M ₁	M ₂	M ₃
Massa corporal (kg)	70 (64 - 82)	70 (65 - 74)	76 (75 - 82)
Massa magra (kg)	63 (57 - 67)	64 (58 - 67)	63 (59 - 78)
Massa muscular (Kg)	33 (31 - 34)	32 (30 - 35)	33 (31 - 35)
% de gordura	15 (14 - 18)	14 (14 - 19)	15 (13 - 18)
IMC	24 (22 - 26)	24 (22 - 26)	23 (23 - 26)

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

* $p \leq 0,05$

Por meio da análise dos dados não foi possível identificar evidências significantes nos valores de massa corporal ($p=0,7$), massa magra ($p=0,5$), massa muscular ($p=0,6$), porcentagem de gordura ($p=0,09$) e índice de massa corporal ($p=0,9$) aferidos nos voluntários ao longo das dez semanas de treinamento.

Tabela 2 – Concentrações séricas de IGF-I e IGFBP-3 (ng/mL) observados nos voluntários (n=22) nos diferentes momentos do treinamento ao longo de 10 semanas. Valores expressos em mediana e intervalo interquartil.

	MOMENTOS		
	M ₁	M ₂	M ₃
IGF-I (ng/mL)			
Pré-treino*	240 ⁺ (214 – 270)	239 (224 – 269)	249 (226 – 288)
Pós-treino	241 ⁺ (217 – 270)	240 (224 – 259)	265 (251 – 429)
24 h	237 (223 – 260)	243 (228 – 271)	250 (233 – 284)
IGFBP-3 (ng/mL)			
Pré-treino	4.05 (3.55 – 4.32)	4.09 (3.50 – 4.43)	4.13 (3.57 – 4.63)
Pós-treino	4.12 (3.67 – 4.57)	4.08 (3.63 – 4.38)	4.26 (3.69 – 4.76)
24 h	4.04 (3.65 – 4.43)	3.85 (3.62 – 4.64)	4.20 (3.78 – 4.53)

* p ≤ 0,05 para comparações pareadas entre-fases (Momento 1 x Momento 3).

+ p ≤ 0,05 para comparações pareadas intra-fases (pré x pós).

Tabela 3 – Concentrações séricas de IGF-I e IGFBP-3 (EDP) observados nos voluntários (n=22) nos diferentes momentos do treinamento ao longo de 10 semanas. Valores expressos em mediana e intervalo interquartil.

	MOMENTOS		
	M ₁	M ₂	M ₃
EDP-IGF-I			
Pré-treino*	0.07 ⁺ (-0.35 – 0.55)	0.05 (-0.19 – 0.53)	0.22 (-0.16 – 0.84)
Pós-treino	0.09 ⁺ (-0.26 – 0.55)	0.06 (-0.19 – 0.37)	0.47 (0.24 – 0.71)
24 h	0.02 (-0.06 – 0.39)	0.12 (-0.13 – 0.56)	0.23 (-0.05 – 3.21)
EDP-IGFBP-3			
Pré-treino	-1.04 (-1.44 - -0.81)	-1.03 (-1.50 - -0.72)	-0.97 (-1.42 - -0.56)
Pós-treino	-0.98 (-1.34 - -0.61)	-1.01 (-1.37 - -0.76)	-0.87 (-1.33 - -0.46)
24 h	-1.04 (-1.36 - -0.63)	-1.20 (-1.38 – 0.55)	-0.91 (-1.24 - -0.64)

* p ≤ 0,05 para comparações pareadas entre-fases (Momento 1 x Momento 3).

⁺ p ≤ 0,05 para comparações pareadas intra-fases (pré x pós).

EDP = Escore do Desvio Padrão.

Com relação aos valores de IGF-I (Tabela-2) analisados intra-fase (pré x pós) foram observadas diferenças significativas nos resultados obtidos no momento 1 (p=0,03) não sendo identificados nas demais comparações. E na correção do valores de IGF-I corrigidos pela idade, também no intra-fase (EDP-IGF-I pré x EDP-IGF-I pós) do momento 1, da mesma forma verificou-se diferenças significativas nos resultados (p=0,03) não sendo identificados nas demais comparações. Já com relação à análise realizada ao longo das dez semanas de treinamento (entre-fases) foi possível observar diferenças significativas entre os valores de IGF-I pré M₃ quando comparado a valores de IGF-I pré M₁ (p=0,003). Diferenças significativas

também foram observadas nos valores de EDP-IGF-I pré M_3 quando comparado aos do EDP-IGF-I pré M_1 ($p=0,003$).

Com relação aos valores de IGF-I obtidos no entre-fases (IGF-I pós M_1 x IGF-I pós M_3 e IGF-I 24h M_1 x IGF-I 24h M_3) não foi possível identificar evidências significativas apesar de ter sido observado valores de p próximos ao nível de significância estatística ($p=0,06$ e $p=0,05$, respectivamente). Quanto aos valores de EDP-IGF-I obtidos no entre-fases (EDP-IGF-I pós M_1 x EDP-IGF-I pós M_3 e EDP-IGF-I 24h M_1 x EDP-IGF-I 24h M_3) da mesma forma não foram identificados diferenças, apesar de ter sido observado valores de p próximos ao nível de significância estatística ($p=0,08$ e $p=0,07$).

Quanto aos valores de IGFBP-3 (Figura 8), por meio da análise dos dados as concentrações de IGFBP-3 analisadas nos momentos pré, pós e 24h (intra-fase) não apresentaram evidências significativas, o mesmo ocorrendo quando os valores de IGFBP-3 foram comparados no entre-fases. Quando os valores de IGFBP-3 foram corrigidos pela idade (Figura 9), também não foram encontradas alterações significativas entre os diferentes momentos de avaliação (intra e entre-fases).

Na Figura 2 e 3 é possível visualizar a cinética das concentrações séricas de IGF-I e EDP-IGF-I dosados antes e após uma sessão de treinamento no momento 1 (intra-fase, pré x pós).

Figura 2 – Cinética das concentrações de IGF-I (ng/mL) antes (pré) e após (pós) uma sessão de treinamento no momento 1. ($p=0,03$)

Figura 3 – Cinética das concentrações de IGF-I expresso em EDP (EDP-IGF-I), antes (pré) e após (pós) uma sessão de treinamento no momento 1. ($p=0,03$)

Estas figuras permitem identificar uma elevação aguda nas concentrações de IGF-I e EDP-IGF-I.

Já nas Figuras 4 e 5 é possível visualizar a cinética das concentrações séricas de IGF-I e EDP-IGF-I dosados no Pré-treino do momento 1 e do Pré-treino do momento 3.

Estas figuras permitem identificar elevações crônicas nas concentrações de IGF-I, assim observando uma adaptação crônica relacionada ao exercício.

Figura 4 – Cinética das concentrações séricas de IGF-I (ng/mL) antes (pré) do treino nos momentos 1 e 3 (Entre-fases).

Figura 5 – Cinética das concentrações de IGF-I expresso em EDP(EDP-IGF-I) antes (pré) do treino nos momentos 1 e 3 (Entre-fases).

Figura 6 – Cinética das concentrações séricas de IGF-I (ng/mL) no pós-treino nos momento 1 e 3 (Entre-fases).

Figura 7– Cinética das concentrações séricas de IGF-I (ng/mL) no 24h nos momento 1 e 3 (Entre-fases).

Figura 8 – Concentrações séricas de IGFBP-3 nos 3 momentos de avaliação M₁, M₂ e M₃. Linha continua representa mediana e a caixa o intervalo interquartil.

Figura 9 – Concentrações séricas de EDP-IGFBP-3 nos 3 momentos de avaliação M₁, M₂ e M₃. Linha continua representa mediana e a caixa o intervalo interquartil.

Correlação negativa (Figura 10) entre os valores de delta massa magra e os valores de delta IGF-I foi observado ($r=-0,57$; $p=0,01$), assim como entre os valores de delta estimativa de massa muscular (ΔEMM : M₃ – M₁) e os valores de delta IGF-I ($r=-0,62$; $p=0,002$) (Figura 11).

Figura 10 – Correlação entre a variação da massa magra ($\Delta MM: M_3 - M_1$) e a variação da correlação sérica de IGF-I ($\Delta IGF-I \text{ pré: } M_3 - M_1$) entre os momentos 1 e 3.

Figura 11 – Correlação entre a variação da estimativa de massa muscular ($\Delta EMM: M_3 - M_1$) e a variação da correlação sérica de IGF-I ($\Delta IGF-I \text{ pré: } M_3 - M_1$) entre os momentos 1 e 3

Figura 12 – Correlação dos valores de $\Delta\% \text{ Gordura } (M_3 - M_1)$ com valores de $\Delta\text{IGF-I } (\text{IGF-I pré } M_3 - \text{IGF-I pré } M_1)$.

Com a análise da cinética das concentrações séricas de IGF-I parece razoável sugerir que o IGF-I mostrou-se bastante sensível tanto aos efeitos de uma sessão de treino (efeito agudo) quanto aos efeitos crônicos do treinamento observados ao longo das 10 semanas de treinamento com pesos. Em contra posição, a IGFBP-3 demonstrou uma cinética independente de efeitos agudos e crônicos do treinamento.

7. DISCUSSÃO

No presente estudo uma fase anabólica, relacionada a um protocolo crônico de treinamento com pesos, foi observada. Sendo esta detectada pelos aumentos nas concentrações de IGF-I e de EDP-IGF-I em pré M₃ quando comparado a IGF-I e EDP-IGF-I pré M₁.

Como já mencionado, tem sido postulado por Eliakin et al. (1998) e Eliakin e Nemet (2010) a possibilidade de haver um comportamento bifásico do eixo GH/IGF-I, ou seja, uma fase catabólica que é acompanhada por uma redução nos níveis 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.

Embora para Eliakin e Nemet (2010), exatamente como e quando esta troca de fase acontece e se é necessário uma fase catabólica para que ocorra uma segunda fase denominada anabólica ainda é desconhecido.

O presente estudo não encontrou um comportamento bifásico, sendo somente a anabólica encontrada. Acredita-se que a identificação desta fase tenha sido obtida devido a uma adaptação crônica ao protocolo de exercícios.

De acordo com Lambert e Flynn (2002) um protocolo de treinamento com pesos elaborado para estimular a hipertrofia muscular envolve a execução de múltiplas séries com 6-12 repetições com curto período de descanso entre as séries. Acrescenta ainda Kraemer et al. (1991), que essa rotina possa induzir a um maior estresse metabólico.

Neste sentido, o estresse metabólico causado pelo exercício pode gerar um acúmulo de metabólitos, principalmente o lactato, piruvato e os íons de hidrogênio (SUGA et al., 2009). E o acúmulo de metabólitos, produzidos pelo estresse metabólico induzido pelo exercício, pode aumentar as concentrações de hormônios anabólicos (HANSEN et al., 2001). Segundo Salgueiro et al. (2014) 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.

Teoricamente altas concentrações de hormônios circulantes aumentariam a interação desses com seus receptores, o que pode ter uma importância na hipertrofia muscular no período pós-treino (CREWETHER et al., 2001). Pois, aumentos nas concentrações de IGF-I, testosterona e GH induzidos metabolicamente, estão envolvidos com um efeito positivo na síntese de proteínas muscular pós-exercício (SCHOENFELD, 2013).

Em contraposição Wilkinson et al. (2006) e West et al. (2012) afirmam que aumentos nas concentrações de IGF-I não conduz a hipertrofia muscular com o treinamento. Neste particular Ochi, Ishii e Nakazato (2010) acredita que seu efeito anabólico está na sua absorção pelo músculo esquelético.

Acrescenta ainda Terzis et al. (2008) que um aumento na fosforilação da $p70^{S6K}$ pós treinamento com pesos está correlacionado com aumentos na massa magra.

No presente estudo os aumentos observados nas concentrações de IGF-I no entre fases apresentaram uma correlação negativa com a massa magra e a massa muscular.

Por outro lado, Goto et al. (2005), afirmam que um protocolo de exercícios com pesos elaborado para causar um maior estresse metabólico poderia causar um aumento na liberação de hormônios anabólicos, e mudanças metabólicas induzidas pelo exercício podem estar associadas com adaptações ao treinamento com pesos.

O protocolo de treinamento elaborado, no presente estudo, 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.

Em uma revisão recente Eliakin, Nemet e Cooper (2014) analisaram uma sessão de treinamento nos esportes Cross-Country, Luta Grego-Romana, Vôlei e Polo Aquático e não foi observado um significativo aumento no IGF-I sérico.

Ainda para Eliakin, Nemet e Cooper (2014) 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.

Neste enfoque, sessões de treinamento nestes esportes na “vida real” provavelmente não seriam capazes de estimular um aumento nas concentrações de IGF-I e que mais estudos são necessários para analisar mudanças no eixo GH/IGF-I em resposta a um estímulo de programas de treinamento usados por atletas, em especial por adolescentes (ELIAKIN, NEMET e COOPER, 2014).

Através de uma revisão minuciosa da literatura foi possível encontrar, porém poucos, estudos com treinamento com pesos usando protocolos crônicos. Como exemplo, Bost et al. (2000) estudaram os efeitos de um programa de longo prazo de treinamento com pesos na circulação de IGF-I e IGFBP-3 em adultos ($\pm$ 37 anos) por 25 semanas. Os autores encontram um aumento na circulação de IGF-I de aproximadamente 20% entre a 1ª e a 13ª semana, sem aumentos nas demais semanas.

Em contraposição, McCall et al. (1999) estudaram respostas hormonais agudas e crônicas em jovens (18 a 25 anos) com experiência com treinamento com pesos e acompanhados por 12 semanas. Seguindo os autores não foram encontradas diferenças nas concentrações de GH e IGF-I nas 12 semanas de treinamento.

Os aumentos nas concentrações de IGF-I observadas por Bost et al. (2000) e também os aumentos nas concentrações de IGF-I e EDP-IGF-I observados no presente estudo podem sugerir uma adaptação crônica dos fatores de crescimento relacionada ao treinamento com pesos. Contudo, mais estudos em voluntários treinados são necessários.

Segundo estudos desenvolvidos por Kraemer e Ratamess (2005), uma resposta aguda do IGF-I no treinamento com pesos ainda não está clara. Kraemer et al. (1998) não encontraram alterações nas concentrações de IGF-I após uma única sessão de treinamento com pesos. Por sua vez, Rubin et al. (2005) observaram uma elevação aguda nas concentrações de IGF-I após uma sessão aguda de treinamento com pesos.

O presente estudo observou uma elevação aguda nas concentrações de IGF-I e EDP-IGF-I, onde as concentrações de IGF-I e EDP-IGF-I pós, no primeiro momento, foram maiores quando comparadas a valores pré. Contudo, mais estudos que investiguem as adaptações agudas do treinamento com pesos em voluntários treinados são necessários.

As adaptações da IGFBP-3 ao treinamento com pesos foram mensuradas por causa de sua potencial ação sobre o IGF-I. E atualmente pouco é conhecido sobre a cinética da IGFBP-3 em protocolos crônicos em treinamento com pesos (KRAEMER; RATAMESS, 2005).

No estudo de Bost et al. (2000), foram observados uma redução de 20% nas concentrações da IGFBP-3 entre a 13ª e 25ª semana de treinamento com pesos.

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 encontrou alterações agudas e crônicas na cinética da IGFBP-3.

De acordo com Skjaerbaek et al. (1998) a proteólise da IGFBP enfraquece a afinidade das IGFBPs por IGF-I, assim aumentando a disponibilidade de IGF para os receptores, e um aumento na proteólise da IGFBP-3 tem sido observado durante o

exercício em não atletas após um protocolo de exercício agudo (SCHWARZ et al., 1996). Coincidentemente, o IGF-I e EDP-IGF-I pós M_1 apresentaram valores maiores do que IGF-I e EDP-IGF-I pré M_1 , ou seja, ocorreu um aumento agudo nas concentrações de IGF-I. Acrescenta ainda Dall et al. (2003), que o aumento na proteólise da IGFBP-3 aumenta a bioatividade do IGF-I, que pode ser uma resposta adaptativa benéfica ao exercício. Entretanto, a proteólise do IGFBP-3 não foi avaliada no estudo.

Através da literatura foi possível encontrar alguns estudos que demonstraram uma diminuição na circulação dos componentes do eixo GH/IGF-I em crianças e adolescentes em resposta a sessões de treinamento (PILZ-BURSTEIN et al., 2010; NEMET et al., 2003). Isto ocorre provavelmente devido a um aumento nas citocinas (como a IL-6, IL-1 β , IL-1ra e o TNF- α) causado por exercícios intensos, assim inibindo a ação anabólica do eixo GH/IGF-I (NEMET et al., 2003).

Segundo Izquierdo et al. (2009) o treinamento com pesos pode provocar uma ruptura miofibrilar causada após a fadiga e assim desencadeando uma resposta inflamatória. As citocinas são aumentadas na circulação em resposta a uma contração muscular concêntrica e excêntrica intensa. Pouco é conhecido sobre mudanças agudas na circulação de citocinas induzidas por uma única sessão de treinamento com pesos ou sucessivas sessões de treinamento (PEDERSEN et al., 2001, 2003; STEENSBERG et al., 2000).

De acordo com as afirmações de Scheett et al. (2002), quando adaptações ao treinamento ocorrem com sucesso, as citocinas pró-inflamatórias caem, e com essa queda, a supressão do IGF-I diminui, ocasionando um anabólico rebote do eixo, assim as concentrações de IGF-I pode exceder as concentrações pré-treino. As concentrações de citocinas não foram mensuradas no presente estudo.

Em um estudo realizado por Nindl et al. (2009) com o propósito de analisar cinética do eixo GH/IGF-I após 24h da execução de vários protocolos de exercícios, sendo um protocolo de exercício aeróbio moderado (3 séries de 15 minutos no ciclo ergômetro com 5 a 7 minutos de intervalo), outro de exercício aeróbio de longa duração (6 séries de 15 minutos no ciclo ergômetro com 5 a 7 minutos de intervalo), outro com exercícios com pesos de duração moderada (25 séries com 5 a 10

repetições e 90 a 120 segundos de intervalo) e outro com exercícios com pesos de longa duração (50 séries de 5 a 10 repetições com 90 a 120 segundos de intervalo) em voluntários fisicamente ativos (± 24 anos), os autores observaram que as concentrações de IGF-I e IGFBP-3 não foram alteradas pelo modo ou duração do exercício. Entretanto, a circulação de IGFBP-1 foi influenciada (28% maior) pela duração do exercício.

Mediante isto os autores concluíram que o efeito do exercício na circulação IGF-I consiste em alterar as concentrações de IGFBP (IGFBP-1 no estudo) do que na quantidade de IGF-I. E que alterações nas concentrações de IGFBP-1 são perceptíveis por 24h após a execução de longa duração. No presente estudo as concentrações de IGF-I e IGFBP-3 também não apresentaram alterações 24h após a execução do protocolo de treinamento em nenhum momento.

Observando o entre-fases no presente estudo, talvez se possa inferir que as alterações nas concentrações de IGF-I e de EDP-IGF-I no pré treino do momento três em relação ao pré treino do momento um (M_3 maior que M_1) possam ter sido produzidas por um efeito do GH. Pois, as ações de promoção ao crescimento do GH são mediadas pela circulação ou produção local de IGF-I (Le ROITH et al., 2001). O IGF-I circulante é derivado principalmente do fígado e pode agir de forma endócrina. Além disso, o crescimento induzido pela ação do GH também pode ser mediado pela produção local de IGF-I em tecidos alvos, onde o IGF-I pode atuar de forma autócrina e/ou parácrina (SOTIROPOULOS et al., 2006). As concentrações de GH não foram medidas no presente estudo.

Segundo Nindl e Pierce (2009) o sistema IGF-IGFBPs pode ser usado como um biomarcador metabólico de status de treinamento e de aptidão física e que está relacionado também a uma variedade de benefícios relacionados ao exercício.

Em um recente estudo, Tourinho Filho et al. (2017) observaram jovens nadadores (16 a 19 anos) durante uma temporada. Foram observados uma significativa redução nas concentrações de IGF-I durante a fase mais intensa de treinamento e a um aumento nas concentrações de IGF-I durante a fase de polimento.

Este foi o primeiro estudo a observar uma cinética bifásica do eixo GH/IGF-I durante uma temporada de treinamento em jovens atletas adolescentes. De acordo com os autores, o IGF-I, assim como sua proteína de ligação IGFBP-3, apresentaram-se como sensíveis marcadores de estado de treinamento.

Em outro estudo feito por Tourinho Filho et al. (2016) onde as concentrações de GH, IGF-I e IGFBP-3 de jovens atletas de futebol (14-15 anos) foram analisadas antes e depois de sessões de treinamento em diferentes estágios (inicial, meio e fase final) durante sete meses de um campeonato. O IGF-I se comportou de forma bifásica, apresentando uma fase catabólica com a redução do IGF-I na fase final do campeonato e uma fase anabólica com um aumento nas concentrações de IGF-I no meio do campeonato. As concentrações de IGFBP-3 foram significativamente maiores no início e no meio do campeonato.

Os autores relatam que o IGF-I foi sensível aos efeitos agudos e crônicos do treinamento, exibindo um comportamento bifásico durante o campeonato e somente o IGFBP-3 foi sensível aos efeitos crônicos do treinamento e ambos podem ser marcadores de status de treinamento.

No presente estudo, a cinética das concentrações séricas dos mediadores de crescimento mostrou-se sensíveis tanto aos efeitos agudos como aos efeitos crônicos do exercício, no caso, o IGF-I. E por este motivo, parece razoável sugerir que este componente do eixo GH/IGF-I pode servir como um importante biomarcador de estado de treinamento em jovens que fazem treinamento com pesos sem objetivos competitivos, com fins recreacionais.

Resta mencionar que a ausência de uma correlação positiva entre um aumento na massa magra e muscular e as variações nas concentrações de IGF-I possa sinalizar como fenômenos independentes e regulados por outros fatores como as citocinas. Pois estas podem promover uma redução nas concentrações de IGF-I e um aumento na massa magra e muscular ou ainda participar no aumento da sensibilidade ao IGF-I de tal forma que suas concentrações, mesmo que menores, sejam capazes de aumentar a massa magra e muscular.

Desta forma, acredita-se que mais estudos de campo que acompanhem programas de treinamentos em jovens atletas e não atletas e seus efeitos sobre o organismo são necessários, incluindo análises da expressão do IGF-IR e sua relação com citocinas pro e anti-inflamatórias. Neste sentido, as informações obtidas poderiam eventualmente explicar a redução dos mediadores de crescimento em certas fases do treinamento e supressão do eixo em intensidades elevadas.

8. CONCLUSÃO

O IGF-I apresentou-se como um biomarcador de estado de treinamento em voluntários não atletas, sensível aos efeitos agudos e crônicos do treinamento com pesos.

Em contraposição, a IGFBP-3 não foi sensível aos efeitos agudos e crônicos do treinamento.

Correlação negativa foi observada entre a variação de massa magra ou estimativa de massa muscular e a variação do IGF-I sinalizando para um possível aumento de sensibilidade a este hormônio com o treinamento.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, G.R. Invited Review: Autocrine/paracrine IGF-I and skeletal muscle adaptation. **Journal of Applied Physiology**. v.93, p.1159-1167, 2002.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Progression Models in Resistance Training for Healthy Adults. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v.41, n.3. p. 687-708, 2009.

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. **Medicine & Science in Sports & Exercise**.v.30, p.975-991, 1998.

BAMMAN, M.M. et al. Mechanical load increases muscle IGF-I and androgen receptor mRNA concentrations in humans. **American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**. v.280, n.3, p.383-390, 2001.

BAXTER, R.C.; MARTIN, J.L.; BENIAC, J.L. High molecular weight insulin-like growth factor binding protein complex: purification and protein properties of the acid-labile subunit from human serum. **The Journal of Biological Chemistry**. v.264, p.11843-11848, 1989.

BEHNKE, A.R.; WILMORE, J.H. **Field Methods**. New Jersey, Prentice Hall, 1974.

BODINE, S.C. mTOR Signaling and The Molecular Adaptation to Resistance Exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**.v.38, p.1950-1957, 2006.

BORST, S.E. et al. Effects of resistance training on insulin-like growth factor-I and IGF binding proteins. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v.33, n.4, p.648-653, 2001.

COLLETT-SOLBERG, P.F.; COHEN, P. The role of the insulin-like growth factor binding proteins and the IGFBP proteases in modulating IGF action. **Endocrinology Metabolism Clinics of North America**. v.25, n.3, p.591-614, 1996.

COOPER, D.M. Evidence for and mechanisms of exercise modulation of growth. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v.26, p.733–740, 1994.

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

DALL, R. et al. No evidence of insulin-like growth factor-binding protein 3 proteolysis during a maximal exercise test in elite athletes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v.86, n.2, p.669-674, 2001.

ELIAKIM, A.; NEMET. The Endocrine Response to Exercise and Training in Young Athletes. **Pediatric Exercise Science**. v.25, p.605-615, 2013.

ELIAKIM, A. et al. Increased physical activity and the growth hormone insulin-like growth factor-I axis in adolescent males. **American Journal of Physiology**. v. 275, p.308-314, 1998.

ELIAKIM, A.; NEMET, D.; COOPER, M. Exercise, training and the GH-IGF-I Axis. In: KRAEMER, W. J.; ROGOL, A.D. **The Endocrine System in Sports and Exercise**. Blackwell Publishing. p.165, 2005.

ELIAKIM, A.; NEMET, D. Exercise training, physical fitness and the growth hormone-Insulin-Like growth factor-1 axis and cytokine balance. **Medicine and Sport Science**. v.55, p.128-140, 2010.

ELIAKIM, A.; COOPER, D. M.; NEMET, D. The GH-IGF-I response to typical Field sports practices in adolescent athletes: a summary. **Pediatric Exercise Science**. v.26, n.4, p. 428-433, 2014.

ELLOUMI, M. et al. IGFBP3, a sensitive marker of physical training and overtraining. **British Journal of Sports Medicine**. v.39, p.604-610, 2005.

FAULKNER, J.A. Physiology of swimming and diving. In: FALLS, H. **Exercise physiology**. Baltimore, Academy Press, 1968.

FAIGENBAUM, A.D. et al. Youth resistance training: updated position statement paper from the national strength and conditioning association. **The Journal of Strength and Conditioning Research**. v.23, p.60-79, 2009.

FLECK, S.J.; KRAEMER, W.J. **Fundamentos do treinamento de força muscular**. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

GONZALEZ, A.M. et al. Intramuscular anabolic signaling and endocrine response following high volume and high intensity resistance exercise protocols in trained men. **Physiological Reports**. v.3,n.7, p.1-15, 2015.

GUEDES, D.P. **Composição corporal: princípios técnicas e aplicações**. 2.ed. Londrina: APEF, 1994.

GUEDES, D.P.; GUEDES, J.E.R.P. **Manual prático para avaliação em educação física**. Barueri, SP: Manole, 2006.

GOTO, K. et al. The impact of metabolic stress on hormonal responses and muscular adaptations. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v.37, n.6, p.955–63, 2005.

GUVEN, B. et al. Reference values for serum levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3) in the West Black sea region of Turkey. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**. v.73, n.2, p.135-140, 2013.

HANSEN, S. et al. The effect of short-term strength training on human skeletal muscle: the importance of physiologically elevated hormone levels. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**. v.11, n.6, p.347–354, 2001.

HARRIDGE, S.D.; KRYGER, A.; STENSGAARD, A. Knee extensor strength, activation, and size in very elderly people following strength training. **Muscle Nerve**. v.22, p.831-839, 1999.

HAKKINEN, K. Neuromuscular and hormonal adaptations during strength and power training. A review. **The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness**. v.29, n.1, p.9-26, 1989.

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. **The Journal of Physiology**. v.549, n.2, p.409-418, 2003.

HILDING, A. et al. Glucagon stimulates insuli-like growth factor binding protein-1 secretion in healthy subjects, patients with pituitary insufficiency, and patients with insulin-dependent diabetes mellitus. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v.77, p.1142-1147, 1993.

HUSMANN, I. et al. Growth factors in skeletal muscle regeneration. **Cytokine Growth Factor Reviews**. v.7, p. 249-258, 1996.

IZQUIERDO, M. et al. Differential effects of strength training leading to failure versus not to failure on hormonal responses, strength and muscle power gains. **Journal of Applied Physiology**. v.100, n.5, p.1647-1656, 2006.

IZQUIERDO, M. et al. Cytokine and hormone responses to resistance training. **European Journal of Applied Physiology**. v.107, n.4, p.397-409, 2009.

JONES, J. J.; CLEMMONS, D. R. Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins: Biological actions. **Endocrine Reviews**. v.1, p.3-34, 1995.

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

KRAEMER, W. J. et al. Endogenous anabolic hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise in males and females. **International Journal of Sports Medicine**. v.12, n.2, p. 228–235, 1991.

KRAEMER, W. J. et al. Responses of insulin-like growth factor-I to endogenous increases in growth hormone after heavy-resistance exercise. **Journal of Applied Physiology**. v.79, p.1310–1315, 1995.

KRAEMER, W.J. et al. Hormonal responses to consecutive days of heavy-resistance exercise with or without nutritional supplementation. **Journal of Applied Physiology**. v.85, n.4, p.1544-55, 1998.

KRAEMER, W.J. et al. The effects of L- carnitine L-tartrate supplementation on hormonal responses to resistance exercise and recovery. **The Journal of Strength & Conditioning Research**. v.17, p.455-62, 2003.

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

LAMBERT, C.P.; FLYNN, M.G. Fatigue during high-intensity intermittent exercise: application to bodybuilding. **Sports Medicine**. v.32, n.8, p.511–522, 2002.

Lee, R.C. et al. Total-body skeletal muscle mass: development and cross-validation of anthropometric prediction models. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v.72, n.3, p.796-803, 2000.

Le ROITH, D. The somatomedin hypothesis: 2001. **Endocrine Reviews**. v.22, n.1, p.53-74, 2001.

MARTINELLI JR, C.E.; CUSTÓDIO, R.J.; OLIVEIRA, M.H.A. Fisiologia do Eixo GH-Sistema IGF. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v.52, p.717-725, 2008.

McCALL, G.E. et al. Acute and Chronical Hormonal responses to resistance training designed to promote muscle hypertrophy. **Canadian Journal of Applied Physiology**. v.24. n.1, p.96-107, 1999.

NAUGHTON, G. et al. Physiological Issues Surrounding the Performance of Adolescent Athletes. **Sports Medicine**. v.30, p.309-325, 2000.

NEMET, D. et al. Training increases anabolic response and reduces inflammatory response to a single practice in elite male adolescent volleyball players. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**. v. 25, n. 9-10, p. 875-880, 2012.

NEMET, D. et al. Effect os water polo practice on cytokines, growth mediators, and leukocytes in girls. **Medicine and Science in Sports and Exercise**. v.35:p.356-363, 2003.

NINDL, B.C.; PIERCE, J.R. Insulin-like growth factor I as biomarker of health, fitness, and training status. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v.42, n.1, p.39-49, 2009.

NINDL, B.C. et al F. Effects of exercise mode and duration on 24-h IGF-I system recovery responses. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v.41,n.6, p.1261-1270, 2009.

NINDL, B.C. et al. Overnighty responses of the circulatingIGF-I system after acute, heavy-resistance exercise. **Journal Of Applied Physiology**. v.90, p.13-1326, 2001.

OCHI, E.; ISHII, N.; NAKAZATO, K. Time course change of IGF-I/AKT/mTOR/p70^{S6K} pathway activation in rat gastrocnemius muscle during repeated bouts of eccentric exercise. **Journal of Sports Science and Medicine**. v.9, n.2, p170-175, 2010.

PEDERSEN, B.K. et al. Exercise and cytokines with particular focus on muscle-derived IL-6. **Exercise Immunology Review**. v.7, p.18-31, 2001.

PEDERSEN, B.K. et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? **Journal of Muscle Research and Cell Motility**. v.24, p.113-119, 2003.

PHILLIP, M.; LAZAR, L. The regulatory effect of hormones and growth factors on the puberal growth spurt. **Endocrinology**, v. 13, p. 465-469, 2003.

PHILLIPOU, A. et al. The role of the insulin-like growth factor 1 (IGF-I) in skeletal muscle physiology. **In Vivo**. v.21. p.45-54, 2007.

PILZ-BURSTEIN, R. et al. Hormonal response to taekwondo fighting simulation in elite adolescent athletes. **European Journal of Applied Physiology** .v.110, p. 1283-1290, 2010.

POEHLMAN, E.T. ; COPELAND, K.C. Influence of physical activity on insulin like growth factor-I in healthy younger and older men. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v.71, p.1468–1473, 1990.

RARICK, K.R. 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. **Journal of Applied Physiology**. v. 103, p. 1613-1621, 2007.

ROSENDAL, L. et al. Physical capacity influences the response of insulin-like growth factor and its binding proteins to training. **Journal of Applied Physiology**. v. 93, p.1669-1675, 2002.

RUBIN, M.R. et al. High affinity growth hormone binding protein and acute heavy resistance exercise. **Medicine & Science & Exercise**. v.37, n.3, p.395-403, 2005.

SALGUEIRO, R.B. et al. Lactate activates the somatotrophic axis in rats. **Growth Hormone & IGF Research**. v.24, p.268-270, 2014.

SCHWARZ, A. J. et al. Acute effect of brief low and high intensity exercise on circulating insulin like growth factor (IGF) I,II, and IGF-binding protein-3 and its proteolysis in young healthy men. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. v.81, n.10, p.3492-3497, 1996.

SCHEETT, T.P. et al. The effect of endurance-type exercise training on growth mediators and inflammatory cytokines in pre-pubertal and early pubertal males. **Pediatric Research**. v.4:p.491-497, 2002.

SCHOENFELD, B. J. Pontencial mechanisms for a role of metabolic stress in hypertrophic adaptations to resistance training. **Sports Medicine**. v.43, n.3, p.179-194, 2013.

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. **European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**. v.62, p.301–304, 1991.

SKJAERBAEK, C. et al. Differential changes in free and total insulin-like growth factor I after major, elective abdominal surgery: The possible role of insulin-like growth factor-binding protein-3 proteolysis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v.83, p.2445-2449, 1998.

SOTIROPOULOS, A. et al. Growth hormone promotes skeletal muscle cell fusion independent of insulin-like growth factor 1 up-regulation. **Proceedings of The National Academy of Science of The United States of American**. v.103, p.7315-7320, 2006.

STEENBERG, A. et al. Production of interleukin-6 contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. **The Journal of Physiology**. v.529, p.237-242, 2000.

STEINACKER, J.M.; REISSNECKER, W.L.S.; LIU, Y. New aspects of the hormone and cytokines response to training. **European Journal of Applied Physiology**. v. 91, p. 382-391, 2004.

SUGA, T. et al. Intramuscular metabolism during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction. **Journal of Applied Physiology**. v.106, n.4, p.1119–1124, 2009.

TERZIS, G. et al. Resistance exercise-induced increase in muscle mass correlates with p70S6 Kinase phosphorylation in human subjects. **European Journal of Applied Physiology**. v.102, n.2, p.145-152, 2008.

TSAI, C.L. et al. Executive function and endocrinological responses to acute resistance exercise. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**. v.8, p.1-12, 2014.

TOURINHO FILHO, H. et al. Serum IGF-I, IGFBP-3 and ALS concentrations and physical performance in young swimmers during a training season. **Growth Hormone & IGF Research**. v.32, p.49-54, 2017.

TOURINHO FILHO, H. et al. Serum GH, IGF-I and IGFBP-3 concentrations in young soccer players during a championship. In: THE 8th INTERNATIONAL CONGRESS OF THE GRS AND IGF SOCIETY – GROWTH HORMONE RESEARCH SOCIETY AND THE INTERNATIONAL IGF RESEACH SOCIETY; 2016; Tel Aviv, Israel.

TIRAKITSOONTORN, P.; et al. Fitness, acute exercise, and anabolic and catabolic mediators in cystic fibrosis. **America Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v.164, p.1432–1437, 2001.

VATANI, D.S.; AHMADI, S.; SALAVATI, R. Comparison of the effects of resistance exercise orders on number of repetitions, serum IGF-I, testosterone and cortisol levels in normal-weight and obese men. **Asian Journal of Sports Medicine**. v. 7, n.1, 2016.

VELLOSO, C.P. Regulation of Muscle Mass by Growth Hormone and IGF-I. **British Journal of Pharmacology**. v.154, p. 557-568, 2008.

ZANCONATO, S. et al. Effect of training and growth hormone suppression on insulin-like growth factor I mRNA in young rats. **Journal of Applied Physiology**. v. 76, p.2204-2209, 1994.

WEST, D.W.D. et al. Resistance exercise induced increases in putative anabolic hormones do not enhance muscle protein synthesis or intracellular signalling in young men. **The Journal of Physiology**. v.587, n.21, p.5239-5247, 2009.

WEST, D.W.D.; PHILLIPS, S.M. Associations of exercise-induced hormone profiles and gains in strength in a large cohort after weight training. **European Journal of Applied Physiology**. v.112, n.7, p.2693-2702, 2012.

WILKINSON, S.B. et al. Hypertrophy with unilateral resistance exercise occurs without increases in endogenous anabolic hormone concentration. **European Journal of Applied Physiology**. v.98, n.6, p.546-555, 2006.

YEH, J.K. et al. Effect of growth hormone administration and treadmill exercise on serum and skeletal IGF-I in rats. **American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**, v. 266, p.129-135, 1994.

10. Anexos

Anexo A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO-USP
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA E PUERICULTURA

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **Comportamento do eixo GH/IGF-1, da expressão do gene do receptor tipo 1 dos IGFs (IGF1R), proteínas de ligação dos IGFs e citocinas em adolescentes submetidos a dez semanas de treinamento de hipertrofia**. Nos últimos anos tem sido grande a procura por atividades de academias, principalmente aquelas voltadas ao ganho de musculatura, também chamada de treinamento de hipertrofia. Esta procura ocorre principalmente entre adolescentes e adultos jovens, sendo maior entre os homens. Existe sempre a preocupação quanto a melhor intensidade destes exercícios de maneira a alcançar os resultados desejados sem prejudicar a saúde.

- O ganho adequado de massa muscular envolve a participação de vários hormônios.
- Hormônios são substâncias que seu corpo produz.
- Os principais hormônios relacionados ao ganho de massa muscular são:
 - IGF-1 (também chamado de Fator de crescimento semelhante a insulina).
 - IGFBP-3 e IGFBP-1, que são proteínas que regulam a ação do IGF-1.
 - Testosterona.
- Outros hormônios são também importantes para aumentar a massa muscular:
 - Insulina
 - Citosinas
 - Cortisol
- Dentre eles podemos listar os hormônios relacionados ao crescimento: hormônio de crescimento (GH), o IGF-1, a testosterona e as citocinas.
- Conforme a carga de atividade física a quantidade de IGF-1 no sangue pode tanto diminuir quanto aumentar.
- O objetivo deste estudo será verificar se um treinamento de hipertrofia muscular causa alterações na quantidade (concentrações) destes hormônios no sangue.
- Para isso, serão avaliados sua massa magra, gordura corporal e as concentrações de alguns hormônios, dentre eles: IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-3, testosterona, insulina, cortisol e citocinas.

Os voluntários que irão participar dessa pesquisa deverão ser do sexo masculino e ter de 18 a 25 anos de idade. Se você for um indivíduo que preencha os critérios para inclusão no estudo, serão colhidos 9 ml de sangue da veia do seu braço em 9 momentos e a coleta será feita por um profissional experiente. No mesmo dia das coletas também será feita uma avaliação

antropométrica (nessa avaliação usaremos um aparelho para ver quanto você tem de gordura no corpo), totalizando 3 avaliações durante as 10 semanas de treinamento. As avaliações e coletas de sangue serão feitas na academia da Escola de Educação Física da USP, Ribeirão Preto.

RISCOS: A realização dessa coleta é segura, mas é possível que a picada da agulha possa causar uma dor passageira e em alguns casos poderá ter uma mancha roxa (hematoma) no local por alguns dias.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA: Sua participação é voluntária, ou seja, você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu, assim como não terá nenhum problema se desistir depois de já ter iniciado a participação.

SIGILO: Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados quando publicados não revelarão a identidade dos participantes. Os resultados dos exames laboratoriais serão enviados para você e permanecerão confidenciais.

BENEFÍCIOS: Os benefícios da execução do projeto será que os resultados e conhecimentos obtidos poderão trazer treinamentos futuros mais específicos e seguros.

CUSTOS E INDENIZAÇÕES: A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional. E no caso de você sofrer algum dano decorrente dessa pesquisa você terá direito a uma indenização conforme as leis brasileiras.

RESULTADOS: No final da pesquisa você terá total acesso aos seus resultados.

PESQUISADORES: Somos 3 os pesquisadores envolvidos neste Projeto:

- Marcos Corrêa Junior – Formado em Educação Física, “Personal Trainer” e Pós- Graduando do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

- Prof. Dr. Carlos Eduardo Martinelli Júnior – Pediatra e Professor do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
- Prof. Dr. Hugo Tourinho Filho – Professor da Escola de educação Física e Esportes de Ribeirão Preto - USP

Em todos os treinos você será acompanhado por um profissional em Educação Física.

Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar agora e caso aconteça algo errado ou surjam novas dúvidas, você pode procurar pelo telefone:

- (16) 98100-3298 - Marcos Corrêa Junior
- (16) 3602-2228 - Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP

Os objetivos da pesquisa foram explicados de maneira clara e detalhada. O professor orientador Dr. Carlos Eduardo Martinelli Júnior e o professor co-orientador Dr. Hugo Tourinho Filho certificaram-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dúvidas poderei chamar o estudante Marcos Corrêa Junior, o professor orientador Dr. Carlos Eduardo Martinelli Júnior ou o professor co-orientador Dr. Hugo Tourinho Filho no telefone (16) 98100-3298 ou o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de São Paulo - São Paulo, SP no telefone (16) 3602-2228.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Voluntário: _____ Assinatura: _____

Pesquisador: _____ Assinatura: _____

Data: __/__/____.

Anexo B – Parecer do Comitê de Ética

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Comportamento do eixo GH/IGF-1, da expressão do gene do receptor tipo 1 dos IGFs (IGF1R), proteínas de ligação dos IGFs e citocinas em adolescentes submetidos a dez semanas de treinamento de hipertrofia

Pesquisador: Marcos Corrêa Junior

Versão: 4

CAAE: 58686516.5.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.908.064

Objetivo da Pesquisa:

Analisar o comportamento do eixo GH/IGF-1, da expressão do gene do receptor tipo 1 dos IGFs (IGF1R), das proteínas de ligação dos IGFs e de citocinas em adolescentes submetidos a dez semanas de treinamento de hipertrofia.

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa versão 4 de 10/01/2017, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 4 de 10/01/2017, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

RIBEIRAO PRETO, 03 de Fevereiro de 2017

RIBEIRAO PRETO, 29 de Março de 2017

MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO		CEP: 14.048-900
Bairro: MONTE ALEGRE		
UF: SP	Município: RIBEIRAO PRETO	
Telefone: (16)3602-2228	Fax: (16)3633-1144	E-mail: cep@hcrp.usp.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Comportamento do eixo GH/IGF-1, da expressão do gene do receptor tipo 1 dos IGFs (IGF1R), proteínas de ligação dos IGFs e citocinas em adolescentes submetidos a dez semanas de treinamento de hipertrofia

Pesquisador: Marcos Corrêa Junior

Versão: 1

CAAE: 58686516.5.3001.5659

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.989.456

Apresentação do Projeto:

Os autores argumentam que a prática regular de exercício físico durante a adolescência induz o crescimento e desenvolvimento tanto da massa muscular como da massa óssea, sendo o exercício físico ligado a função anabólica provocada pela ação do eixo GH/IGF-I. A intensidade do treinamento pode influenciar na atividade do eixo GH/IGF-I. Assim, os autores se propõem a investigar se o treinamento de força durante dez semanas afetaria a resposta desta via.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo será analisar o comportamento do eixo GH/IGF-1, da expressão do gene do receptor tipo 1 dos IGFs (IGF1R), das proteínas de ligação dos IGFs e de citocinas em adolescentes submetidos a dez semanas de treinamento de hipertrofia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos envolvidos são mínimos. É possível que a picada da agulha possa causar dor ou desconforto momentâneo e eventualmente o aparecimento de um hematoma no local por alguns dias. Os benefícios envolvem a descoberta de novos conhecimentos que poderão contribuir para melhorar o treinamentos e a prática de exercícios físicos

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto de pesquisa interessante e com potencial para contribuir para o treinamento físico.

Recomendações:

Nada a declarar

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

É necessário adequar o TCLE descrevendo o profissional que fará a coleta de sangue, assim como a correção do nome da Escola de Educação Física e Esporte. Além disso, o cronograma do projeto precisa incluir a informação que o projeto só iniciará após a aprovação do Comitê de Ética. Ainda, no cronograma deve-se substituir os nomes dos meses (janeiro, fevereiro, etc) por uma descrição genérica (mês 1, mês 2, etc).

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 29 de Março de 2017

RIBEIRAO PRETO, 29 de Março de 2017

Carlos Roberto Bueno Júnior
(Coordenador)

Endereço: Avenida Bandeirantes, 3900

Bairro: VILA MONTE ALEGRE

CEP: 14.040-907

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3315-0494

E-mail: cep90@usp.br