UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

EFEITO DO VOLUME DE TREINAMENTO DE FORÇA SOBRE A
VARIABILIDADE DA HIPERTROFIA MUSCULAR EM IDOSOS

MANOEL EMÍLIO LIXANDRÃO

SÃO PAULO
2020

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

EFEITO DO VOLUME DE TREINAMENTO DE FORÇA SOBRE A
VARIABILIDADE DA HIPERTROFIA MUSCULAR EM IDOSOS

MANOEL EMÍLIO LIXANDRÃO

SÃO PAULO
2020

MANOEL EMÍLIO LIXANDRÃO

EFEITO DO VOLUME DE TREINAMENTO DE FORÇA SOBRE A
VARIABILIDADE DA HIPERTROFIA MUSCULAR EM IDOSOS

VERSÃO CORRIGIDA

Tese apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Estudos Biodinâmicos da Educação Física e Esporte

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Roschel

São Paulo
2020

Catálogo da Publicação
Serviço de Biblioteca
Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo

Lixandrão, Manoel Emílio,
Efeito do volume de treinamento de força sobre a
variabilidade da hipertrofia muscular em idosos / Manoel Emílio
Lixandrão. – São Paulo: [s.n.], 2020.
86p.

Tese (Doutorado) - Escola de Educação Física e
Esporte da Universidade de São Paulo.
Orientador: Prof. Dr. Hamilton Roschel

1. Treinamento de força 2. Hipertrofia 3. Idosos I. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Autor: LIXANDRÃO, Manoel Emílio.

Título: Efeito do volume de treinamento de força sobre a variabilidade da hipertrofia muscular em idosos.

Tese apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências

Data ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família, Anselmo, Silvana e Maíra, sem o apoio de vocês eu não teria finalizado essa etapa da minha vida. Obrigado por todo suporte ao longo do processo. Gostaria também de agradecer a minha namorada, Ana Jéssica. Obrigado por me auxiliar durante todas as etapas. Tenho certeza que eu não teria chegado tão longe se não fosse por seus conselhos, sua paciência e seu carinho. Ana Jéssica, agradeço, também, o suporte técnico-científico bem como as críticas, que não foram poucas (risos), durante a revisão da minha escrita.

Gostaria de agradecer a todos os amigos que acompanharam todo esse processo, com especial destaque para os alunos e colaboradores do laboratório de adaptação ao treinamento de força (Guilherme, Ricardo, Cassaro, Miguel, Damas, Igor, Fabiano, Riani, Jumes, Victoria, Carla, Acácio, João, Rafael, Renato, Raquel, Edu).

Agradeço também os professores, Carlos, Cleiton, Valmor e, especialmente ao Hamilton, que confiaram em meu trabalho, me orientando e participando da minha formação pessoal e acadêmica e, me oportunizaram vivenciar essa jornada. Obrigado a todos.

Gostaria de agradecer ao professor Marcos Bamman, que mesmo sem me conhecer, confiou em meu trabalho e me orientou durante o período de bolsa sanduíche no exterior. Agradeço a todos os amigos que acompanharam todo esse processo e me proporcionaram uma experiência incrível (Alexis, Ali, Grace, Maria, Christian, Brandon, Gabriel, John, Regina, Craig, Kristie, Sufen, Liliana, Kaleen, Jeremy, Devin, Margaret, Samia e Derik).

Agradeço o auxílio financeiro fornecido pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior no Brasil (Convênio FAPESP/CAPES – número processo: 2016/22635-6) e durante meu estágio no exterior (número processo BEPE: 2018/15691-2). Agradeço também o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – número processo: 141733/2016-0).

RESUMO

LIXANDRÃO, Manoel Emílio. **Efeito do volume de treinamento de força sobre a variabilidade da hipertrofia muscular em idosos**. 2020. 86f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2020.

O envelhecimento está associado ao declínio da massa muscular esquelética e, conseqüentemente, a reduções nos níveis de funcionalidade. Nesse contexto, o treinamento de força (TF) é um potente estímulo para o aumento da massa muscular nessa população. Entretanto, a magnitude da hipertrofia ao TF é heterogênea, variando desde indivíduos que não apresentam aumentos significativos de massa muscular (i.e., pouco-responsivos) até aqueles com ganhos expressivos (i.e., muito-responsivos). Sugere-se que essa a variabilidade esteja associada a um estímulo insuficiente e/ou inadequado de exercício, e não à incapacidade para adaptar-se ao exercício. Assim, o presente estudo investigou se a variabilidade inter-indivíduos da resposta hipertrófica ao TF em idosos é afetada pela manipulação do volume da sessão. Adicionalmente, se investigou o efeito da manipulação do volume de TF sobre marcadores moleculares relacionados à responsividade, i.e., expressão total das proteínas UBF, Frizzled-1, c-Myc e rpL3, associadas à regulação da biogênese ribossomal. O desenho experimental foi composto de 10 semanas de TF (2 sessões•semana⁻¹) no exercício cadeira extensora unilateral. Cada uma das pernas de um determinado indivíduo foi aleatoriamente alocada, considerando a dominância, em um dos dois modelos de treino a serem testados: 1) uma única série de 8-15 repetições máximas e; 2) quatro séries de 8-15 repetições máximas. Antes e após o período de intervenção, os voluntários foram submetidos a um exame de imagem por ressonância magnética, teste de uma repetição máxima e biópsias musculares (vasto lateral). Os principais resultados demonstraram que manipulações do volume de TF aumentam a magnitude da resposta hipertrófica e diminuem em ~80% o número de indivíduos pouco-responsivos ao TF. Para as vias de regulação da biogênese ribossomal, observou-se aumentos na expressão das proteínas rpL3 e Frizzled-1 e uma tendência de aumento para a UBF. Essas respostas foram acompanhadas por um aumento da concentração total de RNA no músculo esquelético, favorecendo o protocolo de TF com maior volume. O presente trabalho demonstrou que existe uma alta variabilidade da resposta hipertrófica em resposta ao TF em idosos; entretanto, essa resposta pode ser modulada pela manipulação do volume de TF. Especificamente, observou-se um aumento tanto da magnitude da resposta hipertrófica quanto uma diminuição do número de indivíduos pouco-responsivos ao TF em função do aumento do volume de treinamento. Essa resposta foi parcialmente acompanhada por aumentos na regulação de vias relacionadas a biogênese de ribossomos bem como aumentos da concentração total de RNA. Dessa maneira, sugere-se que a prescrição do TF em idosos, em especial ao que diz respeito ao volume de exercício, seja realizada de maneira individualizada, para que, assim, se otimize os ganhos de massa muscular nessa população.

Palavras-chave: treinamento com pesos; hipertrofia; responsividade; ribossomos; biogênese de ribossomos.

ABSTRACT

LIXANDRÃO, Manoel Emílio. **Effects of resistance exercise volume on the variability of the hypertrophic response in elderly**. 2020. 89f. Thesis (Doctor in Science) – School of Physical Education and Sport, University of São Paulo. 2020.

Aging is associated with a progressive loss of skeletal muscle mass, which ultimately reduces the functional capacity. Accordingly, resistance training (RT) has been well established as an effective strategy to promote muscle mass accrual in elderly. However, there is substantial inter-individual variability in resistance exercise-mediated changes in muscle mass (i.e., RT-responsiveness), with some individuals showing insignificant increases in muscle mass (i.e., low-responders) while others demonstrating robust gains (i.e., high-responders). It has been suggested this may be a function of an insufficient and/or inadequate RT stimulus rather than a definite reduced capacity to increase muscle mass content. Therefore, the present study aimed to investigate if the RT-responsiveness is modulated by variations in RT volume. Furthermore, we also investigated the effects of different volumes of RT on molecular biomarkers related with RT-responsiveness, i.e., total protein expression of UBF, Frizzled-1, c-Myc and rpL3, associated with ribosome biogenesis. The experimental design was composed by 10-week, with a RT program (2 sessions•week⁻¹) in a unilateral knee extension machine. Each leg of a given subject was randomly allocated, balancing for dominance, in one of the two possible conditions: 1) one set of 8-15 maximum repetitions and; 2) four sets of 8-15 maximum repetitions. Before and after the training period, all subjects were submitted to a magnetic resonance imaging exam, one repetition maximum test, and muscle biopsies (vastus lateralis). The main results showed that manipulating RT volume increased the hypertrophic response while reducing the number of low-responders (~80%) after the intervention. Regarding the molecular markers associated with ribosome biogenesis, we showed an increased protein expression of rpL3 and Frizzled-1 and significance trend for UBF. We also observed an increased skeletal muscle total RNA concentration, favoring the higher volume RT protocol. Our results showed a high inter-individual variability in resistance exercise-mediated changes for muscle mass in elderly; however, this can be modulated by manipulating RT volume. Specially, we observed that manipulations in RT volume increase the hypertrophic response and reduce the number of low-responders (~80%). This response was partially accompanied by an augmented ribosome biogenesis as well as an increased skeletal muscle total RNA concentration. Thus, our results suggest that RT volume prescription for elderly individuals should be individualized in order to properly optimize the hypertrophic adaptations in this population.

Key-words: resistance training; hypertrophy; responsiveness; ribosome; ribosome biogenesis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Delineamento experimental.

Figura 2 – Imagens representativas das marcações de imunofluorescência.

Figura 3 – Fluxograma referente as fases do presente estudo.

Figura 4 – Gráfico em cascata referente a alteração antes vs. após a intervenção da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) para cada indivíduos.

Figura 5 – Alteração da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) em resposta ao TF de acordo com os grupos de responsividade.

Figura 6 – Alteração da área de secção transversa (AST) das fibras musculares tipo IIa em resposta ao TF de acordo com os grupos de responsividade.

Figura 7 – Alteração da área de secção transversa (AST) das fibras musculares tipo I em resposta ao TF de acordo com os grupos de responsividade.

Figura 8 – Concentração total de RNA no músculo esquelético de acordo com os grupos de responsividade.

Figura 9 – Densidade total de rRNA no músculo esquelético de acordo com os grupos de responsividade.

Figura 10 – Expressão proteica total de UBF de acordo com os grupos de responsividade.

Figura 11 – Expressão proteica total de rpL3 de acordo com os grupos de responsividade.

Figura 12 – Expressão proteica total de Frizzled-1 de acordo com os grupos de responsividade.

Figura 13 – Expressão proteica total de c-Myc de acordo com os grupos de responsividade.

Figura 14 – Força muscular máxima de membros inferiores.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Anticorpos utilizados para as análises de expressão proteica por meio do sistema nano-imuno por capilar (*Wes Simple Western platform*).

Tabela 2 – Área de secção transversa do músculo quadríceps femoral (ASTq) antes (Pré) e após (Pós) 10 semanas de treinamento de força.

Tabela 3 – Área de secção transversa (AST) do pool de fibras musculares tipo IIa antes (Pré) e após (Pós) 10 semanas de treinamento de força.

Tabela 4 – Área de secção transversa (AST) do pool de fibras musculares tipo I antes (Pré) e após (Pós) 10 semanas de treinamento de força.

Tabela 5 – Concentração total de RNA antes (Pré) e após (Pós) 10 semanas de treinamento de força.

Tabela 6 – Densidade de RNA ribossômico (rRNA) antes (Pré) e após (Pós) 10 semanas de treinamento de força.

Tabela 7 – Expressão proteica total de UBF normalizados por controle interno antes (Pré) e após (Pós) 10 semanas de treinamento de força.

Tabela 8 – Expressão proteica total de rpL3 normalizados por controle interno antes (Pré) e após (Pós) 10 semanas de treinamento de força.

Tabela 9 – Expressão proteica total de Frizzled-1 normalizados por controle interno antes (Pré) e após (Pós) 10 semanas de treinamento de força.

Tabela 10 – Expressão proteica total de c-Myc normalizados por controle interno antes (Pré) e após (Pós) 10 semanas de treinamento de força.

Tabela 11 – Força muscular máxima (1-RM) no exercício cadeira extensora unilateral antes (Pré) e após (Pós) 10 semanas de treinamento de força.

Tabela 12 – Volume total de treinamento (séries x repetições x sessões).

Tabela 13 – Padrão do consumo alimentar anteriormente ao início do estudo.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UBF	<i>Upstream Binding Factor</i>
c-Myc	<i>v-Myc Avian Myelocytomatosis Viral Oncogene Homolog</i>
Frizzled-1	<i>Frizzled class receptor 1</i>
rpL3	<i>Ribosomal protein L3</i>
AST	Área de secção transversa
ASTq	Área de secção transversa do quadríceps
TF	Treinamento de força
rRNA	Ácido ribonucleico ribossômico
rDNA	Ácido desoxirribonucleico ribossômico
TNF-α	Fator de necrose tumoral alpha
IL-6	Interleucina 6
TWEAK	<i>TNF-like weak inducer of apoptosis</i>
mTORC1	Alvo da rapamicina em mamíferos complexo-1
p70S6K	Proteína ribossômica S6 quinase de 70kDa
tRNA	Ácido ribonucleico transportador
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
microRNA	Ácido ribonucleico pequenos e não-codificáveis
SL-1	<i>Selectivity factor-1</i>
PIC	complexo pré-iniciação
TIF-1A	<i>transcription initiation factor 1A</i>
POL-I	Enzima polimerase I
MRI	Exame de imagem por ressonância magnética
1-RM	teste de uma repetição máxima
ET	Erro típico
PBS	<i>Phosphate Buffered Saline</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	5
2.1 OBJETIVO GERAL	5
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	5
3 REVISÃO DA LITERATURA	6
3.1 ENVELHECIMENTO	7
3.2 TREINAMENTO DE FORÇA E ENVELHECIMENTO	9
3.3 VARIABILIDADE DA RESPOSTA ADAPTATIVA APÓS PROTOCOLOS DE TREINAMENTO DE FORÇA	11
3.4 VOLUME DE TREINAMENTO DE FORÇA	17
3.5 TREINAMENTO DE FORÇA E SÍNTESE DE RIBOSSOMOS	23
4 MÉTODOS	28
4.1 SUJEITOS	28
4.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	28
4.3 ÁREA DE SECÇÃO TRANSVERSA MUSCULAR DO QUADRÍCEPS (ASTq)	30
4.4 TESTE DE FORÇA MÁXIMA	30
4.5 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL	31
4.6 SUPLEMENTAÇÃO PROTEICA	32
4.7 PROTOCOLO DE TREINAMENTO DE FORÇA	32
4.8 BIÓPSIA MUSCULAR	33
4.8.1 Tipo e área de secção da fibra muscular	33
4.8.2 Extração do RNA	35
4.8.3 Análise da expressão proteica	36
4.8.4 Análise nano-imuno por capilar (<i>Wes Simple Western platform</i>)	36
4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	38
5 RESULTADOS	40
6 DISCUSSÃO	64
7 CONCLUSÕES	73
8 REFERÊNCIAS	74

1 INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento resulta em reduções na área de secção transversa muscular (AST), diminuições no tamanho e quantidade de fibras musculares, acúmulo intramuscular de materiais/tecidos não-contráteis, bem como agrupamento de fibras tipo I (BAMMAN; HILL; ADAMS et al., 2003; DOHERTY, 2003; GRIMBY, 1995; LEXELL, 1995; PORTER; VANDERVOORT; LEXELL, 1995; PROCTOR; SINNING; WALRO et al., 1995). Essas alterações prejudicam tanto a força muscular quanto a funcionalidade (HUNTER; MCCARTHY; BAMMAN, 2004), e estão relacionadas a uma maior prevalência tanto de comorbidades como resistência à insulina, diabetes tipo II (GUILLET; BOIRIE, 2005) e síndrome metabólica (KUZUYA; ANDO; IGUCHI et al., 2007), quanto de mortalidade nessa população (LIPSITZ; NAKAJIMA; GAGNON et al., 1994).

Atenuar os declínios morfológicos associados com o envelhecimento tem sido considerado crucial nos últimos anos, possibilitando manter níveis de independência e qualidade de vida em idosos. Para tal, diretrizes como as do Colégio Americano de Medicina do Esporte (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS; CHODZKO-ZAJKO; PROCTOR et al., 2009) recomendam a prática de exercícios físicos para essa população. Entre essas práticas, o treinamento de força (TF) é considerado um potente estímulo para o aumento da massa muscular (i.e., hipertrofia muscular) em idosos (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS; CHODZKO-ZAJKO; PROCTOR et al., 2009; HUNTER; MCCARTHY; BAMMAN, 2004).

Apesar do TF ser amplamente recomendado, evidências recentes apontam que a magnitude dos ganhos de massa muscular é bastante variável entre indivíduos, com apenas aproximadamente 20-30% daqueles engajados em programas de TF apresentando ganhos expressivos de massa muscular (i.e., muito-responsivos). Por outro lado, um percentual semelhante não apresenta respostas significantes de hipertrofia após o mesmo estímulo de TF, sendo classificados como pouco-responsivos (AHTIAINEN; WALKER; PELTONEN et al., 2016; BAMMAN; PETRELLA; KIM et al., 2007; CHURCHWARD-VENNE; TIELAND; VERDIJK et al., 2015; DAVIDSEN; GALLAGHER; HARTMAN et al., 2011; HUBAL; GORDISH-DRESSMAN; THOMPSON et al., 2005; PETRELLA; KIM; MAYHEW et al., 2008; PHILLIPS; WILLIAMS; GUSTAFSSON et al.,

2013). É interessante notar que essa variabilidade é observada mesmo quando fatores que potencialmente influenciam a hipertrofia muscular são considerados. Por exemplo, mesmo quando estes dados são corrigidos pela ingestão proteica, sexo, massa corporal total e massa muscular, ainda é possível observar uma marcante variabilidade nos ganhos de massa muscular induzidos pelo TF (HARTMAN; TANG; WILKINSON et al., 2007; THALACKER-MERCER; PETRELLA; BAMMAN, 2009) (AHTIAINEN; WALKER; PELTONEN et al., 2016; CHURCHWARD-VENNE; TIELAND; VERDIJK et al., 2015; HUBAL; GORDISH-DRESSMAN; THOMPSON et al., 2005), reforçando a noção de que alguns indivíduos são, de fato, pouco-responsivos ao TF.

Apesar disso, tem sido sugerido que a dificuldade em aumentar a massa muscular esteja relacionada à inadequação/insuficiência do estímulo de TF, e não da incapacidade, *per se*, do indivíduo para adaptar-se ao mesmo (BOOTH; LAYE, 2010; BUFORD; ROBERTS; CHURCH, 2013; GURD; GILES; BONAFIGLIA et al., 2016; SISSON; KATZMARZYK; EARNEST et al., 2009). De fato, estudos recentes indicam que mudanças na frequência semanal de treino podem alterar a magnitude da resposta hipertrófica intra-indivíduos (DAMAS; BARCELOS; NOBREGA et al., 2019); por outro lado, manipular diferentes variáveis em um mesmo protocolo de TF (e.g., carga, tipo de contração muscular, diferentes exercícios e intervalo de descanso entre séries) parece não apresentar um efeito tão claro nessa resposta (DAMAS; ANGLERI; PHILLIPS et al., 2019). Esses resultados sugerem que tanto a seleção como a manipulação adequada de variáveis específicas do TF possam exercer um papel mais pronunciado sobre a responsividade.

Neste sentido, diversos trabalhos suportam a ideia de que o volume de TF seja uma das variáveis do TF que mais se correlaciona com a magnitude da resposta hipertrófica (KRIEGER, 2010; KUMAR; ATHERTON; SELBY et al., 2012; SCHOENFELD; OGBORN; KRIEGER, 2017a; b), permitindo hipotetizar que a manipulação do volume da sessão de TF (e.g., séries x repetições) pode, potencialmente, influenciar a variabilidade da resposta intra-indivíduos. Entretanto, nesses estudos a interpretação do efeito do volume de TF sobre os ganhos de massa muscular se baseia nos valores médios de cada grupo experimental em modelos inter-indivíduos. Apesar de ser um procedimento comum

na literatura científica, essa abordagem impossibilita compreender o efeito da manipulação do volume de exercício de maneira individualizada.

Além de investigar como o volume do TF pode afetar a magnitude dos ganhos de massa muscular entre indivíduos, é também interessante entender como a modulação dessa variável pode afetar mecanismos relacionados com a heterogeneidade das adaptações morfológicas. Incrementos da massa muscular são mediados por um balanço proteico total positivo (resultante de uma razão positiva entre as taxas de síntese e degradação proteica no músculo esquelético) (BURD; TANG; MOORE et al., 2009; KUMAR; ATHERTON; SMITH et al., 2009). Uma das etapas fundamentais durante esse processo é a tradução do RNA mensageiro (mRNA) em proteínas por meio de moléculas especializadas, os ribossomos (BROOK; WILKINSON; SMITH et al., 2019; FIGUEIREDO; MCCARTHY, 2019; FIGUEIREDO; ROBERTS; MARKWORTH et al., 2016). A taxa de síntese proteica pode ser potencializada por meio do aumento tanto da eficiência bem como da capacidade de tradução de proteínas (BROOK; WILKINSON; SMITH et al., 2019; FIGUEIREDO; MCCARTHY, 2019; FIGUEIREDO; ROBERTS; MARKWORTH et al., 2016). Especificamente com relação a capacidade de tradução, essa é dependente de aumentos da densidade de ribossomos no músculo esquelético (i.e., biogênese de ribossomos).

A importância da densidade dos ribossomos sobre a variabilidade dos ganhos de massa muscular tem recebido considerável atenção recentemente, uma vez que indivíduos muito-responsivos apresentam respostas elevadas de marcadores relacionados com a biogênese ribossomal em comparação aos pouco-responsivos (FIGUEIREDO; CALDOW; MASSIE et al., 2015; MOBLEY; HAUN; ROBERSON et al., 2018; STEC; KELLY; MANY et al., 2016). Stec et al. (2016) demonstraram que indivíduos muito-responsivos ao TF demonstram maior expressão de proteínas relacionadas à síntese de ribossomos (e.g.; *v-Myc Avian Myelocytomatosis Viral Oncogene Homolog* (c-Myc – 357%), *Frizzled class receptor 1* (Frizzled-1 – 38%) e *ribosomal protein L3* (rpL3 – 21%)) em comparação a pouco-responsivos. Esses autores também observaram aumentos na concentração total de RNA (~25%) para esses indivíduos, sem nenhum efeito para os pouco-responsivos. Esses resultados indicam que o aumento da biogênese de ribossomos pode, de fato, desempenhar um papel fundamental na variabilidade da

resposta hipertrófica entre indivíduos. Dessa maneira, parece plausível sugerir que o possível efeito da manipulação do volume de exercício sobre a resposta hipertrófica ao TF seja mediado pela biogênese ribossomal.

Assim, investigar os efeitos da manipulação do volume de TF sobre a variabilidade da resposta hipertrófica, bem como os mecanismos moleculares associados a mesma, apresenta importante potencial aplicado na prescrição do TF, permitindo, em última análise, otimizar a responsividade dessa população.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O presente estudo teve como objetivo investigar se a variabilidade inter-indivíduos da resposta hipertrófica ao TF em idosos é afetada pela manipulação do volume da sessão de treino.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar o efeito de diferentes volumes de treinamento nas adaptações induzidas pelo TF por 10 semanas quanto aos seguintes parâmetros:

- a) Área de secção transversa do músculo quadríceps femoral;
- b) Área de secção transversa das fibras musculares do músculo vasto lateral (i.e., tipo I e II);
- c) Proteínas relacionadas com a biogênese de ribossomos (UBF [*Upstream Binding Factor*], Frizzled-1 [*Frizzled class receptor 1*], c-Myc [*v-Myc Avian Myelocytomatosis Viral Oncogene Homolog*] e rpL3 [*Ribosomal protein L3*]);
- d) Concentração total de RNA e densidade de rRNA no músculo esquelético;
- e) Força muscular no exercício cadeira extensora unilateral;

3 REVISÃO DA LITERATURA

É bem estabelecido que o treinamento de força (TF) constitui um potente estímulo anabólico, resultando em aumento da massa muscular em diferentes populações (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS, 2009; AMERICAN COLLEGE OF SPORTS; CHODZKO-ZAJKO; PROCTOR et al., 2009). Apesar desse modelo de treinamento resultar em importantes adaptações hipertróficas, os estudos com essa temática apontam para a presença de uma grande variabilidade na magnitude dos ganhos de massa muscular entre indivíduos (CHURCHWARD-VENNE; TIELAND; VERDIJK et al., 2015; DAVIDSEN; GALLAGHER; HARTMAN et al., 2011; FIGUEIREDO; CALDOW; MASSIE et al., 2015; HUBAL; GORDISH-DRESSMAN; THOMPSON et al., 2005; MANN; LAMBERTS; LAMBERT, 2014; MAYHEW; KIM; CROSS et al., 2009; MOBLEY; HAUN; ROBERSON et al., 2018; OGASAWARA; AKIMOTO; UMENO et al., 2016; PETRELLA; KIM; MAYHEW et al., 2008; PHILLIPS; WILLIAMS; GUSTAFSSON et al., 2013; RAUE; TRAPPE; ESTREM et al., 2012; STEC; KELLY; MANY et al., 2016; THALACKER-MERCER; STEC; CUI et al., 2013). A presença dessa elevada variabilidade implica que para um determinado protocolo de TF alguns indivíduos respondem de maneira positiva (i.e., muito-responsivos), ao passo que outros apresentam uma resposta atenuada ao treinamento (i.e., pouco-responsivos). Por ser uma área razoavelmente nova, ainda existem importantes questões que precisam ser exploradas a fim de melhor entender esse fenômeno. Por exemplo, ainda não está claro se um indivíduo classificado como pouco-responsivo a um determinado estímulo de treinamento é capaz de responder positivamente a um diferente e/ou novo protocolo de TF. Nesse contexto, entre as variáveis que podem ser manipuladas no TF, o volume de exercício parece ser uma das mais promissoras para alterar a variabilidade da resposta entre indivíduos, uma vez que mudanças nessa variável estão alinhadas com diferentes respostas hipertróficas (KRIEGER, 2010; SCHOENFELD; OGBORN; KRIEGER, 2017a; b). Entender o papel de modulações no volume de treinamento sobre a variabilidade da resposta hipertrófica inter-indivíduos é, particularmente, importante em populações como os idosos, os quais necessitam de métodos e estratégias para otimizar os ganhos de massa muscular afim de combater os declínios morfológicos associados ao envelhecimento.

Assim, a presente revisão tem como objetivo definir conceitos básicos acerca do envelhecimento, ressaltar os efeitos benéficos do TF em idosos, contextualizar o fenômeno da responsividade ao TF, destacar evidências que indicam que modulações no estímulo de treinamento possam afetar a responsividade e entender os mecanismos fisiológicos associados a esse fenômeno, com especial ênfase em idosos.

3.1 ENVELHECIMENTO

Nas últimas décadas houve um aumento considerável da expectativa de vida. Como consequência, a prevalência de idosos (i.e., indivíduos com idade superior a 65 anos) aumentou consideravelmente durante esse período (NELSON; REJESKI; BLAIR et al., 2007). De acordo com dados provenientes da Organização Mundial de Saúde, em 2010 apenas 8% da população tinha idade superior a 65 anos, entretanto, em 2050 estima-se que a prevalência de indivíduos idosos será de aproximadamente 16% da população mundial. Essa transição demográfica está associada aos avanços médicos e tecnológicos bem como melhorias em fatores relacionados com os parâmetros de qualidade de vida.

Embora o envelhecimento seja um processo natural e inerente aos organismos vivos, sua etiologia ainda não está totalmente elucidada. Até o presente momento, as evidências apontam que esse processo está associado a alterações na eficiência de mecanismos intrínsecos (i.e., moleculares, bioquímicos e metabólicos), responsáveis pela manutenção da homeostase celular. Algumas das alterações de destaque que ocorrem com o envelhecimento são: reduções da secreção de hormônios anabólicos como testosterona e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (PROCTOR; BALAGOPAL; NAIR, 1998), aumento do estado inflamatório basal, evidenciado por maiores concentrações de citocinas pró-inflamatórias sistêmicas como a TNF- α e IL-6 (JENSEN, 2008) e locais de TWEAK, TNF- α e IL-6 (MERRITT; STEC; THALACKER-MERCER et al., 2013), mudanças epigenéticas (BROWN; GOLJANEK-WHYSALL, 2015), aumento do estresse oxidativo (BRIOCHE; LEMOINE-MOREL, 2016), disfunções mitocondriais (BUA; JOHNSON; HERBST et al., 2006; CHAN, 2006; KIM; TRIOLO; HOOD, 2017; KUJOTH; HIONA; PUGH et al., 2005), diminuições da produção de

ribossomos (i.e., biogênese ribossomal) (BROOK; WILKINSON; MITCHELL et al., 2016), e deturpações no programa miogênico (MCKAY; OGBORN; BELLAMY et al., 2012; SNIJDERS; VERDIJK; SMEETS et al., 2014). Em adição, o envelhecimento altera a relação dinâmica entre a taxa de síntese e degradação proteica (i.e., o balanço proteico total), fenômeno conhecido com resistência anabólica. Essa resistência pode ser evidenciada pela reduzida capacidade para aumentar a taxa de síntese proteica em resposta a estímulos anabólicos, como o exercício físico e a ingestão de proteínas (CUTHBERTSON; SMITH; BABRAJ et al., 2005; FRY; DRUMMOND; GLYNN et al., 2011; KUMAR; SELBY; RANKIN et al., 2009; WALL; GORISSEN; PENNINGS et al., 2015).

Além das alterações intrínsecas, fatores extrínsecos – como a falta de exercício físico (i.e., inatividade física) e o consumo insuficiente de proteínas, também contribuem de maneira significativa para as reduções da massa muscular durante o envelhecimento (HVID; AAGAARD; JUSTESEN et al., 2010; HVID; SUETTA; NIELSEN et al., 2014; MUSCARITOLI; ANKER; ARGILES et al., 2010; SUETTA; HVID; JUSTESEN et al., 2009; WITARD; MCGLORY; HAMILTON et al., 2016), fenômeno conhecido como sarcopenia (ROSENBERG, 1997). Conjuntamente, esses fatores ocasionam em perdas progressivas dos neurônios motores (AAGAARD; SUETTA; CASEROTTI et al., 2010), reduções do tamanho e quantidade das fibras musculares (BAMMAN; HILL; ADAMS et al., 2003; GRIMBY, 1995; LEXELL, 1995; LEXELL; TAYLOR; SJOSTROM, 1988; PROCTOR; BALAGOPAL; NAIR, 1998), agrupamento de fibras (LEXELL, 1995) e infiltração de material não-contrátil no músculo esquelético (KENT-BRAUN; NG; YOUNG, 2000; LEXELL, 1995). Essas alterações que iniciam à partir da quarta década de vida são traduzidas em perdas da massa muscular que podem chegar à ordem de até 1%-2% por ano (DIRKS; LEEUWENBURGH, 2006; JANSSEN; HEYMSFIELD; WANG et al., 2000; ROUBENOFF, 2000).

Uma vez evidenciado os declínios inerentes ao envelhecimento, especificamente as perdas de massa muscular, as áreas correlatas da saúde têm empregado um grande esforço para tentar reduzir os efeitos deletérios associados a esse processo. Nesse sentido, o exercício físico tem se mostrado uma eficaz estratégia não farmacológica no

combate das alterações negativas promovidas pelo envelhecimento. Os potenciais efeitos do exercício físico, especificamente do TF, serão discutidos na seção a seguir.

3.2 TREINAMENTO DE FORÇA E ENVELHECIMENTO

O envelhecimento está associado a um declínio morfológico natural, processo conhecido como sarcopenia (ROSENBERG, 1997). Apesar disso, o exercício físico parece ser capaz de minimizar os efeitos deletérios relacionados a esse processo. Especificamente para idosos, a manutenção de quantidades adequadas de massa muscular parecem ser fundamentais para envelhecer com saúde e independência funcional (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS, 2009; AMERICAN COLLEGE OF SPORTS; CHODZKO-ZAJKO; PROCTOR et al., 2009; HUNTER; MCCARTHY; BAMMAN, 2004).

Dentre as inúmeras possibilidades de exercício físico, o TF tem recebido especial destaque. De acordo com o Colégio Americano de Medicina do Esporte (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS; CHODZKO-ZAJKO; PROCTOR et al., 2009), o TF é considerado altamente eficaz para promover adaptações morfológicas em idosos. Essas diretrizes recomendam que o TF seja realizado com uma frequência de pelo menos duas sessões por semana, com intensidades entre moderada e alta (e.g., entre 5 e 8 em uma escala de 0 à 10) e exercícios para os principais agrupamentos musculares (i.e., 8 a 10 exercícios por sessão). Além disso, recomenda-se que o TF tenha um carácter progressivo, com aumentos regulares nas cargas utilizadas (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS; CHODZKO-ZAJKO; PROCTOR et al., 2009).

Por ser um tópico de extrema relevância, a literatura está repleta de trabalhos evidenciando os efeitos benéficos do TF durante o envelhecimento. Muitos desses trabalhos podem ser encontrados em meta-análises e revisões sistemáticas sobre essa temática (BORDE; HORTOBAGYI; GRANACHER, 2015; HUNTER; MCCARTHY; BAMMAN, 2004; NICOLA; CATHERINE, 2011; PETERSON; PISTILLI; HAFF et al., 2011). Por exemplo, uma dessas meta-análises, composta por 49 estudos, demonstrou ganhos de aproximadamente 1,1 quilogramas de massa magra em indivíduos idosos após períodos de TF (PETERSON; PISTILLI; HAFF et al., 2011). Outra meta-análise mais

recente explorou, também, o efeito TF sobre os ganhos de massa muscular em idosos (BORDE; HORTOBAGYI; GRANACHER, 2015). Os resultados – apresentados por meio do *effect size* e intervalo de confiança –, demonstraram que a magnitude das adaptações hipertróficas após o período de treinamento está entre pequeno e moderado (*effect size* = 0,42; intervalo de confiança = 0,18 a 0,66). Conjuntamente, essas meta-análises apontam que o TF pode ser, de fato, considerado eficaz para promover aumentos de massa muscular nessa população.

Um ponto de destaque nessas meta-análises é a presença de importantes diferenças nos protocolos de TF utilizados entre os estudos. Por exemplo, os protocolos de TF dos estudos incluídos utilizam diferentes frequências (i.e., 2 à 3 vezes por semana), intensidades (i.e., entre 50 à 90% de uma repetição máxima), volumes (i.e., 1 à 5 séries para cada agrupamento muscular), exercícios e duração total da intervenção (i.e., 10 à 52 semanas de intervenção) (BORDE; HORTOBAGYI; GRANACHER, 2015; PETERSON; PISTILLI; HAFF et al., 2011). Apesar de diferenças notáveis entre os estudos, os resultados apontam que os diferentes protocolos de TF, compostos por diversas combinações entre as variáveis de TF, promovem adaptações favoráveis nessa população (i.e., ganhos de massa muscular). Por fim, essas adaptações podem ser consideradas fundamentais para esses indivíduos, tendo em vista que idosos não engajados em programas de TF apresentam importantes diminuições da massa muscular bem como menores níveis de qualidade de vida e diminuída sobrevida (FRONTERA; HUGHES; FIELDING et al., 2000).

Apesar desses resultados evidenciarem a eficácia do TF sobre os ganhos de massa muscular em idosos, é preciso analisar esses resultados por meio de um diferente prisma. Esses resultados representam a resposta média, a qual leva em consideração todos os indivíduos, porém, esse procedimento não permite determinar qual o efeito do TF para cada indivíduo isoladamente. Essa é uma importante preocupação, pois, após programas de TF observa-se uma grande heterogeneidade na magnitude da resposta entre indivíduos. Dessa forma, essa informação implica que o mesmo estímulo de TF resulta em diferentes efeitos entre os indivíduos. Esse fenômeno será discutido no tópico a seguir.

3.3 VARIABILIDADE DA RESPOSTA ADAPTATIVA APÓS PROTOCOLOS DE TREINAMENTO DE FORÇA

O interessante pela variabilidade da resposta hipertrófica entre indivíduos decorrente de programas de TF tem crescido nos últimos anos (AHTIAINEN; WALKER; PELTONEN et al., 2016; BAMMAN; PETRELLA; KIM et al., 2007; CHARBONNEAU; HANSON; LUDLOW et al., 2008; CHURCHWARD-VENNE; TIELAND; VERDIJK et al., 2015; DAVIDSEN; GALLAGHER; HARTMAN et al., 2011; ERSKINE; JONES; WILLIAMS et al., 2010; HUBAL; GORDISH-DRESSMAN; THOMPSON et al., 2005; OGASAWARA; AKIMOTO; UMENO et al., 2016; PETRELLA; KIM; MAYHEW et al., 2008; PHILLIPS; WILLIAMS; GUSTAFSSON et al., 2013; THALACKER-MERCER; STEC; CUI et al., 2013; THALACKER-MERCER; PETRELLA; BAMMAN, 2009). Esses trabalhos ressaltam que em resposta a estímulos padronizados de TF, alguns indivíduos apresentam alterações de massa muscular pequenas ou insignificantes – menores que o erro de medida –, ao passo que outros demonstram adaptações morfológicas expressivas, três desvios-padrão acima da resposta média, por exemplo. Um dos trabalhos pioneiros a evidenciar a presença dessa variabilidade teve uma amostra composta por 585 sujeitos (HUBAL; GORDISH-DRESSMAN; THOMPSON et al., 2005). Após 12 semanas de TF (i.e., mesmo protocolo relativo com base no valor de 1-RM) os ganhos médios de área de secção transversa dos membros superiores foram de aproximadamente 6%, entretanto, o intervalo dessas adaptações apresentou valores entre -2,5% e 59,3%, evidenciando uma alta variabilidade na resposta hipertrófica entre indivíduos. Outros trabalhos observaram, também, um amplo intervalo dos ganhos de massa muscular após programas de TF nas mais diferentes populações, até mesmo em situações em que possíveis fatores intervenientes foram controlados (i.e., dieta, estado de treinamento, aderência, idade e quantidade de massa muscular basal) (AHTIAINEN; WALKER; PELTONEN et al., 2016; BAMMAN; PETRELLA; KIM et al., 2007; CHARBONNEAU; HANSON; LUDLOW et al., 2008; CHURCHWARD-VENNE; TIELAND; VERDIJK et al., 2015; DAVIDSEN; GALLAGHER; HARTMAN et al., 2011; ERSKINE; JONES; WILLIAMS et al., 2010; HUBAL; GORDISH-DRESSMAN; THOMPSON et al., 2005; OGASAWARA; AKIMOTO; UMENO et al., 2016; PETRELLA; KIM; MAYHEW et al., 2008; PHILLIPS; WILLIAMS;

GUSTAFSSON et al., 2013; THALACKER-MERCER; STEC; CUI et al., 2013; THALACKER-MERCER; PETRELLA; BAMMAN, 2009). Assim, o compilado desses resultados indica que independentemente de controles experimentais rigorosos (e.g., supervisão das sessões de treinamento, progressão da carga entre outros fatores), a resposta hipertrófica decorrente do TF aparenta ser altamente variável entre indivíduos.

A consistência de um amplo intervalo nos ganhos de massa muscular entre indivíduos pode, portanto, ser considerada um fenômeno real. Apesar disso, em muitos casos, os métodos estatísticos utilizados para classificar essas respostas ainda são motivos de debate. Isto é, as tentativas de quantificar essa variabilidade ainda são muitas vezes escassas e/ou deficientes. Por exemplo, uns dos critérios utilizados para definir a responsividade é a ausência de modificações para as variáveis de interesse. Nesse caso, são considerados como pouco-responsivos ou não-responsivos os indivíduos que não apresentam ganhos de massa muscular (i.e., valores negativos) (CHURCHWARD-VENNE; SNIJDERS; LINKENS et al., 2015; HUBAL; GORDISH-DRESSMAN; THOMPSON et al., 2005). Utilizando esses critérios, Hubal et al. (2005) observaram que após 12 semanas de intervenção a prevalência de indivíduos que não responderam positivamente (i.e., mudança percentual < 0) ao treinamento foi menor que 1%. Já o estudo de Churchward-Venne et al. (2015) demonstrou uma prevalência de 19% de não-responsivos após 24 semanas de TF. De acordo com esse procedimento, são consideradas como adaptações hipertróficas todas e quaisquer ganhos maiores do que zero, mesmo que esses ganhos de massa muscular sejam extremamente pequenos. Assim, um indivíduo que apresentar, por exemplo, ganhos de 1% na área de secção transversa muscular, será considerado como responsivo ao treinamento, apesar desses ganhos serem praticamente irrelevantes ou clinicamente não importantes.

Outra técnica amplamente utilizada para separar indivíduos entre responsivos ou não é a análise de conglomerados (i.e., *k-means cluster*), a qual tem como objetivo agrupar dados de acordo com suas similaridades (BAMMAN; PETRELLA; KIM et al., 2007; CHARBONNEAU; HANSON; LUDLOW et al., 2008; MOBLEY; HAUN; ROBERSON et al., 2018; PETRELLA; KIM; MAYHEW et al., 2008; THALACKER-MERCER; PETRELLA; BAMMAN, 2009). Com essa técnica, normalmente os indivíduos são divididos em três *clusters* definidos *à priori*, resultando em um percentual de 15-20%

de pouco-responsivos, 60-70% de médio-responsivos e 15-20% de muito-responsivos. Apesar de envolver procedimentos matemáticos mais elaborados a fim de se determinar os *clusters*, essa técnica ainda pode produzir resultados errôneos a respeito da heterogeneidade da resposta entre indivíduos. A análise de conglomerados desconsidera completamente o erro sistemático de medida inerente a desenhos experimentais com medidas repetidas. Como resultado, apesar do *cluster* inferior ser, de fato, composto por indivíduos com menor magnitude de ganhos de massa muscular, isso não quer dizer que essas adaptações sejam suficientemente baixas para serem consideradas como ausência de resposta. Isso é, dependendo da magnitude dos ganhos de massa muscular, esses podem ser considerados importantes, não sendo adequado, portanto, classificar esses indivíduos como pouco- ou não-responsivos ao TF.

Por fim, existem trabalhos que classificam a responsividade de maneira arbitrária (DAVIDSEN; GALLAGHER; HARTMAN et al., 2011; ERSKINE; JONES; WILLIAMS et al., 2010; OGASAWARA; AKIMOTO; UMENO et al., 2016). Nesse caso, os pesquisadores definem um número ou porcentagem de indivíduos que serão considerados como pouco- ou muito-responsivos. Por exemplo, são classificados como pouco- ou muito-responsivos um percentil de indivíduos que apresentaram os menores e maiores ganhos de massa muscular após a intervenção, respectivamente. Novamente, esse procedimento não garante que esses indivíduos são, de fato, responsivos ou não ao treinamento. Decidir por um percentil pré-determinado de indivíduos em uma amostra específica, mesmo que sejam selecionados os que apresentam menor magnitude da resposta hipertrófica, não permite dizer que esses ganhos sejam pequenos ou inexistentes, impossibilitando classificar adequadamente os indivíduos como pouco-responsivos. Assim, essas informações são insuficientes no estudo do fenômeno da responsividade.

Dentre as evidências apresentadas acima, se faz necessário destacar que os métodos utilizados para classificar a responsividade podem levar a falsas conclusões em torno dessa temática. Possivelmente, uma maneira mais adequada para explorar a heterogeneidade da resposta hipertrófica entre indivíduos seria considerar o erro de medida associado à técnica utilizada para quantificar as adaptações ao período de treinamento. Conhecer o erro de medida significa entender as variações inerentes a desenhos experimentais compostos de medidas repetidas (para mais detalhes ver seção

5 – Análise Estatística). Assim, essas informações permitem concluir, com mais clareza, se os ganhos de massa muscular são reais ou, se a variabilidade de resposta observada é apenas um produto de erros inerentes às medidas repetidas *per se*. Um dos poucos estudos a levar em consideração o erro de medida foi o trabalho de Ahtiainen et al. (2016). Esses autores utilizaram as variações do grupo controle, bem como seus respectivos intervalos de confiança, para calcular as diferenças mínimas necessárias para classificar a responsividade entre os indivíduos. Para tal, foram considerados como não- ou pouco- responsivos todos os indivíduos que obtiveram ganhos inferiores a esse percentual de modificação (1,6%). Em uma amostra com mais de 250 indivíduos, aproximadamente 29% desses foram considerados como não- ou pouco-responsivos. Claramente esses achados destacam que os métodos descritos anteriormente – que não consideram nenhum tipo de erro de medida, subestimam a prevalência de baixo respondedores à programas de TF.

Trabalhos recentes corroboram com o uso de um grupo controle para estimar o percentual de indivíduos pouco- ou muito-responsivos após período de treinamento (DANKEL; LOENNEKE, 2020; ROSS; GOODPASTER; KOCH et al., 2019). Esses autores sugerem que um dos passos iniciais para tal seria testar a igualdade de variância entre o grupo experimental vs. controle. Apenas se o teste for estatisticamente significativo – variabilidade maior para o grupo experimental – os pesquisadores podem proceder para a próxima etapa, explorando, dessa maneira, a variabilidade de resposta entre indivíduos. Após essa etapa ainda é preciso calcular o intervalo de valores para classificar o indivíduo como pouco- ou muito-responsivo, o qual é realizado com base no desvio-padrão do grupo controle. Embora esse seja um procedimento interessante, é preciso assumir que a variabilidade dos valores observados é similar entre os diferentes grupos, fato que nem sempre pode ser confirmado em modelos inter-sujeitos, limitando, até certo ponto, o uso desse modelo.

Uma possível alternativa para esses modelos seria calcular o erro de medida associado ao instrumento, utilizando os mesmos sujeitos, anteriormente ao período de intervenção. Esse modelo permite entender e controlar, apenas, o erro referente ao equipamento (i.e., erro sistemático), mas pouco informa sobre mudanças comportamentais no decorrer da intervenção, as quais podem afetar a resposta ao

treinamento (i.e., erro aleatório). Apesar disso, esse procedimento parece ser uma alternativa interessante em desenhos unilaterais intra-sujeitos, em que um dos membros pode ser exercitado ao passo que o membro contralateral pode ser utilizado como controle (ROSS; GOODPASTER; KOCH et al., 2019). Dessa forma, fica claro que estudar o fenômeno da responsividade implica, inicialmente, conhecer o erro associado à sua medida. Porém, é preciso entender que independentemente do método utilizado esse apresentará limitações e o pesquisador deverá levá-las em consideração essas em suas conclusões.

Outro fator de grande importância no estudo da variabilidade dos ganhos de massa muscular decorrentes do TF é o controle de variáveis intervenientes como, o consumo alimentar. Consumos baixos ou insuficientes de macronutrientes, especialmente de proteínas, podem ser fatores limitantes para o acréscimo de massa muscular. Evidências agudas indicam que na ausência de proteínas o TF, isoladamente, não é capaz de tornar o balanço proteico total positivo (BIOLO; MAGGI; WILLIAMS et al., 1995; PHILLIPS; TIPTON; AARSLAND et al., 1997; PHILLIPS; TIPTON; FERRANDO et al., 1999). Por meio de protocolos de infusão intravenosa de isótopos marcados, Biolo et al. (1995) demonstraram que durante o repouso e em jejum a taxa de degradação proteica é maior do que a taxa de síntese proteica, resultando em um balanço proteico total negativo. Três horas após uma sessão aguda de TF observou-se aumentos da taxa de síntese proteica (i.e., 100%) bem como, aumentos da taxa de degradação proteica muscular (i.e., ~50%), entretanto, sem provisão adequada de proteínas, os aumentos da taxa de síntese proteica ainda não são suficientes para sobrepor a taxa de degradação, resultando em um balanço proteico total ainda negativo. Por outro lado, quando o TF é somado ao consumo adequado de proteínas, o balanço proteico total favorece o anabolismo, uma vez que a taxa de síntese excede a taxa de degradação proteica (GREENHAFF; KARAGOUNIS; PEIRCE et al., 2008; PHILLIPS; PARISE; ROY et al., 2002). Assim, indivíduos engajados em programas de TF e que apresentem quantidades insuficientes de proteínas na dieta dificilmente presenciarão adaptações hipertróficas.

Esses resultados ressaltam os efeitos complementares entre TF e o consumo de proteínas. No entanto, mesmo quando os estudos garantem um aporte proteico adequado (i.e., > 0,8 gramas de proteína por quilograma de peso corporal) (JOINT, 2007),

ainda assim, as adaptações hipertróficas decorrentes do TF são altamente variáveis entre indivíduos (DAVIDSEN; GALLAGHER; HARTMAN et al., 2011). Corroborando com essas informações, quando se investiga a relação entre o consumo proteico e a variabilidade dos ganhos de massa muscular, parece não existir uma correlação significativa entre as variáveis. Por meio de uma análise retrospectiva, Thalacker-mercer et al. (2009) compararam o consumo proteico entre baixo- médio- e alto-respondedores. Os resultados revelaram que independentemente do padrão de consumo alimentar, a variabilidade dos aumentos da área de secção transversa das fibras musculares ainda se manteve presente entre os indivíduos.

Embora o fenômeno da responsividade parece não estar relacionado com o consumo alimentar, garantir um aporte proteico adequado ainda se faz crucial, minimizando quaisquer possíveis efeitos negativos do déficit de proteínas sobre as adaptações ao TF. Para tal, o uso de suplementos ricos em proteínas pode ser uma estratégia interessante. Uma meta-análise nessa temática, composta apenas de ensaios clínicos randomizados, demonstrou que o consumo de suplementos proteicos associado ao TF, promove ganhos adicionais de ~1 quilograma em comparação à ausência de suplementação (CERMAK; RES; DE GROOT et al., 2012). Assim, além de possivelmente potencializar os ganhos de massa muscular, o uso da suplementação rica em proteínas garante quantidades suficientes de proteínas para todos indivíduos. Em adição, a suplementação de proteínas se faz particularmente importante para idosos, uma vez que uma grande maioria dessa população apresenta um consumo diário de proteínas baixo ou muitas vezes insuficientes (BAUER; BIOLO; CEDERHOLM et al., 2013; FULGONI, 2008; ROUSSET; PATUREAU MIRAND; BRANDOLINI et al., 2003; VIKSTEDT; SUOMINEN; JOKI et al., 2011). Idosos apresentam, também, uma reduzida capacidade para utilizar proteínas (i.e., resistência anabólica), evidenciado por um menor pico da taxa de síntese proteica após a ingestão desse macro nutriente (CUTHBERTSON; SMITH; BABRAJ et al., 2005; FRY; DRUMMOND; GLYNN et al., 2011; KUMAR; SELBY; RANKIN et al., 2009; WALL; GORISSEN; PENNINGGS et al., 2015). Para sobrepor essa resistência, recomenda-se que idosos consumam maiores quantidades de proteínas para desencadear aumentos ótimos da taxa de síntese proteica, favorecendo um estado propício para aumentar a massa muscular (MOORE; CHURCHWARD-VENNE; WITARD

et al., 2015). Uma vez que se adequa o consumo proteico, levando em consideração a maior demanda dessa população, minimiza-se, em grande parte, o efeito da carência desse macronutriente sobre a variabilidade dos ganhos de massa muscular.

Em resumo, até o presente momento está claro que existe uma grande variabilidade na magnitude dos ganhos de massa muscular entre indivíduos após períodos crônicos de TF. Essa variabilidade parece não ter relação com o consumo proteico, desde que, esse consumo esteja dentro das recomendações estabelecidas. Porém, o que não se sabe é se essa variabilidade da resposta pode ser modificada por meio de manipulações das variáveis do TF. Indivíduos considerados como pouco-responsivos são capazes de responder a diferentes estímulos de treinamento? Além disso, indivíduos que já respondem muito bem ao estímulo de treinamento podem otimizar ainda mais suas respostas a diferentes estímulos? Esse tópico será tratado na próxima seção, com especial ênfase no efeito da manipulação do volume de treinamento sobre os ganhos de massa muscular.

3.4 VOLUME DE TREINAMENTO DE FORÇA

Volume de treinamento pode ser definido como a quantidade de exercício que é realizada durante uma sessão de exercício para um mesmo agrupamento muscular. Tipicamente essa variável é expressa como o produto entre o número de séries e repetições (e.g., séries x repetições) (KRIEGER, 2010; SCHOENFELD; OGBORN; KRIEGER, 2017a; b).

A manipulação do volume de treinamento, durante programas de TF, tem sido amplamente estudada pela comunidade científica (BURD; HOLWERDA; SELBY et al., 2010; CANNON; MARINO, 2010; CORREA; TEIXEIRA; COBOS et al., 2015; GALVAO; TAAFFE, 2005; KRIEGER, 2010; KUMAR; ATHERTON; SELBY et al., 2012; MCBRIDE; BLAAK; TRIPLETT-MCBRIDE, 2003; MITCHELL; CHURCHWARD-VENNE; WEST et al., 2012; RADAELLI; BOTTON; WILHELM et al., 2013; RADAELLI; FLECK; LEITE et al., 2015; RADAELLI; WILHELM; BOTTON et al., 2014; RHEA; ALVAR; BALL et al., 2002; RONNESTAD; EGELAND; KVAMME et al., 2007; STARKEY; POLLOCK; ISHIDA et al., 1996; TERZIS; SPENGOS; MASCHER et al., 2010). Esse interesse se deve pelo fato de

que o aumento do volume de TF seria capaz de estimular uma maior ativação de vias anabólicas, relacionadas aos incrementos de massa muscular (BURD; HOLWERDA; SELBY et al., 2010; KUMAR; ATHERTON; SELBY et al., 2012; KUMAR; SELBY; RANKIN et al., 2009; TERZIS; SPENGOS; MASCHER et al., 2010). Especificamente, esses trabalhos têm investigado vias moleculares como a alvo da rapamicina em mamíferos complexo-1 (mTORC1), bem como seus alvos subsequentes (e.g., proteína ribossômica S6 quinase de 70kDA – p70S6K), responsáveis por iniciar o processo de tradução de proteínas. A correta ativação desses processos de tradução de proteínas tem sido considerada crucial para os ganhos de massa muscular após períodos crônicos de treinamento de força (DRUMMOND; DREYER; FRY et al., 2009).

Considerando a importância da mTORC1 sobre os ganhos de massa muscular, inúmeros trabalhos investigaram o efeito do volume de TF sobre essa via anabólica. Por exemplo, Terzis et al. (2010) demonstraram maiores níveis de fosforilação da proteína p70S6K após uma sessão aguda de TF composto de maior volume (i.e., 3 vs. 5 séries). Resultados similares foram observados por Burd et al. (2010), que demonstraram maiores níveis de fosforilação da proteína p70S6K para o protocolo de TF com maior número de séries (i.e., 1 vs. 3 séries). Entretanto, nem sempre o aumento do volume de TF resulta em maiores níveis de ativação dessas vias anabólicas específicas. Mitchell et al. (2012) observaram níveis similares de fosforilação da proteína p70S6K, apesar de diferentes volumes de TF (i.e., 1 vs. 3 séries). Embora os resultados entre os estudos não estejam totalmente alinhados – evidenciando claramente um efeito positivo do volume de TF sobre as vias de sinalização anabólicas, é importante destacar algumas diferenças entre os estudos, como por exemplo, diferentes tempos de coletas das biópsias musculares, nível de treinamento prévio dos sujeitos, protocolos de exercício e estado nutricional entre os estudos. Essas diferenças *per se* podem, possivelmente, explicar a falta de consistência entre esses trabalhos.

Além das discrepâncias citadas acima, é importante destacar que esses estudos foram realizados apenas com indivíduos jovens; assim, tendo em vista que o envelhecimento está associado com importantes alterações na sensibilidade a estímulos anabólicos – resistência anabólica, não é possível inferir qual o efeito do aumento do volume de TF em idosos, com base apenas nas respostas observadas em indivíduos

jovens. Dessa maneira, quando avançamos para estudos com idosos, o aumento do volume do TF parece estar associado com uma maior ativação de vias anabólicas. Kumar (2012) demonstraram maiores níveis de fosforilação da proteína p70S6K para os protocolos de TF com maiores volumes (i.e., 3 vs. 6 séries). Além de amplificar a fosforilação dessa proteína, o protocolo de TF com maior volume resultou em maiores elevações da taxa de síntese proteica miofibrilar. A taxa de síntese proteica está qualitativamente (MITCHELL; CHURCHWARD-VENNE; PARISE et al., 2014) e quantitativamente (DAMAS; PHILLIPS; LIBARDI et al., 2016) relacionada com a magnitude dos ganhos de massa muscular após períodos crônicos de TF, assim, podemos inferir que o volume de treinamento seja um fator determinante para potencializar os ganhos de massa muscular em idosos.

Os resultados apresentados fazem referência apenas a estudos agudos, assim, embora essas vias anabólicas estejam relacionadas com os ganhos de massa muscular, é importante analisar os trabalhos que quantificaram, de fato, as respostas hipertróficas após períodos de treinamento. Nesse sentido, a literatura encontra-se repleta de trabalhos que investigaram os efeitos do aumento do volume de TF sobre os ganhos de massa muscular em diferentes populações (KRIEGER, 2010; SCHOENFELD; OGBORN; KRIEGER, 2017a; b). Quando se analisa o resultado de cada estudo isoladamente, fica evidente que em alguns trabalhos existe um efeito positivo claro entre o aumento do volume de TF e os ganhos de massa muscular (CORREA; TEIXEIRA; COBOS et al., 2015; RADAELLI; FLECK; LEITE et al., 2015; RADAELLI; WILHELM; BOTTON et al., 2014; RONNESTAD; EGELAND; KVAMME et al., 2007; SOONESTE; TANIMOTO; KAKIGI et al., 2013); por outro lado, observa-se os estudos em que os efeitos não são tão claros (BOTTARO; VELOSO; WAGNER et al., 2011; CANNON; MARINO, 2010; GALVAO; TAAFFE, 2005; MCBRIDE; BLAAK; TRIPLETT-MCBRIDE, 2003; MITCHELL; CHURCHWARD-VENNE; WEST et al., 2012; OSTROWSKI; WILSON; WEATHERBY et al., 1997; RHEA; ALVAR; BALL et al., 2002; RIBEIRO; TOMELERI; SOUZA et al., 2015; STARKEY; POLLOCK; ISHIDA et al., 1996). Embora explicar as diferenças entre estudos não seja tão simples, é possível que essas respostas estejam relacionadas a características inerentes a cada estudo, como tipo exercício, tempo de intervenção, frequência semanal,

baixo número amostral e/ou métodos pouco sensíveis para mensurar precisamente os ganhos de massa muscular.

Com o objetivo de entender mais claramente o efeito do volume de TF sobre as adaptações morfológicas, duas revisões sistemáticas com meta-análise analisaram os dados disponíveis na literatura sobre essa temática (KRIEGER, 2010; SCHOENFELD; OGBORN; KRIEGER, 2017b). Uma das grandes vantagens de procedimentos meta-analíticos reside na sua capacidade de compilar dados de diversos estudos, reduzindo a chance de erros tipo II (i.e., aceitar a hipótese nula quando ela é falsa), o que por sua vez facilita evidenciar os efeitos positivos do aumento do volume de TF sobre as adaptações morfológicas cronicamente. Corroborando com as hipóteses apresentadas pelos estudos isolados, essas meta-análises demonstraram um gradual dose-resposta entre o aumento do número de séries e os incrementos de massa muscular (KRIEGER, 2010; SCHOENFELD; OGBORN; KRIEGER, 2017b). Assim, pode-se inferir que o aumento do volume de TF desempenhe um importante papel sobre os ganhos de massa muscular após períodos crônicos de treinamento.

Entretanto, é importante destacar que entre os estudos presentes nessas meta-análises, poucos investigaram os efeitos de diferentes volumes de TF sobre as adaptações morfológicas exclusivamente em idosos (CANNON; MARINO, 2010; CORREA; TEIXEIRA; COBOS et al., 2015; GALVAO; TAAFFE, 2005; RADAELLI; BOTTON; WILHELM et al., 2014; RADAELLI; BOTTON; WILHELM et al., 2013; RIBEIRO; TOMELERI; SOUZA et al., 2015). Tão pouco, a idade foi considerada como um fator capaz de afetar a magnitude dos ganhos de massa muscular (i.e., moderador) (KRIEGER, 2010; SCHOENFELD; OGBORN; KRIEGER, 2017b). Devido à escassez, bem como limitações metodológicas (e.g., baixo número amostral, técnicas para mensurar as adaptações hipertróficas, entre outros), seria interessante que estudos adicionais fossem realizados para entender mais claramente o efeito do volume de TF sobre os ganhos de massa muscular em idosos. Uma alternativa, seria recorrer aos procedimentos meta-analíticos descritos acima e isolar os resultados dos estudos referentes aos indivíduos idosos. Ou pelo menos, que essas meta-análises considerassem a idade como um importante moderador sobre os ganhos de massa

muscular. Entretanto, até o presente momento, a literatura científica ainda carece dessas informações.

Apesar das possíveis limitações descritas acima, essas meta-análises indicam que maiores volumes de TF estão associados a ganhos superiores de massa muscular. Por outro lado, esses resultados pouco dizem sobre o efeito da manipulação do volume de TF sobre a variabilidade da resposta hipertrófica entre indivíduos. Especificamente para pouco-responsivos, sugere-se que essa resposta esteja associada a um estímulo inadequado de exercício, seja ele insuficiente ou excessivo (GURD; GILES; BONAFIGLIA et al., 2016; MONTERO; LUNDBY, 2017; SISSON; KATZMARZYK; EARNEST et al., 2009). Em ambos os casos, a dose de exercício não seria capaz de ativar adequadamente vias anabólicas responsáveis por promover um balanço proteico positivo, como consequência, não são observados ganhos de massa muscular. Nesse sentido, uma estratégia para combater a baixa responsividade seria por meio da manipulação da quantidade de exercício, ou seja, o volume de exercício (ERSKINE; JONES; WILLIAMS et al., 2010).

Essa hipótese tem sido estudada em programas de treinamento aeróbio (TA). Os trabalhos que investigaram o efeito do aumento do volume de TA sobre os ganhos de potência aeróbia demonstraram que o volume de exercício exerce um importante efeito sobre as adaptações crônicas em indivíduos pouco-responsivos (GURD; GILES; BONAFIGLIA et al., 2016; MONTERO; LUNDBY, 2017; SISSON; KATZMARZYK; EARNEST et al., 2009). Sisson et al. (2009) demonstraram que o aumento do volume (i.e., distância percorrida) de TA foi capaz de diminuir o percentual de indivíduos pouco-responsivos para a potência aeróbia. Resultados semelhantes foram observados na meta-análise de Gurd et al. (2016), os autores reportaram que maiores volumes de TA (i.e., maiores distâncias percorridas semanalmente) resultaram em diminuição do número de indivíduos pouco-responsivos para a potência aeróbia. Montero et al. (2017) utilizaram um elegante desenho experimental intra-sujeitos composto de duas etapas de seis semanas de treinamento para estudar o efeito do volume de treinamento em indivíduos pouco-responsivos para a potência aeróbia. Na primeira etapa, os indivíduos foram alocados em um dos cinco grupos, com frequência entre uma a cinco sessões por semana. Nessa fase, foram observados indivíduos pouco-responsivos apenas para os

grupos com frequência de uma, duas e/ou três sessões semanais (i.e., os grupos com menores volumes); já todos os sujeitos alocados para as maiores frequências semanais e, conseqüentemente maiores volumes, apresentaram aumentos de potência aeróbia. Na segunda etapa, todos os indivíduos classificados como pouco-responsivos passaram a se exercitar com uma maior frequência semanal, aumentando o volume de treinamento. Interessantemente, todos os indivíduos classificados como pouco-responsivos na primeira etapa, após um incremento do número de sessões semanais, aumentaram a potência aeróbia acima do erro da medida, indicando que esses responderam positivamente a maiores volumes de TA. Uma importante limitação desse estudo deve-se ao fato de que não se pode desconsiderar que o tempo adicional de seis semanas (i.e., segunda etapa de treinamento) possa ter um efeito tão importante quando o aumento do volume de treinamento *per se*.

Já para o TF, apenas um trabalho investigou o efeito de diferentes volumes de exercício, na mesma sessão, sobre os ganhos de massa muscular com um desenho intra-sujeitos (HAMMARSTROM; OFSTENG; KOLL et al., 2019). Os resultados indicam que mudanças no volume de TF afetam a resposta hipertrófica intra-sujeito, visto que alguns indivíduos se beneficiaram mais de maiores volumes ao passo que para outros menores volumes promoveram respostas superiores. Porém, a magnitude da hipertrofia muscular apresentou uma alta correlação entre as pernas, indicando que outros fatores intrínsecos e/ou extrínsecos, além da manipulação do volume de TF, são importantes durante o processo hipertrófico. Interessante notar que esses autores não utilizaram critérios para classificar a responsividade inter-indivíduos. Damas et al. (2019) testaram distintas frequências de TF e, conseqüentemente, diferentes volumes semanais de TF em indivíduos jovens. Os autores demonstraram, também, que para alguns indivíduos maiores volumes de TF promoveram ganhos superiores de massa muscular ao passo que outros apresentam maiores respostas hipertróficas com menores volumes. Diferentemente de Hammarstrom et al. (2019), esse trabalho classificou a responsividade usando o erro típico de medida. Usando esse critério, apenas dois entre 20 indivíduos foram considerados como pouco-responsivos para o protocolo de menor frequência/volume, porém, apenas um se beneficiou de maiores volumes de TF. Interessantemente, um terceiro indivíduo apresentou ganhos de massa muscular em

resposta ao menor volume de TF, mas passou a responder negativamente quando se exercitou com maiores volumes.

Conjuntamente, esses resultados sugerem que mudanças no estímulo de treinamento como, por exemplo, modulações do volume de TF, podem desempenhar um importante papel sobre a variabilidade da resposta hipertrófica inter-indivíduos. De maneira específica, é fundamental entender como, e se, o volume de TF pode alterar os ganhos de massa muscular em indivíduos idosos pouco-responsivos, já que essa variável está associada a uma maior sobrevida (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS; CHODZKO-ZAJKO; PROCTOR et al., 2009). Essas informações podem auxiliar na prescrição do TF de maneira individualizada, de modo a garantir uma maior resposta hipertrófica, ou pelo menos uma resposta satisfatória, superior que os erros de medida, para cada indivíduo.

Por fim, os tópicos a seguir da presente revisão pretendem investigar possíveis mecanismos relacionados com a variabilidade da resposta hipertrófica entre indivíduos, com especial ênfase para as vias relacionadas a síntese de ribossomos.

3.5 TREINAMENTO DE FORÇA E SÍNTESE DE RIBOSSOMOS

O ácido ribonucleico (RNA) é uma molécula formada por nucleotídeos a partir da transcrição do ácido desoxirribonucleico (DNA). No tecido muscular a quantidade ou *pool* de RNAs é composto de diferentes moléculas de RNA como: RNA transportador (tRNA), RNA mensageiro (mRNA), pequenos e não-codificáveis RNAs (microRNA) e o RNA ribossômico (rRNA). Entre essas moléculas, o rRNA representa aproximadamente 80% do *pool* de RNA do músculo, sendo composto de duas subunidades a 60S (28S, 5,8S e 5S rRNAs mais 49 proteínas ribossômicas) e 40S (18S rRNA mais 33 proteínas ribossômicas) (BAN; NISSEN; HANSEN et al., 2000; KHATTER; MYASNIKOV; NATCHIAR et al., 2015). Uma vez que o rRNA representa grande parte da quantidade total de RNA na célula muscular, considera-se que aumentos na concentração total de RNA estão relacionadas com o *pool* de rRNA e, conseqüentemente, ao aumento do número de ribossomos nesse tecido (BROOK; WILKINSON; SMITH et al., 2019; FIGUEIREDO; MCCARTHY, 2019).

A importância dos ribossomos se deve ao fato dessas organelas serem essenciais durante o processo de tradução de proteínas – tradução dos mRNAs em polipeptídios (proteínas) no tecido muscular, sendo considerados, assim, um dos fatores limitadores durante o processo hipertrófico (NAKADA; OGASAWARA; KAWADA et al., 2016; STEC; KELLY; MANY et al., 2016). Dessa maneira, as vias moleculares que regulam a síntese de ribossomos, em resposta a estímulos anabólicos como o exercício, ganharam uma maior atenção recentemente (BROOK; WILKINSON; MITCHELL et al., 2016; FIGUEIREDO; CALDOW; MASSIE et al., 2015; FIGUEIREDO; ROBERTS; MARKWORTH et al., 2016; FIGUEIREDO; ZENG; D'SOUZA et al., 2018; FYFE; BISHOP; BARTLETT et al., 2018; HAMMARSTROM; OFSTENG; KOLL et al., 2019; NADER; VON WALDEN; LIU et al., 2014; STEC; KELLY; MANY et al., 2016).

O aumento da síntese de ribossomos (i.e., biogênese de ribossomos) depende de um processo composto por diversas etapas (BROOK; WILKINSON; SMITH et al., 2019; FIGUEIREDO; MCCARTHY, 2019). A etapa inicial desse processo é a transcrição do DNA ribossômico no nucléolo, o qual dá origem a estrutura pré-rRNA 45S. Esse processo é mediado pela ativação integrada de vias moleculares como a da mTOR, c-Myc, UBF, *selectivity factor-1* (SL-1) bem como da enzima polimerase I, formando o complexo pré-iniciação (PIC). O pré-rRNA 45S é, então, clivado nas moléculas de rRNAs 28S, 18S e 5,8S (transcritos ribossômicos maduros). Simultaneamente, porém no núcleo, ocorre a transcrição do rRNA 5S – a partir do DNA e com o auxílio da enzima polimerase II – o qual é transportado para dentro do nucléolo para juntar-se as outras moléculas de rRNAs na montagem das subunidades 60S e 40S do ribossomo. No citoplasma são produzidas as proteínas ribossômicas (~80 proteínas), que são também transportadas para o nucléolo, necessárias para finalizar a montagem dessas subunidades do ribossomo. Finalmente, os ribossomos são transportados para o citoplasma onde passam a exercer seu papel na célula muscular, traduzindo mRNAs em proteínas (i.e., síntese de proteínas) (DRYGIN; RICE; GRUMMT, 2010; GOODFELLOW; ZOMERDIJK, 2013; KUSNADI; HANNAN; HICKS et al., 2015; MAYER; GRUMMT, 2006; MOSS; LANGLOIS; GAGNON-KUGLER et al., 2007; RUSSELL; ZOMERDIJK, 2005; 2006; STEPANCHICK; ZHI; CAVANAUGH et al., 2013).

O exercício físico, especificamente o TF, é considerado um potente estímulo para aumentar a síntese de ribossomos no tecido muscular (BROOK; WILKINSON; MITCHELL et al., 2016; FIGUEIREDO; CALDOW; MASSIE et al., 2015; FIGUEIREDO; ROBERTS; MARKWORTH et al., 2016; FIGUEIREDO; ZENG; D'SOUZA et al., 2018; FYFE; BISHOP; BARTLETT et al., 2018; HAMMARSTROM; OFSTENG; KOLL et al., 2019; NADER; VON WALDEN; LIU et al., 2014; STEC; KELLY; MANY et al., 2016). Interessantemente, evidências indicam que uma única sessão de TF é capaz de ativar vias de sinalização moleculares responsáveis por esse processo (i.e., biogênese de ribossomos). Figueiredo et al. (2016) demonstraram aumentos da fosforilação de fatores de transcrição de rDNA como, por exemplo, UBF e c-Myc, bem como aumentos da expressão da proteína total UBF e a *transcription initiation fator 1A* (TIF-1A). Essa resposta aguda foi acompanhada de aumentos no complexo pré-rRNA 45S, sugerindo, de fato, que o TF aumenta a taxa de transcrição de rRNA a partir do rDNA no tecido muscular. Outros autores também observaram aumentos da expressão gênica de c-Myc e pré-rRNA 45S após uma única sessão de TF (NADER; VON WALDEN; LIU et al., 2014). Resultados similares foram observados por Stec et al. (2016), que demonstraram aumentos da expressão proteica de TIF-1A, porém sem aumentos para UBF e c-Myc, e aumentos da expressão gênica do complexo pré-rRNA 45S. Porém, nem sempre os estudos demonstram efeitos de uma sessão de TF sobre a expressão gênica e proteica desses marcadores (FIGUEIREDO; CALDOW; MASSIE et al., 2015; FIGUEIREDO; ZENG; D'SOUZA et al., 2018). Comparar e, ou até mesmo, explicar as diferenças entre esses trabalhos é um desafio, entretanto, essas discrepâncias podem estar relacionadas ao tempo de coleta em que a biópsia foi realizada em relação ao estímulo de exercício. A expressão de genes e proteínas, em resposta ao exercício, possui um carácter transitório (BICKEL; SLADE; MAHONEY et al., 2005), porém, a literatura ainda carece de informações acerca do *timing* ideal para avaliação desses marcadores relacionados à biogênese de ribossomos.

Apesar de algumas evidências indicarem que a regulação de ribossomos é sensível a estímulos agudos de TF, aumentos no pool de ribossomos são observados, apenas, após períodos de treinamento (BROOK; WILKINSON; MITCHELL et al., 2016; FIGUEIREDO; CALDOW; MASSIE et al., 2015; HAMMARSTROM; OFSTENG; KOLL et

al., 2019; MOBLEY; HAUN; ROBERSON et al., 2018; STEC; KELLY; MANY et al., 2016). De fato, muitos trabalhos observaram aumentos da concentração de RNA – um indicador de aumentos do pool de ribossomos – após períodos de TF (BROOK; WILKINSON; MITCHELL et al., 2016; FIGUEIREDO; CALDOW; MASSIE et al., 2015; HAMMARSTROM; OFSTENG; KOLL et al., 2019; MOBLEY; HAUN; ROBERSON et al., 2018; STEC; KELLY; MANY et al., 2016). Adicionalmente a essas informações, alguns estudos exploraram a expressão gênica de transcritos ribossômicos específicos como o 28S, 18S e 5,8S (clivados a partir do pré-rRNA 45S).

Dando suporte a esses resultados, dois estudos com desenhos experimentais com animais e *in vitro* merecem destaque (NAKADA; OGASAWARA; KAWADA et al., 2016; STEC; KELLY; MANY et al., 2016). Nakada et al. (2016) utilizaram um desenho crônico (14 dias) de ablação sinérgica em ratos. A ideia foi manipular a sobrecarga nesses animais a partir da remoção de diferentes percentuais do músculo plantar, aumentando, assim, a sobrecarga mecânica sobre o músculo. Esse estudo demonstrou uma relação positiva entre a sobrecarga muscular e a magnitude da resposta hipertrófica. Ainda mais importante, a magnitude dos ganhos de massa muscular se correlacionou com o aumento da concentração total de RNA bem com o aumento dos transcritos maduros 18S e 28S. Já o trabalho de Stec et al. (2016) reportou que a inibição da enzima Polimerase I (Pol I) em mioblastos, via CX-5461 (um inibidor químico do fator de transcrição da Pol I pré-rRNA em mioblastos), inibiu completamente quaisquer aumentos na quantidade total de RNA e volume dos miotubos após 24 horas em comparação ao controle (mioblastos do mesmo doador). De uma maneira geral, essas evidências apontam para uma resposta benéfica do TF sobre esses transcritos, fortalecendo, assim, a hipótese de que os ribossomos são cruciais para o acréscimo de massa muscular.

Por estar relacionado com a regulação da massa muscular em resposta ao TF, sugere-se que os ribossomos desempenhem um papel importante sobre a variabilidade da resposta hipertrófica entre indivíduos (HAMMARSTROM; OFSTENG; KOLL et al., 2019; MOBLEY; HAUN; ROBERSON et al., 2018; STEC; KELLY; MANY et al., 2016). Nesse sentido, Figueiredo et al. (2015) demonstraram uma correlação positiva e significativa entre a magnitude do aumento da concentração de RNA no tecido muscular e a resposta hipertrófica. Resultados similares foram observados quando os indivíduos

foram classificados como pouco- ou muito-responsivos, uma vez que apenas os indivíduos no extremo superior apresentaram aumentos da concentração total de RNA após o período de TF, indicando uma elevada biogênese de ribossomos (MOBLEY; HAUN; ROBERSON et al., 2018; STEC; KELLY; MANY et al., 2016).

Outra questão de interesse para o presente trabalho diz respeito ao efeito do volume de TF sobre a regulação da biogênese de ribossomos. Por ser um tópico razoavelmente recente e pouco explorado, as informações acerca da manipulação do volume de TF sobre a concentração de RNA no músculo esquelético ainda são escassas (HAMMARSTROM; OFSTENG; KOLL et al., 2019). Apesar de apenas um estudo ter investigado tal temática, os resultados indicam que o aumento do volume de TF promove uma maior biogênese de ribossomos. Adicionalmente, esses autores demonstraram que os indivíduos que apresentaram maior resposta hipertrófica para o protocolo de maior volume exibiram, também, maiores acúmulos da concentração de RNA, sugerindo uma síntese aumentada de ribossomos em resposta ao TF.

Claramente as evidências apresentadas indicam que os ribossomos são indispensáveis durante o processo hipertrófico e que, possivelmente, estão relacionados com a variabilidade dessa resposta entre indivíduos. Já com relação ao efeito da manipulação do volume de TF sobre os ribossomos, as evidências são escassas. Além disso, boa parte desses trabalhos foi realizado em indivíduos jovens. Uma vez que sugere-se que a síntese de ribossomos esteja prejudicada com o envelhecimento (BROOK; WILKINSON; MITCHELL et al., 2016), é interessante entender como o volume de TF pode afetar esse mecanismo em idosos, especialmente, como esse se relaciona com a variabilidade da resposta hipertrófica nessa população.

4 MÉTODOS

4.1 SUJEITOS

Foram selecionados 83 voluntários idosos de ambos os sexos clinicamente saudáveis (47% homens; idade: $68,8 \pm 4,3$ anos; índice de massa corporal: $26,4 \pm 3,7$ kg/m²; hipertensos controlados: 28%; dislipidemia: 19%) recrutados a partir de divulgação feita pelo portal da Universidade na Internet, além de outros veículos de comunicação (Figura 3). Todos os indivíduos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido descrevendo, com clareza, os protocolos e testes que foram realizados no presente projeto de pesquisa, bem como riscos e benefícios para os voluntários. Anteriormente ao início das coletas, essa pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (Número: 62590416.0.0000.5391). Como critérios iniciais de inclusão, os voluntários não poderiam ter participado em nenhum programa de TF para membros inferiores por pelo menos seis meses anteriormente ao início do estudo. Como critérios de exclusão foram adotados a presença de doenças isquêmicas do miocárdio, diabetes tipo I e arritmias.

4.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Inicialmente os voluntários realizaram um exame de imagem por ressonância magnética (MRI) em ambas as pernas, o qual foi utilizado para determinar a área de secção transversa do músculo quadríceps (ASTq). Logo após, os voluntários realizaram uma biópsia no músculo vasto lateral. As biópsias foram aleatorizadas entre as pernas dominante e não-dominante, de modo a eliminar qualquer possível efeito da lateralidade no momento basal (anterior ao período experimental). Em seguida, foi realizada uma sessão de familiarização com o exercício que fez parte do programa de TF (i.e., cadeira extensora unilateral) e com o teste de uma repetição máxima (1-RM). Setenta e duas horas após a sessão de familiarização, foram realizadas duas ou mais sessões de teste de 1-RM no exercício cadeira extensora unilateral, com intervalo de 72 horas entre as sessões, até que uma variação menor que 5% entre dois testes ocorresse, garantindo, assim, a estabilidade dessa medida. Todos os voluntários realizaram uma entrevista com

nutricionista para avaliar o consumo alimentar por meio de um registro alimentar de 24 horas. Após os testes iniciais, os voluntários realizaram 10 semanas de TF com frequência de duas sessões semanais. Cada sessão foi composta pelo exercício cadeira extensora unilateral. Cada uma das pernas de um determinado indivíduo foi aleatoriamente alocada em um dos dois protocolos de treino: 1) uma única série de 8-15 repetições máximas e; 2) quatro séries de 8-15 repetições máximas. Quarenta e oito horas após a última sessão de TF, foram realizadas duas biópsias no músculo vasto lateral (uma em cada perna). Um novo exame de MRI foi realizado após um período mínimo de 96 horas após a última sessão de treinamento. Após esses procedimentos, os voluntários realizaram um novo teste de 1-RM e uma nova entrevista com o nutricionista. Uma vez que o objetivo do presente estudo foi investigar o efeito da manipulação do volume de TF sobre a responsividade (i.e., ganhos de massa muscular), destaca-se a importância de se utilizar um modelo de treinamento unilateral, haja vista que esse permite entender o efeito da manipulação do volume da sessão de TF em um mesmo indivíduo. Assim, o presente desenho experimental permitiu identificar indivíduos com diferentes potenciais hipertróficos em resposta ao TF, e permitiu entender se o aumento do volume de TF altera/modifica esse padrão de resposta entre os mesmos indivíduos, promovendo ganhos de massa muscular (Figura 1).

Figura 1. Delineamento experimental. Pré: antes do período de intervenção; Pós: após o período de intervenção; RM: repetições máximas; MRI: exame de imagem por ressonância magnética; 1-RM: teste de uma repetição máxima na cadeira extensora.

4.3 ÁREA DE SECÇÃO TRANSVERSA MUSCULAR DO QUADRÍCEPS (ASTq)

A ASTq, de ambas as pernas, foi determinada por meio de um exame de imagem de ressonância magnética (MRI). Os voluntários foram instruídos a deitar no aparelho de ressonância magnética na posição supina com os joelhos estendidos. Uma visualização inicial dos membros inferiores foi efetuada para determinar a distância entre o trocânter maior do fêmur e o epicôndilo lateral do fêmur com um ângulo de 0° em relação ao solo, a qual serviu como referência para a medida do corte de ASTq. A espessura do corte do escaneamento para a medida da AST dos voluntários foi feita com 0,8 cm realizados na porção medial (50% da distância entre o trocânter maior e o epicôndilo lateral do fêmur) de ambas as coxas. A extensão do mapeamento foi marcada a cada 0,5 cm com um tempo de exposição de 3 segundos para aumentar a qualidade de resolução. A imagem e a escala associada foram impressas sobre um padrão de transparência de imagem e transferida para um computador. O corte foi segmentado em quatro componentes (músculo esquelético, tecido adiposo subcutâneo, osso e tecido residual) e então a AST foi tracejada por um pesquisador experiente. O coeficiente de variação do investigador foi menor que 1% (i.e., mesma imagem avaliada com um intervalo de pelo menos 72h). A reprodutibilidade de medida para essa técnica foi realizada em uma sub-amostra do presente estudo (20 sujeitos), os quais realizaram dois exames de MRI com um intervalo de sete dias entre eles (erro típico = 1,63%). A ASTq foi determinada pela subtração da área do osso e da gordura subcutânea usando planimetria computadorizada por meio de um software de análise de imagens (Advantage Workstation 4.3, GE Healthcare, Milwaukee, USA).

4.4 TESTE DE FORÇA MÁXIMA

A avaliação da força máxima dinâmica foi realizada por meio da avaliação de uma repetição máxima (1-RM) seguindo as orientações da *American Society of Exercise*

Physiologists, para avaliação da força máxima dinâmica (BROWN; WEIR, 2001). Antes do teste os voluntários realizaram um aquecimento geral de cinco minutos em bicicleta ergométrica. Após o aquecimento geral, os voluntários foram submetidos a um aquecimento específico composto de duas séries, uma de oito e outra de três repetições com cargas de aproximadamente 50% e 70% da carga estimada para 1-RM. Após o aquecimento específico, foi respeitado um intervalo de três minutos antes do início do teste. O teste consistiu na obtenção da máxima quantidade de peso que pode ser levantada em um ciclo completo (~90 graus de extensão do joelho) do exercício. A carga inicial para o teste máximo foi estimada durante as sessões de familiarização, e a partir disso, o peso levantado foi aumentado até que o voluntário não fosse capaz de completar uma repetição com aquela carga. O número total de tentativas para definir o valor de 1-RM foi inferior do que cinco tentativas em uma mesma sessão. O intervalo entre as tentativas foi, de no mínimo, três minutos. O teste de 1-RM foi realizado no exercício cadeira extensora unilateral.

4.5 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Foi realizada por meio de registros alimentares de 24 horas de dois dias não consecutivos durante a semana e de um dia do fim de semana, para obter a ingestão proteica e o padrão alimentar habitual de cada idoso. Os sujeitos receberam orientações de como preencher os registros alimentares, incluindo horário, quantidade aproximada por medida caseira e variedade do que foi consumido de todas as refeições realizadas em 24 horas. No momento da entrega dos questionários foi realizada uma confirmação e correção dos registros alimentares com a finalidade de identificar possíveis erros no que diz respeito à quantidade e distribuição dos alimentos relatados. Para auxílio na quantificação das porções alimentares, foram utilizados a cartilha com desenhos de utensílios e porções, e um livro contendo porções alimentares em medidas caseiras. Os dados das avaliações foram analisados com o auxílio de software nutricional específico: Nutritionist Pro (Axxya Systems LLC, USA) (Tabela 13).

4.6 SUPLEMENTAÇÃO PROTEICA

Durante o período de intervenção todos os voluntários consumiram um suplemento alimentar rico em proteínas de origem animal (i.e., proteína concentrada do soro do leite 80% – *whey protein* [Max Titanium]). O suplemento alimentar foi consumido duas vezes ao dia, sendo 20 gramas no período da manhã e 20 gramas 30 minutos antes de ir dormir. Para verificar a aderência ao consumo do suplemento, os voluntários foram instruídos a preencher um registro diário, onde foi anotado o horário do consumo desse. Essa estratégia foi utilizada para minimizar o efeito de quantidades baixas ou insuficientes de proteína na dieta, uma vez que o consumo adequado desse macronutriente é considerado essencial para promover ganhos de massa muscular, especialmente em idosos (MORTON; MURPHY; MCKELLAR et al., 2018).

4.7 PROTOCOLO DE TREINAMENTO DE FORÇA

Os voluntários realizaram o protocolo de TF no exercício cadeira extensora unilateral. Dessa maneira, uma perna realizou uma série ao passo que a perna contralateral realizou quatro séries de 8 a 15 repetições máximas com um intervalo de 60-90 segundos entre séries. Durante as duas primeiras semanas os voluntários foram instruídos a realizar entre 12-15 repetições máximas. Para a terceira semana, esses deveriam realizar entre 10-12 repetições máximas. A partir da sétima semana, cada voluntário realizava entre 8-10 repetições máximas. Durante todo o período de TF, os voluntários foram acompanhados por um pesquisador experiente, garantindo que os mesmos realizassem o exercício de maneira adequada. O pesquisador foi responsável pelo ajuste da progressão de carga durante o período de treinamento. Esse ajuste foi realizado de maneira a permitir que o voluntário permanecesse sempre dentro do intervalo de repetições previamente estabelecido (i.e., 8-15 repetições máximas) (CAMPOS et al. 2002; DAMAS et al., 2015). Por exemplo, caso o voluntário não conseguisse completar o número mínimo de repetições em uma série, a carga para a próxima série foi reajustada (i.e., diminuída) para que assim ele conseguisse atingir o número de repetições máximas. Por outro lado, se o voluntário realizasse um número maior de repetições o pesquisador incrementou a carga para a próxima série.

4.8 BIÓPSIA MUSCULAR

As coletas de tecido muscular foram realizadas na porção medial do músculo vasto lateral por um médico especializado. Antes da extração do tecido, a área foi tricotomizada e limpa com antisséptico. Uma pequena área, sobre a região selecionada, foi anestesiada com xilocaína a 2,0%, injetada de maneira subcutânea. Após a anestesia, uma pequena incisão, de aproximadamente 0,5 cm de comprimento, foi feita até a fáscia do músculo utilizando um bisturi cirúrgico. A agulha de biópsia foi então introduzida no músculo numa profundidade aproximada de três centímetros para obtenção da amostra de tecido muscular (~150mg). Após a retirada do tecido, a incisão foi fechada e coberta por bandagens. As amostras foram limpas (retirada de sangue e excesso de tecido conectivo) e separadas em alíquotas para análises posteriores e imediatamente congeladas em nitrogênio líquido e conservada à -80°C até o momento das análises.

4.8.1 Tipo e área de secção da fibra muscular

As amostras musculares foram seccionadas transversalmente em criostato (*Leica CM1850, Leica Microsystems, Germany*) na espessura de 6 μm^2 , de forma seriada e secaram em temperatura ambiente por 30 minutos. Para determinar a composição das fibras musculares foi realizada uma análise de imunofluorescência de acordo com o procedimento descrito abaixo:

1. Reidratas com PBS (*Phosphate Buffered Saline*, pH 7,4, Fisher Scientific, BP661-50) duas vezes de cinco minutos cada;
2. Fixadas com uma solução de 1:1 de acetona e metanol por três minutos.
3. Enxaguadas uma vez com PBS e lavadas duas vezes com PBS por cinco minutos cada;
4. Bloqueadas em uma solução de 5% *goat serum* (Fisher Scientific, ICN19135680) em PBS por 20 minutos em temperatura ambiente;
5. Enxaguadas uma vez com PBS e lavadas uma vez com PBS por cinco minutos;

6. Incubadas por 30 minutos a 37°C com anticorpo primário para MHC-I (BA-D5 mouse IgG2b, DSHB, AB_2235587). O anticorpo foi diluído 1:50 em 1% *goat serum* (1% *goat serum* foi previamente diluído em PBS);
7. Enxaguadas duas vezes com PBS e lavadas três vezes com PBS por cinco minutos cada;
8. Incubadas por 30 minutos a 37°C com anticorpo secundário para MHC-I (Alexa 594 GAM IgG2b, Thermo Scientific, A-21145). O anticorpo foi diluído 1:400 em 1% *goat serum* (1% *goat serum* foi previamente diluído em PBS);
9. Enxaguadas duas vezes com PBS e lavadas três vezes com PBS por cinco minutos cada;
10. Bloqueadas em uma solução de 5% *goat serum* em PBS por 20 minutos em temperatura ambiente;
11. Enxaguadas uma vez com PBS e lavadas uma vez com PBS por cinco minutos;
12. Incubadas por 30 minutos a 37°C com anticorpo primário para MHC-IIa (A4.74s, IgG1, DSHB, AB_528383) em uma concentração final de 1,5ug/mL e *Anti-Rat laminin (Laminin Beta2/Gamma 1 (A5)*, Thermo Fisher Scientific, MA106100) com diluição de 1:400. Os anticorpos foram diluídos em 1% *goat serum* (1% *goat serum* foi previamente diluído em PBS);
13. Enxaguadas duas vezes com PBS e lavadas três vezes com PBS por cinco minutos cada;
14. Incubadas por 30 minutos a 37°C com anticorpo secundário para MHC-IIa (488 GAM, IgG1, Thermo Fisher Scientific, A-21121) e para laminina (647 GAR H&L, Thermo Fisher Scientific, A-21247), diluídos 1:400 em 1% *goat serum* (1% *goat serum* foi previamente diluído em PBS).
15. Enxaguadas duas vezes com PBS e lavadas três vezes com PBS por cinco minutos cada;
16. Incubadas por dois minutos em temperatura ambiente com DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole; diluição 1:200.000 em PBS; Sigma-Aldrich);
17. Enxaguadas duas vezes com PBS e lavadas três vezes com PBS por cinco minutos cada;

18. Adicionado *mount media* e cobertas com *coverslip* (22 x 50 x 1,5 *cover glass*, Thermo Fisher Scientific, 12-553-461), o *coverslip* foi fixado com esmalte de unha;

19. Armazenadas a -20°C em posição horizontal e analisada em um período máximo de sete dias.

A captura das imagens obtidas pelas técnicas de imunofluorescência foi realizada com aumento de 200x e objetiva de 20x. O registro das imagens foi feito em computador acoplado a um microscópio fluorescente e conectado a um sistema fotográfico (magnificação de 200x) (Leica Qwin, Leica Microsystems, Alemanha). A quantificação da área de secção transversa de fibras por marcação com *laminin* foi quantificada por meio do programa Myovision de maneira automatizada. Para todas as imagens foram incluídas no mínimo 100 fibras/sujeito/tempo.

Figura 2. Imagens representativas das marcações de imunofluorescência. A: Laminina; B: DAPI; C: MHC-II; D: MHC-I; E: merge – MHC-I, Laminina, MHC-II e DAPI.

4.8.2 Extração do RNA

A extração do RNA das amostras musculares (~20-30 mg de tecido) foi realizada pelo método QIAGEN miRNeasy Minikit (Qiagen, Sciences, Valencia, CA, EUA, número do catálogo: 217004). Os tecidos foram homogeneizados em uma solução composta de Qiazol (1 ml) e beta-mercaptoetanol (5 μl de 14,3 M, ~ 0,05 M) por 20s à $4,2 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ (Omni Bead Ruptor Elite, Kennesaw, GA, EUA). Então, as amostras foram imediatamente

colocas em um recipiente com gelo. O processo de homogeneização foi repetido por no máximo três vezes, caso fosse verificado a presença de tecido muscular ainda não homogeneizado. Após esse procedimento as amostras foram transferidas para um novo tubo de coleta e foram incubadas por 5 minutos em temperatura ambiente. Clorofórmio (200 µl) foi adicionado em cada tudo e esses foram vigorosamente agitados por 30s e incubados por 5 minutos em temperatura ambiente. As amostras foram então centrifugadas a 12.000g por 15 minutos à 4°C. A fase aquosa contendo RNA foi coletada e transferida para um novo tubo (livre de RNase) e foi adicionado 1,5 volume de 100% etanol (Molecular Biology Grade, Thermo Fisher Scientific, Geel West zone 2, Geel, Bélgica). Em seguida, essa solução foi transferida para uma coluna RNeasy. O RNA foi purificado de acordo com instruções do fabricante. A concentração e pureza do RNA foram quantificadas por meio de um espectrofotômetro (NanoDrop ND-1000; Thermo Scientific, Rockford, IL, EUA) e um sistema de eletroforese automatizado (2100 Bioanalyzer, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EUA). O *Bioanalyzer* gerou um eletroferograma com picos correspondentes as subunidades 18S, 28S e 5/5,8S dos rRNAs. As áreas embaixo dessas curvas foram quantificadas, somadas e divididas pelo peso do tecido muscular para se quantificar a densidade de rRNA no tecido muscular (STEC; KELLY; MANY et al., 2016).

4.8.3 Análise da expressão proteica

As amostras (~25-30mg) foram pulverizadas e homogeneizada em 1000 µl de uma solução tampão de lise refrigerada em gelo (150 mM NaCl, 50 mM Tris-HCl [pH 7,4], 0,5% Nonidet P-40, 1% *deoxycholate*, 0.1% SDS, 1% Triton X-100, e 5 mM EDTA), contendo inibidores de protease e fosfatase (P2714 e P0044; Sigma) e centrifugadas a 15.000 g por 40 minutos à 4°C. A solução sobrenadante foi utilizada para mensurar a concentração de proteínas por meio da técnica de ácido biciniquônico (BCA) com BSA definido como padrão (STEC; KELLY; MANY et al., 2016).

4.8.4 Análise nano-imuno por capilar (*Wes Simple Western platform*)

Para os procedimentos descrito abaixo, todos os materiais e reagentes para as análises de WES foram adquiridos do próprio fabricante (Wes™ Simple Western *platform*,

ProteinSimple, San Jose, California, EUA). Inicialmente, as amostras (*Protein Lysate*) foram diluídas em uma solução tampão (10x *sample buffer* em 1:100 água destilada [dH₂O] – concentração final de 0,1x) resultando em uma concentração final de 1,5 µg/µl. Em seguida, para cada 4 µl de amostra diluída foi adicionado 1 µl de uma solução contendo um marcador fluorescente (*Master mix*). As amostras foram centrifugadas por 10s, misturadas com um *Vortex*, centrifugadas novamente por 10s e colocadas em um recipiente com gelo até as próximas etapas. As amostras foram desnaturadas a 70°C por 10 minutos ou 95°C por 5 minutos, ao passo que *Ladder* foi desnaturada a 95°C por 5 minutos. As diluições dos anticorpos primários e secundários estão descritas na Tabela 1. As placas foram carregadas com a solução tampão de diluição de anticorpos, anticorpo secundário HRP-conjugado, anticorpo IgG anti-rato ou anti-coelho, reagentes quimioluminescente e tampão para lavagem. Uma *ladder* de peso molecular biotinilada e um extrato conjugado (*streptavidin*-HRP) foram carregados na primeira faixa de acordo com as instruções fornecidas pelo próprio fabricante. O tempo de incubação para os anticorpos foi de 30 minutos. A quantificação das proteínas de interesse foi realizada com o uso do programa do próprio fabricante (Compass for SW software, versão 4, ProteinSimple, San Jose, Califórnia, EUA), considerando a área embaixo da curva para cada eletroferograma com a opção de ajuste de distribuição *drop lines* fornecida pelo próprio programa (TOBIAS; LAZAUSKAS; SIU et al., 2020).

Tabela 1. Anticorpos utilizados para as análises de expressão proteica por meio do sistema nano-imuno por capilar (*Wes Simplex Western platform*).

Anticorpo	Diluição	Empresa	Número catálogo
UBF	1:50	<i>Santa Cruz</i>	Sc-13125
c-Myc	1:10	<i>Cell signalling</i>	#5605
Frizzled-1	1:75	<i>abcam</i>	ab126262
rpL3	1:50	<i>abcam</i>	ab154882

UBF: *upstream binding factor*; c-Myc: *v-Myc Avian Myelocytomatosis Viral Oncogene Homolog*; Frizzled-1: *Frizzled class receptor 1*; rpL3: *ribosomal protein L3*.

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, a normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov (a distribuição dos dados foi considerada normal). Em seguida, calculou-se o erro típico (ET) de medida associado a técnica de ressonância magnética de acordo com a seguinte fórmula: $ET = \text{desvio-padrão da diferença entre duas medidas intervaladas por uma semana (dia 2 - dia 1)} \bullet \sqrt{2}^{-1}$. Os indivíduos foram considerados como pouco- ou muito-responsivos considerando mudanças menores ou maiores a duas vezes o ET. Assim, com base na magnitude dos aumentos da AST do quadríceps da perna que realizou apenas uma série de exercício, os indivíduos foram divididos em pouco-responsivos ($2 \times ET \leq 3,27\%$) ou muito-responsivos ($2 \times ET > 3,27\%$) (DAMAS; ANGLERI; PHILLIPS et al., 2019; DAMAS; BARCELOS; NOBREGA et al., 2019; HOPKINS, 2000). Após essa divisão inicial, os indivíduos foram alocados em um dos cinco possíveis grupos com base na mudança da AST do quadríceps da perna que realizou quatro séries: I) pouco-responsivos sem efeito adicional (mudança da AST do quadríceps para a perna de 1 e 4 séries $\leq 3,27$); II) pouco-responsivos efeito positivo (mudança da AST do quadríceps para a perna de 1 série $\leq 3,27\%$ e mudança $> 3,27\%$ para a perna de 4 séries); III) muito-responsivos efeito negativo (mudança da AST do quadríceps para a perna de 1 série $> 3,27\%$ e mudança $\leq 3,27\%$ para a perna de 4 séries); IV) muito-responsivos sem efeito adicional (mudança da AST do quadríceps para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$, porém, diferença entre as pernas $\leq 3,27\%$) e; V) muito-responsivos efeito adicional (mudança da AST do quadríceps para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$ e diferença entre as pernas $> 3,27\%$).

Inicialmente foi realizada uma Anova *one-way* para verificar a ausência de diferenças para as variáveis dependentes no momento pré. Em seguida, as variáveis dependentes (AST do quadríceps e força muscular) foram analisadas por meio de um modelo misto para medidas repetidas (grupo [5 níveis], tempo [2 níveis] e séries [2 níveis]). O volume total de treinamento (e.g., carga x séries x sessões) foi analisado por meio de um modelo misto para medidas (grupo [5 níveis], séries [2 níveis]). Análise similar foi realizada para as variáveis referentes a imuno-histoquímica, com algumas

particularidades devido ao desenho experimental unilateral e com apenas três biópsias (grupo [5 níveis], tempo [3 níveis – pré, pós 1 série e pós 4 séries]). Essas variáveis também foram analisadas após serem transformadas em percentual de modificação pré vs. pós-intervenção por meio de um modelo misto para medidas repetidas (grupo [5 níveis] e séries [2 níveis – 1 série e 4 séries]). Análises similares foram realizadas para as demais variáveis dependentes (expressão proteica total de UBF, rpL3, Frizzled-1 e c-Myc, bem como concentração total de RNA e densidade de rRNA), com a única diferença que o número de níveis para o fator grupo foi de apenas três (pouco-responsivos sem efeito adicional, pouco-responsivos efeito positivo e muito-responsivos efeito positivo). Para todas as análises do delta percentual de modificação, inicialmente se testou um modelo de Ancova, ajustado pelo valor basal da variável dependente, entretanto, para nenhuma das variáveis esse modelo se mostrou significativo e, então, optou-se pelo modelo misto para medidas repetidas sem nenhum tipo de ajuste. Para todas as análises supracitadas, foram considerados como fatores fixos grupo, tempo e séries, ao passo que os sujeitos foram considerados como fator aleatório. Em caso de valores de F significantes, o post-hoc de Tukey foi utilizado para as comparações pareadas.

Por fim, a mudança pré- vs. pós-treinamento intragrupos foi analisada, também, por meio de um teste de inferência baseado na magnitude do efeito. Para tal, os valores de média e desvio-padrão de cada grupo experimental foram utilizados para calcular os *effect sizes* bem como os respectivos intervalos de confiança (95%). Esses valores foram calculados com base em uma distribuição t não central de acordo com os procedimentos sugeridos por Nakagawa e Cuthill (2007). *Effect sizes* (ES) e intervalos de confiança (IC) positivos e/ou negativos (i.e., que não cruzem o zero) foram considerados como significativos. Todas as análises foram realizadas no pacote estatístico SAS 9.3 software (SAS Institute Inc., Cary, NC) ou no software Rstudio (Versão 1.2.5033). Os dados estão apresentados em média e desvio-padrão e o nível de significância adotado para todas as análises foi de $P < 0,05$.

5 RESULTADOS

O fluxograma do estudo está ilustrado na Figura 3.

Figura 3. Fluxograma referente as fases do presente estudo.

Para todas as variáveis dependentes analisadas (i.e., ASTq, AST das fibras tipo IIa e I, concentração total de RNA, densidade de rRNA, expressão total das proteínas UBF, Frizzled-1, rpL3 e c-Myc) não foram encontradas diferenças significativas anteriormente ao início do estudo (todos $P > 0,05$).

O percentual de indivíduos pouco- vs. muito-responsivos ao protocolo de 1 série de TF está apresentado na Figura 4.

Figura 4. Gráfico em cascata referente a alteração antes (Pré) vs. após (Pós) intervenção da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) para cada indivíduo. Pouco-responsivos: mudança da ASTq para a perna de 1 série $\leq 3,27\%$; muito-responsivos: mudança da ASTq para a perna de 1 série $> 3,27\%$.

As médias, desvios-padrão, *effect sizes* e intervalos de confiança para a ASTq estão descritos na Tabela 2. O modelo misto para medidas repetidas demonstrou efeito principal de tempo ($F = 64,24$; $P < 0,001$), série ($F = 13,85$; $P = 0,002$) e interação grupo vs. tempo ($F = 5,47$; $P = 0,0003$), sem efeito para grupo ($F = 1,27$; $P = 0,289$), grupo vs. série ($F = 1,70$; $P = 0,151$), série vs. tempo ($F = 3,43$; $P = 0,065$) e grupo vs. série vs. tempo ($F = 2,23$; $P = 0,066$). Quando essa variável foi transformada em percentual (i.e., modificação pré vs. pós treinamento) foi observado efeito de grupo, série e grupo vs. série ($F = 35,04$, $34,72$ e $30,10$, respectivamente, todos os $P < 0,0001$) (Figura 5, painel A e B).

Tabela 2. Área de secção transversa do músculo quadríceps femoral (ASTq) antes (Pré) e após (Pós) 10 semanas de treinamento de força.

Grupos	ASTq (mm ²)					
	1 série Pré	1 série Pós	ES 1 série IC	4 séries Pré	4 séries Pós	ES 4 séries IC
Pouco-responsivos sem efeito adicional (n = 10)	5327,6 ± 1389,5	5330,3 ± 1379,2	0,002 -0,08; 0,08	5280,2 ± 1337,8	5355,1 ± 1349,9	0,051 -0,03; 0,14
Pouco-responsivos efeito positivo (n = 39)	5564,6 ± 1345,3	5633,9 ± 1353,2	0,050** 0,00; 0,09	5496,7 ± 1261,0	5860,9 ± 1356,3	0,272** 0,19; 0,35
Muito-responsivos efeito negativo (n = 7)	4979,4 ± 1187,3	5211,1 ± 1199,6	0,164** 0,03; 0,35	5177,1 ± 1295,4	5281,0 ± 1334,4	0,066 -0,05; 0,20
Muito-responsivos sem efeito adicional (n = 11)	4463,4 ± 906,8	4802,1 ± 922,3	0,342** 0,18; 0,55	4624,7 ± 1076,9	4975,6 ± 1114,2	0,295** 0,15; 0,48
Muito-responsivos efeito Positivo (n = 16)	5461,9 ± 1371,9	5721,3 ± 1435,4	0,175** 0,08; 0,28	5469,9 ± 1360,2	6011,6 ± 1480,7	0,362** 0,22; 0,53
Média dos valores de todos os grupos experimentais (n = 83)	5319,8 ± 1313,6	5467,8 ± 1311,1	0,111** 0,07; 0,14	5324,7 ± 1265,4	5666,9 ± 1357,0	0,258** 0,20; 0,31

IC: intervalo de confiança (95%) do effect size (ES); mm²: milímetros quadrados; **IC do *effect size* não cruzou o zero; pouco-responsivos sem efeito adicional: mudança da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) para a perna de 1 e 4 séries ≤ 3,27%; pouco-responsivos efeito positivo mudança da ASTq para a perna de 1 série ≤ 3,27% e mudança > 3,27% para a perna de 4 séries; muito-responsivos efeito negativo mudança da ASTq para a perna de 1 série > 3,27% e mudança ≤ 3,27% para a perna de 4 séries; muito-responsivos sem efeito adicional mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries > 3,27%, porém, diferença entre as pernas ≤ 3,27%; muito-responsivos efeito adicional mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries > 3,27% e diferença entre as pernas > 3,27%; média dos valores de todos os grupos experimentais valores médios considerando todos os grupos experimentais.

Figura 5. Alteração da área de secção transversa do quadríceps em resposta ao TF de acordo com os grupos de responsividade. Painel A: dados apresentados em média e desvio-padrão para a alteração antes (Pré) vs. após (Pós) intervenção da área de secção transversa do quadríceps (ASTq); letras (a, b, c) indicam diferenças entre os grupos experimentais para a perna que realizou 1 série; letras (x, y, z) indicam diferenças entre os grupos experimentais para a perna que realizou 4 séries; * diferença intragrupo entre 1 vs. 4 séries; # tendência de diferença intragrupos entre 1 vs. 4 séries ($P = 0,06$). Painel B: valores individuais para a alteração pré vs. pós intervenção da ASTq. Pouco-responsivos sem efeito adicional: mudança da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) para a perna de 1 e 4 séries $\leq 3,27\%$; pouco-responsivos efeito positivo: mudança da ASTq para a perna de 1 série $\leq 3,27\%$ e mudança $> 3,27\%$ para a perna de 4 séries; muito-responsivos efeito negativo: mudança da ASTq para a perna de 1 série $> 3,27\%$ e mudança $\leq 3,27\%$ para a perna de 4 séries; muito-responsivos sem efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$, porém, diferença entre as pernas $\leq 3,27\%$; muito-responsivos efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$ e diferença entre as pernas $> 3,27\%$.

As médias, desvios-padrão, *effect sizes* e intervalos de confiança para a AST das fibras musculares tipo IIa estão descritos na Tabela 3. O modelo misto para medidas repetidas não demonstrou efeito principal de grupo ($F = 0,38$; $P = 0,82$), tempo ($F = 0,29$; $P = 0,74$) nem interação grupo vs. tempo ($F = 0,72$; $P = 0,67$). Resultados similares foram observados quando essa variável foi transformada em percentual (i.e., modificação pré vs. pós treinamento), sem efeito de grupo, série e grupo vs. série ($F = 1,86, 0,91$ e $0,92$, respectivamente; todos os $P > 0,05$) (Figura 6; painel A e B).

Tabela 3. Área de secção transversa (AST) do pool de fibras musculares tipo IIa antes (Pré) e após (Pós) 10 semanas de treinamento de força.

Grupos	AST do pool de fibras musculares tipo IIa (mm ²)				
	Pré	1 série	4 séries	ES 1 série IC	ES 4 séries IC
Pouco-responsivos sem efeito adicional (n = 10)	4403,2 ± 1165,6	4435,2 ± 1605,8	4484,0 ± 1600,6	0,02 -0,47; 0,51	0,05 -0,43; 0,54
Pouco-responsivos efeito positivo (n = 31)	4397,8 ± 1656,3	4418,8 ± 1659,8	4353,1 ± 1613,0	0,01 -0,25; 0,27	-0,02 -0,29; 0,23
Muito-responsivos efeito negativo (n = 4)	4410,6 ± 1663,9	4134,5 ± 1003,5	4482,3 ± 1495,0	-0,14 -1,03; 0,66	0,03 -0,69; 0,78
Muito-responsivos sem efeito adicional (n = 9)	3942,3 ± 1982,3	4150,2 ± 1547,2	4825,2 ± 2157,8	0,10 -0,39; 0,62	0,38 -0,11; 0,94
Muito-responsivos efeito Positivo (n = 15)	4909,2 ± 1451,5	5020,4 ± 1655,5	4791,6 ± 1819,4	0,06 -0,31; 0,45	-0,06 -0,46; 0,32
Média dos valores de todos os grupos experimentais (n = 69)	4492,8 ± 1589,7	4532,7 ± 1687,7	4444,3 ± 1579,0	0,02 -0,15; 0,20	-0,03 -0,20; 0,14

IC: intervalo de confiança (95%) do effect size (ES); mm²: milímetros quadrados; pouco-responsivos sem efeito adicional: mudança da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) para a perna de 1 e 4 séries ≤ 3,27%; pouco-responsivos efeito positivo mudança da ASTq para a perna de 1 série ≤ 3,27% e mudança > 3,27% para a perna de 4 séries; muito-responsivos efeito negativo mudança da ASTq para a perna de 1 série > 3,27% e mudança ≤ 3,27% para a perna de 4 séries; muito-responsivos sem efeito adicional mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries > 3,27%, porém, diferença entre as pernas ≤ 3,27%; muito-responsivos efeito adicional mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries > 3,27% e diferença entre as pernas > 3,27%; média dos valores de todos os grupos experimentais valores médios considerando todos os grupos experimentais.

Figura 6. Alteração da AST das fibras musculares tipo IIa em resposta ao TF de acordo com os grupos de responsividade. PAINEL A: dados apresentados em média e desvio-padrão para a alteração antes (Pré) vs. após (Pós) intervenção da área de secção transversa (AST) das fibras musculares tipo IIa do músculo vasto lateral; PAINEL B: valores individuais para a alteração pré vs. pós intervenção da AST das fibras musculares tipo IIa do músculo vasto lateral. Pouco-responsivos sem efeito adicional: mudança da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) para a perna de 1 e 4 séries $\leq 3,27\%$; pouco-responsivos efeito positivo: mudança da ASTq para a perna de 1 série $\leq 3,27\%$ e mudança $> 3,27\%$ para a perna de 4 séries; muito-responsivos efeito negativo: mudança da ASTq para a perna de 1 série $> 3,27\%$ e mudança $\leq 3,27\%$ para a perna de 4 séries; muito-responsivos sem efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$, porém, diferença entre as pernas $\leq 3,27\%$; muito-responsivos efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$ e diferença entre as pernas $> 3,27\%$

As médias, desvios-padrão, *effect sizes* e intervalos de confiança para a AST das fibras musculares tipo I estão descritos na Tabela 4. O modelo misto para medidas repetidas não demonstrou efeito principal de grupo ($F = 0,26$; $P = 0,90$), tempo ($F = 0,11$; $P = 0,89$) nem interação grupo vs. tempo ($F = 0,53$; $P = 0,83$). Resultados similares foram observados quando essa variável foi transformada em percentual (i.e., modificação pré vs. pós treinamento), sem efeito de grupo, série e grupo vs. série ($F = 0,37$, $0,03$ e $0,57$, respectivamente; todos os $P > 0,05$) (Figura 7; painel A e B).

Tabela 4. Área de secção transversa (AST) do pool de fibras musculares tipo I antes (Pré) e após (Pós) 10 semanas de treinamento de força.

Grupos	AST do pool de fibras musculares tipo I (mm ²)				
	Pré	1 série	4 séries	ES 1 série IC	ES 4 séries IC
Pouco-responsivos sem efeito adicional (n = 10)	5677,7 ± 1699,9	5658,4 ± 1888,4	5790,9 ± 1603,6	-0,01 -0,54; 0,52	0,06 -0,46; 0,60
Pouco-responsivos efeito positivo (n = 31)	5882,2 ± 1492,7	5882,2 ± 1727,5	5877,1 ± 1940,8	0,00 -0,30; 0,30	0,00 -0,31; 0,30
Muito-responsivos efeito negativo (n = 4)	5670,6 ± 1190,7	5368,7 ± 589,2	6066,8 ± 1296,2	-0,23; -1,30; 0,71	0,23 -0,58; 1,17
Muito-responsivos sem efeito adicional (n = 9)	6124,0 ± 2197,9	5421,2 ± 1188,6	6002,0 ± 1658,2	-0,35 -1,05; 0,27	-0,05 -0,64; 0,52
Muito-responsivos efeito Positivo (n = 15)	6178,7 ± 1930,4	6068,8 ± 1772,8	5471,4 ± 1691,4	-0,05 -0,49; 0,37	-0,36 -0,84; 0,07
Média dos valores de todos os grupos experimentais (n = 69)	5932,7 ± 1667,8	5796,5 ± 1631,2	5808,6 ± 1739,4	-0,08 -0,28; 0,12	-0,07 -0,27; 0,13

IC: intervalo de confiança (95%) do effect size (ES); mm²: milímetros quadrados; pouco-responsivos sem efeito adicional: mudança da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) para a perna de 1 e 4 séries ≤ 3,27%; pouco-responsivos efeito positivo: mudança da ASTq para a perna de 1 série ≤ 3,27% e mudança > 3,27% para a perna de 4 séries; muito-responsivos efeito negativo: mudança da ASTq para a perna de 1 série > 3,27% e mudança ≤ 3,27% para a perna de 4 séries; muito-responsivos sem efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries > 3,27%, porém, diferença entre as pernas ≤ 3,27%; muito-responsivos efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries > 3,27% e diferença entre as pernas > 3,27%; média dos valores de todos os grupos experimentais: valores médios considerando todos os grupos experimentais.

Figura 7. Alteração da AST das fibras musculares tipo I em resposta ao TF de acordo com os grupos de responsividade. Painel A: dados apresentados em média e desvio-padrão para a alteração antes (Pré) vs. após (Pós) intervenção da área de secção transversa (AST) das fibras musculares tipo I do músculo vasto lateral; Painel B: valores individuais para a alteração pré vs. pós intervenção da AST das fibras musculares tipo I do músculo vasto lateral. Pouco-responsivos sem efeito adicional: mudança da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) para a perna de 1 e 4 séries $\leq 3,27\%$; pouco-responsivos efeito positivo: mudança da ASTq para a perna de 1 série $\leq 3,27\%$ e mudança $> 3,27\%$ para a perna de 4 séries; muito-responsivos efeito negativo: mudança da ASTq para a perna de 1 série $> 3,27\%$ e mudança $\leq 3,27\%$ para a perna de 4 séries; muito-responsivos sem efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$, porém, diferença entre as pernas $\leq 3,27\%$; muito-responsivos efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$ e diferença entre as pernas $> 3,27\%$.

As médias, desvios-padrão, *effect sizes* e intervalos de confiança para a concentração total de RNA estão descritos na Tabela 5. O modelo misto para medidas repetidas não demonstrou efeito principal de grupo ($F = 1,07$; $P = 0,36$), tempo ($F = 2,90$; $P = 0,06$) nem interação grupo vs. tempo ($F = 0,78$; $P = 0,54$). Resultados similares foram observados quando essa variável foi transformada em percentual (i.e., modificação pré vs. pós treinamento), sem efeito de grupo, série e grupo vs. série ($F = 1,62, 2,04, 0,17$, respectivamente; todos os $P > 0,05$) (Figura 8; Painel A e B)

Tabela 5. Concentração total de RNA antes (Pré) e após (Pós) 10 semanas de treinamento de força.

Grupos	Concentração total de RNA (ng•mg de tecido muscular ⁻¹)				
	Pré	1 série	4 séries	ES 1 série IC	ES 4 séries IC
Pouco-responsivos sem efeito adicional (n = 9)	360,1 ± 36,2	371,3 ± 60,8	363,2 ± 39,6	0,198 -0,59; 1,02	0,071 -0,70; 0,85
Pouco-responsivos efeito positivo (n = 9)	346,0 ± 54,8	396,8 ± 83,9	391,3 ± 63,7	0,637 -0,17; 1,55	0,688 -0,12; 1,60
Muito-responsivos efeito Positivo (n = 9)	335,2 ± 49,2	350,5 ± 57,6	362,3 ± 45,5	0,257 -0,51; 1,07	0,516 -0,27; 1,38
Média dos valores de todos os grupos experimentais (n = 27)	347,6 ± 46,4	372,8 ± 68,3	371,9 ± 50,2	0,419 -0,04; 0,89	0,488** 0,02; 0,96

IC: intervalo de confiança (95%) do effect size (ES); ** intervalo de confiança do *effect size* não cruzou o zero; pouco-responsivos sem efeito adicional: mudança da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) para a perna de 1 e 4 séries $\leq 3,27\%$; pouco-responsivos efeito positivo: mudança da ASTq para a perna de 1 série $\leq 3,27\%$ e mudança $> 3,27\%$ para a perna de 4 séries; muito-responsivos efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$ e diferença entre as pernas $> 3,27\%$; média dos valores de todos os grupos experimentais: valores médios considerando todos os grupos experimentais.

Figura 8. Concentração total de RNA no músculo esquelético de acordo com os grupos de responsividade. PAINEL A: dados apresentados em média e desvio-padrão para a alteração antes (Pré) vs. após (Pós) intervenção para a concentração de RNA; PAINEL B: valores individuais para a alteração pré vs. pós intervenção para a concentração de RNA; pouco-responsivos sem efeito adicional: mudança da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) para a perna de 1 e 4 séries $\leq 3,27\%$; pouco-responsivos efeito positivo: mudança da ASTq para a perna de 1 série $\leq 3,27\%$ e mudança $> 3,27\%$ para a perna de 4 séries; muito-responsivos efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$ e diferença entre as pernas $> 3,27\%$.

As médias, desvios-padrão, *effect sizes* e intervalos de confiança para a densidade de rRNA no músculo esquelético estão descritos na Tabela 6. O modelo misto para medidas repetidas não demonstrou efeito principal de grupo ($F = 0,13$; $P = 0,87$), tempo ($F = 0,73$; $P = 0,48$) nem interação grupo vs. tempo ($F = 1,10$; $P = 0,36$). Resultados similares foram observados quando essa variável foi transformada em percentual (i.e., modificação pré vs. pós treinamento), sem efeito de grupo, série e grupo vs. série ($F = 1,47$, $0,00$, e $0,17$, respectivamente; todos os $P > 0,05$) (Figura 9; Painel A e B).

Tabela 6. Densidade de RNA ribossômico (rRNA) antes (Pré) e após (Pós) 10 semanas de treinamento de força.

Grupos	Densidade de rRNA (U.A.●mg de tecido muscular ⁻¹)				
	Pré	1 série	4 séries	ES 1 série (IC)	ES 4 séries (IC)
Pouco-responsivos sem efeito adicional (n = 9)	8,2 ± 2,0	8,2 ± 1,3	7,6 ± 1,5	0,000 -0,61; 0,61	-0,306 -0,94; 0,28
Pouco-responsivos efeito positivo (n = 9)	7,1 ± 1,9	8,1 ± 2,2	8,1 ± 2,0	0,439 -0,15; 1,09	0,463 -0,12; 1,12
Muito-responsivos efeito Positivo (n = 9)	7,7 ± 2,1	7,7 ± 1,9	7,3 ± 2,4	0,000 -0,57; 0,57	-0,160 -0,75; 0,41
Média dos valores de todos os grupos experimentais (n = 27)	7,6 ± 2,0	8,0 ± 1,8	7,7 ± 1,9	0,189 -0,38; 0,79	0,046 -0,52; 0,62

IC: intervalo de confiança (95%) do effect size (ES); pouco-responsivos sem efeito adicional: mudança da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) para a perna de 1 e 4 séries $\leq 3,27\%$; pouco-responsivos efeito positivo: mudança da ASTq para a perna de 1 série $\leq 3,27\%$ e mudança $> 3,27\%$ para a perna de 4 séries; muito-responsivos efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$ e diferença entre as pernas $> 3,27\%$; média dos valores de todos os grupos experimentais: valores médios considerando todos os grupos experimentais.

Figura 9. Densidade total de rRNA no músculo esquelético de acordo com os grupos de responsividade. Painel A: dados apresentados em média e desvio-padrão para a alteração antes (Pré) vs. após (Pós) intervenção para a densidade total de rRNA; Painel B: valores individuais para a alteração pré vs. pós intervenção para a densidade total de rRNA; pouco-responsivos sem efeito adicional: mudança da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) para a perna de 1 e 4 séries $\leq 3,27\%$; pouco-responsivos efeito positivo: mudança da ASTq para a perna de 1 série $\leq 3,27\%$ e mudança $> 3,27\%$ para a perna de 4 séries; muito-responsivos efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$ e diferença entre as pernas $> 3,27\%$.

As médias, desvios-padrão, *effect sizes* e intervalos de confiança para a expressão proteica total de UBF estão descritos na Tabela 7. O modelo misto para medidas repetidas não demonstrou efeito principal de grupo ($F = 0,19$; $P = 0,82$), tempo ($F = 1,40$; $P = 0,25$) nem interação grupo vs. tempo ($F = 0,84$; $P = 0,50$). Resultados similares foram observados quando essa variável foi transformada em percentual (i.e., alteração pré vs. pós treinamento), sem efeito de grupo, série e grupo vs. série ($F = 0,06$, $1,10$, $0,48$, respectivamente; todos os $P > 0,05$) (Figura 10; Painel A e B).

Tabela 7. Expressão proteica total de UBF normalizados por controle interno antes (Pré) e após (Pós) 10 semanas de treinamento de força.

Grupos	Expressão proteica total de UBF (U.A.)				
	Pré	1 série	4 séries	ES 1 série IC	ES 4 séries IC
Pouco-responsivos sem efeito adicional (n = 9)	1,40 ± 0,42	1,52 ± 0,44	1,56 ± 0,49	0,25 -0,62; 1,16	0,31 -0,55; 1,23
Pouco-responsivos efeito positivo (n = 9)	1,42 ± 0,26	1,52 ± 0,90	1,86 ± 1,02	0,13 -0,75; 1,05	0,53 -0,37; 1,52
Muito-responsivos efeito Positivo (n = 9)	1,19 ± 0,20	1,85 ± 1,47	1,40 ± 0,39	0,56 -0,34; - 1,57	0,61 -0,28; 1,60
Média dos valores de todos os grupos experimentais (n = 27)	1,34 ± 0,31	1,64 ± 1,00	1,61 ± 0,69	0,39 -0,12; 0,93	0,49* -0,03; 1,03

IC: intervalo de confiança (95%) do effect size (ES); * tendência do intervalo de confiança do *effect size* não cruzar o zero; pouco-responsivos sem efeito adicional: mudança da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) para a perna de 1 e 4 séries $\leq 3,27\%$; pouco-responsivos efeito positivo: mudança da ASTq para a perna de 1 série $\leq 3,27\%$ e mudança $> 3,27\%$ para a perna de 4 séries; muito-responsivos efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$ e diferença entre as pernas $> 3,27\%$; média dos valores de todos os grupos experimentais: valores médios considerando todos os grupos experimentais.

Figura 10. Expressão proteica total de UBF de acordo com os grupos de responsividade. Painel A: dados apresentados em média e desvio-padrão para a alteração antes (Pré) vs. após (Pós) intervenção para a expressão total de UBF; Painel B: valores individuais para a alteração pré vs. pós intervenção para a expressão total de UBF; pouco-responsivos sem efeito adicional: mudança da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) para a perna de 1 e 4 séries $\leq 3,27\%$; pouco-responsivos efeito positivo: mudança da ASTq para a perna de 1 série $\leq 3,27\%$ e mudança $> 3,27\%$ para a perna de 4 séries; muito-responsivos efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$ e diferença entre as pernas $> 3,27\%$.

As médias, desvios-padrão, *effect sizes* e intervalos de confiança para a expressão proteica total de rpL3 estão descritos na Tabela 8. O modelo misto para medidas repetidas não demonstrou efeito principal de grupo ($F = 0,89$; $P = 0,42$), tempo ($F = 2,11$; $P = 0,13$) nem interação grupo vs. tempo ($F = 1,15$; $P = 0,34$). Resultados similares foram observados quando essa variável foi transformada em percentual (i.e., alteração pré vs. pós treinamento), sem efeito de grupo, série e grupo vs. série ($F = 1,91$, $1,33$, $0,08$, respectivamente; todos os $P > 0,05$) (Figura 11; Painel A e B).

Tabela 8. Expressão proteica total de rpL3 normalizados por controle interno antes (Pré) e após (Pós) 10 semanas de treinamento de força.

Grupos	Expressão proteica total de rpL3 (U.A.)				
	Pré	1 série	4 séries	ES 1 série (IC)	ES 4 séries (IC)
Pouco-responsivos sem efeito adicional (n = 9)	1,20 ± 0,48	1,03 ± 0,34	1,13 ± 0,33	-0,36 -1,24; 0,44	-0,15 -0,99; 0,66
Pouco-responsivos efeito positivo (n = 9)	1,09 ± 0,39	1,32 ± 0,77	1,56 ± 0,54	0,34 -0,49; 1,22	0,90** 0,02; 1,92
Muito-responsivos efeito Positivo (n = 9)	1,30 ± 0,47	1,08 ± 0,32	1,43 ± 0,48	-0,49 -1,39; 0,33	0,24 -0,56; 1,09
Média dos valores de todos os grupos experimentais (n = 27)	1,20 ± 0,44	1,15 ± 0,52	1,38 ± 0,48	-0,10 -0,57; 0,37	0,37 -0,09; 0,87

IC: intervalo de confiança (95%) do effect size (ES); ** intervalo de confiança do *effect size* não cruzou o zero; pouco-responsivos sem efeito adicional: mudança da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) para a perna de 1 e 4 séries $\leq 3,27\%$; pouco-responsivos efeito positivo: mudança da ASTq para a perna de 1 série $\leq 3,27\%$ e mudança $> 3,27\%$ para a perna de 4 séries; muito-responsivos efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$ e diferença entre as pernas $> 3,27\%$; média dos valores de todos os grupos experimentais: valores médios considerando todos os grupos experimentais.

Figura 11. Expressão proteica total de rpl3 de acordo com os grupos de responsividade. Painei A: dados apresentados em média e desvio-padrão para a alteração antes (Pré) vs. após (Pós) intervenção para a expressão total de rpl3; Painei B: valores individuais para a alteração pré vs. pós intervenção para a expressão total de rpl3; pouco-responsivos sem efeito adicional: mudança da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) para a perna de 1 e 4 séries $\leq 3,27\%$; pouco-responsivos efeito positivo: mudança da ASTq para a perna de 1 série $\leq 3,27\%$ e mudança $> 3,27\%$ para a perna de 4 séries; muito-responsivos efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$ e diferença entre as pernas $> 3,27\%$.

As médias, desvios-padrão, *effect sizes* e intervalos de confiança para a expressão proteica total de Frizzled-1 estão descritos na Tabela 9. O modelo misto para medidas repetidas não demonstrou efeito principal de grupo ($F = 0,24$; $P = 0,79$), tempo ($F = 2,27$; $P = 0,11$) nem interação grupo vs. tempo ($F = 1,30$; $P = 0,28$). Quando essa variável foi transformada em percentual (i.e., alteração pré vs. pós treinamento), foi observado efeito principal de série ($F = 5,67$; $P = 0,02$), porém, sem efeito de grupo e grupo vs. série ($F = 0,02$, $2,05$, respectivamente; todos os $P > 0,05$) (Figura 12; Painel A e B).

Tabela 9. Expressão proteica total de Frizzled-1 normalizados por controle interno antes (Pré) e após (Pós) 10 semanas de treinamento de força.

Grupos	Expressão proteica total de Frizzled-1 (U.A.)				
	Pré	1 série	4 séries	ES 1 série IC	ES 4 séries IC
Pouco-responsivos sem efeito adicional (n = 9)	0,95 ± 0,36	1,05 ± 0,35	1,02 ± 0,48	0,25 -0,38; 0,93	0,14 -0,50; 0,82
Pouco-responsivos efeito positivo (n = 9)	0,90 ± 0,27	0,81 ± 0,50	1,24 ± 0,66	-0,20 -0,92; 0,49	0,60 -0,15; 1,46
Muito-responsivos efeito Positivo (n = 9)	1,14 ± 0,59	0,97 ± 0,56	1,12 ± 0,37	-0,26 -0,95; 0,37	-0,03 -0,72; 0,64
Média dos valores de todos os grupos experimentais (n = 27)	0,93 ± 0,50	0,84 ± 0,54	1,09 ± 0,54	-0,16 -0,54; 0,20	0,29 -0,07; 0,68

IC: intervalo de confiança (95%) do effect size (ES); pouco-responsivos sem efeito adicional: mudança da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) para a perna de 1 e 4 séries $\leq 3,27\%$; pouco-responsivos efeito positivo: mudança da ASTq para a perna de 1 série $\leq 3,27\%$ e mudança $> 3,27\%$ para a perna de 4 séries; muito-responsivos efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$ e diferença entre as pernas $> 3,27\%$; média dos valores de todos os grupos experimentais: valores médios considerando todos os grupos experimentais.

Figura 12. Expressão proteica total de Frizzled-1 de acordo com os grupos de responsividade. Painei A: dados apresentados em média e desvio-padrão para a alteração antes (Pré) vs. após (Pós) intervenção para a expressão total de Frizzled-1; Painei B: valores individuais para a alteração pré vs. pós intervenção para a expressão total de Frizzled-1; # efeito principal de série ($P < 0,05$); pouco-responsivos sem efeito adicional: mudança da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) para a perna de 1 e 4 séries $\leq 3,27\%$; pouco-responsivos efeito positivo: mudança da ASTq para a perna de 1 série $\leq 3,27\%$ e mudança $> 3,27\%$ para a perna de 4 séries; muito-responsivos efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$ e diferença entre as pernas $> 3,27\%$.

As médias, desvios-padrão, *effect sizes* e intervalos de confiança para a expressão proteica total de c-Myc estão descritos na Tabela 10. O modelo misto para medidas repetidas não demonstrou efeito principal de grupo ($F = 0,14$; $P = 0,86$), tempo ($F = 1,06$; $P = 0,35$) nem interação grupo vs. tempo ($F = 1,27$; $P = 0,29$). Resultados similares foram observados quando essa variável foi transformada em percentual (i.e., alteração pré vs. pós treinamento), sem efeito de grupo, série e grupo vs. série ($F = 0,41$, $1,25$, $1,07$, respectivamente; todos os $P > 0,05$) (Figura 13; Painel A e B).

Tabela 10. Expressão proteica total de c-Myc normalizados por controle interno antes (Pré) e após (Pós) 10 semanas de treinamento de força.

Grupos	Expressão proteica total de c-Myc (U.A.)				
	Pré	1 série	4 séries	ES 1 série IC	ES 4 séries IC
Pouco-responsivos sem efeito adicional (n = 9)	1,71 ± 0,65	1,44 ± 0,38	1,39 ± 0,28	-0,45 -1,36; 0,38	-0,57 -1,53; 0,28
Pouco-responsivos efeito positivo (n = 9)	1,45 ± 0,35	1,35 ± 0,56	1,54 ± 0,69	-0,19 -1,05; 0,63	0,14 -0,69; 1,00
Muito-responsivos efeito Positivo (n = 9)	1,32 ± 0,46	1,30 ± 0,25	1,67 ± 0,59	-0,04 -0,89; 0,79	0,59 -0,24; 1,53
Média dos valores de todos os grupos experimentais (n = 27)	1,50 ± 0,51	1,37 ± 0,41	1,54 ± 0,54	-0,27 -0,76; 0,20	0,07 -0,40; 0,55

IC: intervalo de confiança (95%) do effect size (ES); pouco-responsivos sem efeito adicional: mudança da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) para a perna de 1 e 4 séries $\leq 3,27\%$; pouco-responsivos efeito positivo: mudança da ASTq para a perna de 1 série $\leq 3,27\%$ e mudança $> 3,27\%$ para a perna de 4 séries; muito-responsivos efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$ e diferença entre as pernas $> 3,27\%$; média dos valores de todos os grupos experimentais: valores médios considerando todos os grupos experimentais.

Figura 13. Expressão proteica total de c-Myc de acordo com os grupos de responsividade. Painei A: dados apresentados em média e desvio-padrão para a alteração antes (Pré) vs. após (Pós) intervenção para a expressão total de c-Myc; Painei B: valores individuais para a alteração pré vs. pós intervenção para a expressão total de c-Myc; pouco-responsivos sem efeito adicional: mudança da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) para a perna de 1 e 4 séries $\leq 3,27\%$; pouco-responsivos efeito positivo: mudança da ASTq para a perna de 1 série $\leq 3,27\%$ e mudança $> 3,27\%$ para a perna de 4 séries; muito-responsivos efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$ e diferença entre as pernas $> 3,27\%$.

As médias, desvios-padrão, *effect sizes* e intervalos de confiança para a força muscular estão descritos na Tabela 11. O modelo misto para medidas repetidas demonstrou efeito principal de tempo ($F = 60,23$, $P < 0,0001$), série ($F = 16,71$, $P < 0,0001$), interação tempo vs. série ($F = 4,54$, $P = 0,034$) e, uma forte tendência de interação grupo vs. série ($F = 2,34$, $P = 0,055$); sem efeito para grupo ($F = 1,64$, $P = 0,17$), grupo vs. tempo ($F = 1,79$, $P = 0,13$) e grupo vs. tempo vs. série ($F = 0,76$, $P = 0,55$). Quando essa variável foi transformada em percentual (i.e., modificação pré vs. pós treinamento) foi observado um efeito de série e grupo vs. série ($F = 8,40$ e $3,51$, respectivamente, todos os $P < 0,05$), porém, sem efeito para grupo ($F = 1,67$, $P = 0,16$) (Figura 14, Painel A e B).

Tabela 11. Força muscular máxima (1-RM) no exercício cadeira extensora unilateral antes (Pré) e após (Pós) 10 semanas de treinamento de força.

Grupos	Força muscular máxima (kg)					
	1 série Pré	1 série Pós	ES 1 série IC	4 séries Pré	4 séries Pós	ES 4 séries IC
Pouco-responsivos sem efeito adicional (n = 10)	38,7 ± 20,7	40,2 ± 21,3	0,06 -0,06; 0,20	42,3 ± 17,7	45,0 ± 19,3	0,13 -0,01; 0,30
Pouco-responsivos efeito positivo (n = 39)	48,1 ± 20,1	51,7 ± 21,9	0,16** 0,08; 0,25	48,2 ± 19,3	55,4 ± 22,4	0,33** 0,23; 0,45
Muito-responsivos efeito negativo (n = 7)	40,0 ± 14,4	41,6 ± 17,8	0,08 -0,13; 0,32	40,2 ± 15,5	47,0 ± 19,6	0,33** 0,06; 0,69
Muito-responsivos sem efeito adicional (n = 11)	33,9 ± 16,6	38,4 ± 16,6	0,25** 0,09; 0,44	37,0 ± 17,8	41,0 ± 18,1	0,20** 0,05; 0,37
Muito-responsivos efeito Positivo (n = 16)	48,9 ± 18,4	53,8 ± 21,3	0,23** 0,08; 0,39	47,2 ± 17,4	54,5 ± 19,1	0,38** 0,21; 0,58
Média dos valores de todos os grupos experimentais (n = 83)	45,0 ± 19,6	48,3 ± 21,2	0,16** 0,10; 0,21	45,6 ± 18,5	51,5 ± 20,9	0,29** 0,22; 0,36

IC: intervalo de confiança (95%) do effect size (ES); **IC do *effect size* não cruzou o zero; pouco-responsivos sem efeito adicional: mudança da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) para a perna de 1 e 4 séries $\leq 3,27\%$; pouco-responsivos efeito positivo mudança da ASTq para a perna de 1 série $\leq 3,27\%$ e mudança $> 3,27\%$ para a perna de 4 séries; muito-responsivos efeito negativo mudança da ASTq para a perna de 1 série $> 3,27\%$ e mudança $\leq 3,27\%$ para a perna de 4 séries; muito-responsivos sem efeito adicional mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$, porém, diferença entre as pernas $\leq 3,27\%$; muito-responsivos efeito adicional mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$ e diferença entre as pernas $> 3,27\%$; média dos valores de todos os grupos experimentais valores médios considerando todos os grupos experimentais.

Figura 14. Força muscular máxima de membros inferiores. Painei A: dados apresentados em média e desvio-padrão para a alteração antes (Pré) vs. após (Pós) intervenção da força muscular na cadeira extensora unilateral; * diferença intragrupo entre 1 vs. 4 séries ($P < 0,05$); # efeito principal de série (1 vs. 4 séries; $P < 0,05$). Painei B: valores individuais para a alteração pré vs. pós intervenção da força muscular na cadeira extensora unilateral. Pouco-responsivos sem efeito adicional: mudança da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) para a perna de 1 e 4 séries $\leq 3,27\%$; pouco-responsivos efeito positivo: mudança da ASTq para a perna de 1 série $\leq 3,27\%$ e mudança $> 3,27\%$ para a perna de 4 séries; muito-responsivos efeito negativo: mudança da ASTq para a perna de 1 série $> 3,27\%$ e mudança $\leq 3,27\%$ para a perna de 4 séries; muito-responsivos sem efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$, porém, diferença entre as pernas $\leq 3,27\%$; muito-responsivos efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$ e diferença entre as pernas $> 3,27\%$.

As médias, desvios-padrão, *effect sizes* e intervalos de confiança para o volume total de treinamento estão descritos na Tabela 12. O modelo misto para medidas repetidas demonstrou efeito principal de série ($F = 276,72$; $P < 0,0001$), porém, sem efeito de grupo ($F = 1,13$; $P = 0,35$) ou interação grupo vs. série ($F = 1,2$; $P = 0,38$).

Tabela 12. Volume total de treinamento (séries x repetições x sessões).

Grupos	Volume total de treinamento (séries x repetições x sessões)		
	1 série (kg)	4 séries (kg)	ES e IC (1 vs. 4 séries)
Pouco-responsivos sem efeito adicional (n = 10)	3595,9 ± 1040,1	13808,2 ± 4160,2	3,08** 1,69; 5,01
Pouco-responsivos efeito positivo (n = 39)	4813,8 ± 2078,4	19255,3 ± 8313,6	2,33** 1,75; 3,00
Muito-responsivos efeito negativo (n = 7)	4780,5 ± 1078,2	19022,1 ± 4312,9	3,94** 1,92; 7,13
Muito-responsivos sem efeito adicional (n = 11)	3977,8 ± 1881,6	14956,3 ± 7526,5	1,84** 0,93; 3,04
Muito-responsivos efeito adicional (n = 16)	5002,7 ± 2236,1	20010,8 ± 8944,5	2,18** 1,33; 3,25
Valores médios para todos os grupos (n = 83)	4604,5 ± 1964,6	17301,6 ± 7858,4	2,10** 1,27; 3,14

IC: intervalo de confiança (95%) do effect size (ES); **IC do *effect size* não cruzou o zero; pouco-responsivos sem efeito adicional: mudança da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) para a perna de 1 e 4 séries $\leq 3,27\%$; pouco-responsivos efeito positivo: mudança da ASTq para a perna de 1 série $\leq 3,27\%$ e mudança $> 3,27\%$ para a perna de 4 séries; muito-responsivos efeito negativo: mudança da ASTq para a perna de 1 série $> 3,27\%$ e mudança $\leq 3,27\%$ para a perna de 4 séries; muito-responsivos sem efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$, porém, diferença entre as pernas $\leq 3,27\%$; muito-responsivos efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries $> 3,27\%$ e diferença entre as pernas $> 3,27\%$; valores médios para todos os grupos experimentais: média dos valores considerando todos os grupos experimentais.

As médias, desvios-padrão, *effect sizes* e intervalos de confiança para o padrão de consumo alimentar anteriormente ao início do estudo estão descritos na Tabela 13.

Tabela 13. Padrão do consumo alimentar anteriormente ao início do estudo.

Grupos	Consumo alimentar diário				
	Calorias (Kcal)	Carboidratos (g)	Lipídios (g)	Proteínas (g)	Proteína (g·kg ⁻¹) [#]
Pouco-responsivos sem efeito adicional (n = 5)	2191,7 ± 311,6	267,2 ± 65,2	81,2 ± 26,6	95,7 ± 22,3	1,77 ± 0,4
Pouco-responsivos efeito positivo (n = 20)	1865,8 ± 663,6	250,34 ± 98,9	66,2 ± 33,4	75,8 ± 21,8	1,58 ± 0,3
Muito-responsivos efeito negativo (n = 6)	1297,5 ± 398,3	185,1 ± 61,5	51,15 ± 22,3	60,4 ± 15,6	1,69 ± 0,4
Muito-responsivos sem efeito adicional (n = 5)	1447,5 ± 316,2	204,5 ± 50,8	50,2 ± 10,5	52,6 ± 15,3	1,45 ± 0,53
Muito-responsivos efeito adicional (n = 12)	1896,1 ± 594,3	109,7 ± 63,8	63,8 ± 28,1	79,5 ± 25,8	1,77 ± 0,5
Valores médios para todos os grupos (n = 48)	1804,6 ± 600,8	245,4 ± 93,1	63,9 ± 29,1	74,8 ± 23,9	1,64 ± 0,4

[#] valor ajustado considerando a suplementação adicional de proteína (duas doses de 20g de proteína do soro do leite ao dia); pouco-responsivos sem efeito adicional: mudança da área de secção transversa do quadríceps (ASTq) para a perna de 1 e 4 séries ≤ 3,27%; pouco-responsivos efeito positivo: mudança da ASTq para a perna de 1 série ≤ 3,27% e mudança > 3,27% para a perna de 4 séries; muito-responsivos efeito negativo: mudança da ASTq para a perna de 1 série > 3,27% e mudança ≤ 3,27% para a perna de 4 séries; muito-responsivos sem efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries > 3,27%, porém, diferença entre as pernas ≤ 3,27%; muito-responsivos efeito adicional: mudança da ASTq para a perna de 1 e 4 séries > 3,27% e diferença entre as pernas > 3,27%; valores médios para todos os grupos experimentais: média dos valores considerando todos os grupos experimentais.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo investigar se a variabilidade inter-indivíduos da resposta hipertrófica ao TF em idosos é afetada pela manipulação do volume da sessão de treino. Adicionalmente, investigou-se o efeito de diferentes volumes de TF sobre marcadores moleculares relacionados à responsividade, i.e., expressão total das proteínas UBF, Frizzled-1, c-Myc e rpL3, associadas à regulação da biogênese ribossomal. Os principais resultados demonstraram que manipulações do volume de TF diminuem em aproximadamente 80% o número de indivíduos pouco-responsivos ao treinamento. Com relação as vias de regulação da biogênese de ribossomos, se observou aumentos na expressão das proteínas rpL3 e Frizzled-1, bem como uma tendência de aumento para a UBF. Essas respostas foram acompanhadas por um aumento da concentração total de RNA no músculo esquelético, favorecendo o protocolo de TF com maior volume.

Existe um consenso na literatura científica sobre os efeitos benéficos do TF sobre os ganhos de massa muscular em diversas populações (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS, 2009; AMERICAN COLLEGE OF SPORTS; CHODZKO-ZAJKO; PROCTOR et al., 2009). Especificamente para idosos, o TF é considerado com uma das melhores estratégias não farmacológicas para atenuar os declínios de massa muscular associados ao envelhecimento sendo capaz de, até mesmo, promover adaptações hipertróficas nessa população (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS; CHODZKO-ZAJKO; PROCTOR et al., 2009). Entretanto, apesar do robusto suporte científico em relação aos benefícios do TF para a saúde, é importante destacar que nem todos os indivíduos respondem de maneira positiva a um mesmo estímulo de treinamento. Assim, entender os fatores que medeiam a variabilidade da resposta inter-indivíduos ao TF pode, potencialmente, permitir a otimização dos estímulos de exercício para cada indivíduo.

Estímulos padronizados de TF – relativizados por variáveis como a intensidade, carga, volume entre outras – produzem adaptações hipertróficas distintas entre indivíduos (AHTIAINEN; WALKER; PELTONEN et al., 2016; CHURCHWARD-VENNE; TIELAND; VERDIJK et al., 2015; DAVIDSEN; GALLAGHER; HARTMAN et al., 2011;

ERSKINE; JONES; WILLIAMS et al., 2010; HUBAL; GORDISH-DRESSMAN; THOMPSON et al., 2005; MANN; LAMBERTS; LAMBERT, 2014; MOBLEY; HAUN; ROBERSON et al., 2018; OGASAWARA; AKIMOTO; UMENO et al., 2016; PETRELLA; KIM; MAYHEW et al., 2008; PHILLIPS; WILLIAMS; GUSTAFSSON et al., 2013; STEC; KELLY; MANY et al., 2016; THALACKER-MERCER; STEC; CUI et al., 2013), o que sugere dois possíveis cenários: I) a variabilidade da resposta hipertrófica é previamente determinada por fatores intrínsecos individuais não-modificáveis; II) essa variabilidade está relacionada a diferentes sensibilidades ao estímulo de TF e, nesse caso, adequações no estímulo de exercício podem alterar a magnitude dos ganhos de massa muscular. De forma a minimizar a variabilidade entre indivíduos sobre a manipulação do estímulo de exercício nas respostas adaptativas, se tem utilizado desenhos experimentais intra-indivíduos, nos quais um mesmo indivíduo é alocado em diferentes condições experimentais (e.g., protocolos de treinamento unilaterais). Damas et al. (2019) demonstraram que aproximadamente 32% da amostra de jovens destreinados respondeu melhor a maiores frequências de treinamento, o que resultou em maiores volumes, 37% a menores frequências e volumes e para os remanescentes a resposta foi similar entre independentemente da frequência e volume de treino. Esses resultados sugerem que o volume de TF exerce um importante papel sobre a variabilidade da resposta hipertrófica entre indivíduos. Dando suporte a essa informação, meta-análises têm demonstrado que o volume de treinamento, de fato, potencializa a resposta hipertrófica decorrente do TF (SCHOENFELD; OGBORN; KRIEGER, 2017a; b). Por outro lado, manipular outras variáveis do TF (e.g., carga, tipo de contração muscular, diferentes exercícios e intervalo de descanso entre séries) parece não exercer um efeito tão pronunciado sobre a responsividade (DAMAS; ANGLERI; PHILLIPS et al., 2019).

No presente estudo, a análise da resposta média para cada volume de TF corrobora com a hipótese de que incrementos no volume de TF produzem maiores respostas hipertróficas (i.e., 1 vs. 4 séries). Adicionalmente, ~60% (49/83) da amostra não apresentou aumentos da massa muscular superiores ao erro de medida em resposta ao menor volume de TF (i.e., pouco-responsivos), ressaltando a importância de maiores volumes de TF para otimizar os ganhos de massa muscular. A porcentagem de pouco-responsivos observada nesse estudo é superior a valores previamente reportados na

literatura (15-30%) (AHTIAINEN; WALKER; PELTONEN et al., 2016; CHURCHWARD-VENNE; TIELAND; VERDIJK et al., 2015; DAVIDSEN; GALLAGHER; HARTMAN et al., 2011; ERSKINE; JONES; WILLIAMS et al., 2010; HUBAL; GORDISH-DRESSMAN; THOMPSON et al., 2005; MANN; LAMBERTS; LAMBERT, 2014; MOBLEY; HAUN; ROBERSON et al., 2018; OGASAWARA; AKIMOTO; UMENO et al., 2016; PETRELLA; KIM; MAYHEW et al., 2008; PHILLIPS; WILLIAMS; GUSTAFSSON et al., 2013; STEC; KELLY; MANY et al., 2016; THALACKER-MERCER; STEC; CUI et al., 2013) e pode estar relacionada tanto à população quanto ao estímulo mínimo de TF utilizado, isto é, uma série. Embora esse volume de exercício possa, à primeira vista, ser considerado baixo, o mesmo tem se mostrado suficiente para promover adaptações hipertróficas em diferentes populações (SCHOENFELD; OGBORN; KRIEGER, 2017a; b). Essa conjectura encontra suporte, também, no fato de 40% (34/83) da amostra do presente estudo ter apresentado aumentos de massa muscular (acima do erro da medida) em resposta a uma única série de exercício.

Conjuntamente, esses resultados suportam a ideia de que estímulos padronizados de TF produzem ganhos de massa muscular distintos entre os indivíduos. Porém, ao que tudo indica, a variabilidade dessa resposta pode ser, até certo ponto, modificada por meio da manipulação do volume de TF. Nossos resultados demonstram que a manipulação do volume de TF mediou a resposta hipertrófica em ~74% dos indivíduos (61/83). Nesse sentido, 80% (39/49) dos indivíduos pouco-responsivos a uma série responderam positivamente a um volume maior de TF (i.e., 4 séries). Esse efeito foi também observado entre os indivíduos muito-responsivos, haja vista que 47% (16/34) destes aumentaram a resposta hipertrófica em função do maior volume de treinamento. Por outro lado, aumentos no volume de TF nem sempre estão relacionados a repostas maiores para a massa muscular. Aproximadamente 19% (7/34) dos indivíduos responderam de maneira negativa a um maior volume de exercício, enquanto outros (32% - 11/34) responderam de maneira similar (positivamente) aos diferentes volumes de exercício. Esses resultados sugerem uma possível relação dose-resposta entre o volume de TF e os ganhos de massa muscular. Porém, essa relação é mais bem descrita pela resposta individual em detrimento dos valores médios de grupos experimentais. Dessa forma, parece plausível sugerir que um modelo de prescrição de TF que considere a individualidade biológica

seja uma estratégia potencialmente interessante para otimizar os ganhos de massa muscular em resposta a protocolos de TF. Entretanto, a identificação de marcadores biológicos efetivos para auxiliar na prescrição e monitoramento do TF ainda é incipiente (BUSKARD; JACOBS; ELTOUKHY et al., 2019; DE OLIVEIRA; UGRINOWITSCH; KINGSLEY et al., 2019), carecendo, portanto, de evidências mais robusta sobre esse tópico.

É importante ressaltar que uma parcela dos indivíduos (12% - 10/83) não respondeu a intervenção, independentemente do volume de TF, não apresentando ganhos significativos de massa muscular (i.e., pouco-responsivos sem efeito). Esses achados vão de encontro a dados prévios observados em modelos de TA (MONTERO; LUNDBY, 2017). Os autores demonstraram que indivíduos considerados como não responsivos no período inicial de intervenção – mudança da potência aeróbia inferior ao erro de medida – responderam positivamente a um novo período de treinamento com volume e frequência de treino aumentados. Diferenças inerentes aos modelos de treinamento (TF vs. TA) bem como as variáveis analisadas (massa muscular vs. potência aeróbia) tornam difícil a comparação entre os estudos; entretanto, o delineamento experimental utilizado merece destaque. O estudo de Montero et al. (2017) foi realizado em duas etapas, implicando em limitações importantes como, por exemplo, efeito *carry-over* e mudanças no estilo de vida ou de variáveis que possam camuflar ou alterar a resposta observada entre as etapas. Já no presente estudo, cada perna de cada indivíduo realizou os diferentes volumes de TF durante o mesmo período, minimizando o efeito de variáveis intervenientes relacionadas a mudanças temporais ou de estilo de vida sobre a hipertrofia muscular. Ponderando essas informações, ainda é possível sugerir que os pouco-responsivos precisem de um tempo mais longo de intervenção para responderem ao TF e, nesse caso, esses se beneficiariam de um desenho experimental com maior duração total. Porém, esse é um tópico pouco explorado e ainda carece de melhores evidências científicas.

Apesar dos resultados demonstrarem um efeito importante do volume de TF sobre a variabilidade da resposta hipertrófica entre indivíduos, esse resultado não foi confirmado pela análise da AST das fibras musculares via imuno-histoquímica. De acordo

com essa técnica, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos experimentais baseados na responsividade. Estudos prévios têm constantemente demonstrado diferenças entre pouco- vs. muito-responsivos para a AST das fibras musculares após períodos de TF (HAUN; VANN; MOBLEY et al., 2019; PETRELLA; KIM; MAYHEW et al., 2008; STEC; KELLY; MANY et al., 2016; THALACKER-MERCER; STEC; CUI et al., 2013), embora existam relatos contrários (MOBLEY; HAUN; ROBERSON et al., 2018). Essa diferença pode estar relacionada com o fato de que os indivíduos foram alocados nos grupos de responsividade de acordo com a resposta hipertrófica mensurada via ressonância magnética e, não, pela imuno-histoquímica. Embora ambas as técnicas (ressonância magnética e imuno-histoquímica) avaliem mudanças morfológicas, sendo utilizadas como marcadores de hipertrofia muscular, ao que tudo indica a concordância entre os dois métodos parece ser baixa (dados não apresentados). A imuno-histoquímica parece, também, apresentar baixas correlações com outras medidas de hipertrofia como a AST do músculo vasto lateral (ultrassonografia) (HAUN; VANN; ROBERTS et al., 2019). Dessa maneira, é possível especular que se os indivíduos tivessem sido alocados nos grupos experimentais com base nas mudanças na AST das fibras musculares, o padrão da resposta hipertrófica para os diferentes grupos pudesse ser diferente do reportado no presente trabalho. Um problema desse procedimento está relacionado com pontos de corte para considerar um indivíduo como pouco- ou muito-responsivo. Nenhum estudo avaliou o erro de medida associado a essa técnica de maneira apropriada, como foi feito no presente estudo para a ressonância magnética (para detalhes adicionais consultar os Métodos). Outro ponto que merece destaque diz respeito ao número de biópsias. Anteriormente ao início do estudo foi realizada apenas uma biópsia em uma das pernas - selecionada de maneira aleatória –, enquanto no momento pós foram realizadas duas biópsias, uma em cada perna. Apesar da possibilidade desse modelo afetar as análises referentes a imuno-histoquímica, esse procedimento tem sido utilizado em estudos prévios do nosso laboratório (DAMAS; ANGLERI; PHILLIPS et al., 2019; DAMAS; PHILLIPS; LIBARDI et al., 2016) bem como em outros grupos (MITCHELL; CHURCHWARD-VENNE; WEST et al., 2012) e os resultados sugerem que a diferenças entre membros seja mínima em indivíduos saudáveis. Seria interessante que estudos futuros investigassem o erro de medida

associado a modelos contralaterais, com especial ênfase para análises de imuno-histoquímica.

Uma possível maneira de identificar o efeito da manipulação do volume de TF sobre a variabilidade da resposta hipertrófica passa pelo entendimento de mecanismos moleculares que possam explicar esse fenômeno. Nesse sentido, um mecanismo bastante investigado recentemente diz respeito a densidade de ribossomos no músculo esquelético, uma vez que essas estruturas são consideradas fundamentais para a regulação da massa muscular em resposta ao TF (BROOK; WILKINSON; MITCHELL et al., 2016; BROOK; WILKINSON; SMITH et al., 2019; FIGUEIREDO; CALDOW; MASSIE et al., 2015; FIGUEIREDO; MCCARTHY, 2019; STEC; KELLY; MANY et al., 2016). De fato, esses trabalhos observaram que a regulação da expressão proteica de vias associadas à síntese de ribossomos se correlaciona com a variabilidade da magnitude da resposta hipertrófica entre indivíduos. Nossos resultados vão ao encontro da literatura, já que observamos que a resposta de três das quatro proteínas analisadas está alinhada com a magnitude da resposta hipertrófica. Especificamente, a expressão proteica total das proteínas Frizzled-1 e UBF – responsáveis pelas etapas iniciais no processo de produção de ribossomos – aumentaram apenas em resposta ao protocolo de TF de maior volume, os quais resultaram em uma maior resposta hipertrófica em comparação ao menor volume. Esses resultados fortalecem a hipótese de que a expressão dessas proteínas acompanhe a direção da resposta hipertrófica após programas de TF. Esperava-se, também, um padrão de resposta similar na análise considerando os grupos de responsividade, porém, é possível que o reduzido número amostral (9 para cada grupo) aliado a alta variabilidade em análises moleculares dificultaram observar essa relação com clareza, pelo menos no que diz respeito aos aspectos estatísticos.

Resultados mais expressivos, e potencialmente mais interessantes, foram observados para a expressão da rpL3. Stec et al. (2016) demonstraram que a expressão dessa proteína é 20% maior para indivíduos muito-responsivos em comparação aos pouco-responsivos no estado basal; no entanto, os mesmos autores não observaram aumentos para essa proteína após o período de intervenção. Nossos resultados corroboram esses achados ao reforçar uma maior expressão proteica (19%, não

significativa) de rpL3 nos indivíduos muito- quando comparado àqueles pouco-responsivos e expandem a literatura ao demonstrar que indivíduos inicialmente classificados como pouco-responsivos e que passam a responder à manipulação do treino (pouco-responsivos efeito adicional) apresentam aumento paralelo na expressão dessa proteína. Conjuntamente, esses resultados permitem sugerir um papel importante da expressão dessa proteína nas respostas hipertróficas ao TF. O papel da rpL3 ainda não está totalmente elucidado, mas se sabe que é uma das ~80 proteínas ribossômicas encontradas no tecido muscular, fazendo parte das subunidades maduras dos ribossomos (SAUERT; TEMMEL; MOLL, 2015). Futuros trabalhos devem explorar o seu papel sobre a regulação da massa muscular, considerando que as evidências disponíveis até o presente momento a tornam um alvo interessante para estudos dedicados a compreender de maneira mais abrangente a resposta hipertrófica ao TF.

No que diz respeito aos indicadores relacionados com a densidade de ribossomos no músculo esquelético, nossos resultados demonstraram que apenas conteúdo total de RNA, e não o rRNA, aumentou após o período de treinamento. Especificamente, a concentração total de RNA aumentou apenas para o protocolo com maior volume de TF, o qual apresentou, também, maiores ganhos de massa muscular. Esse resultado está de acordo com a resposta observada para as vias de sinalização de biogênese ribossomal. Somados aos resultados de estudos prévios (FIGUEIREDO; CALDOW; MASSIE et al., 2015; MOBLEY; HAUN; ROBERSON et al., 2018; NADER; VON WALDEN; LIU et al., 2014; STEC; KELLY; MANY et al., 2016), essa resposta indica que os ribossomos exercem, de fato, um papel de destaque durante as adaptações morfológicas ao TF. Com relação ao rRNA, não observamos aumentos após o período de treinamento. Esse é um resultado, até certo ponto, não esperado, haja vista que o rRNA é, também, um indicador da densidade de ribossomos no músculo esquelético, tendo sido demonstrado associado com a magnitude da resposta hipertrófica ao TF (BROOK; WILKINSON; MITCHELL et al., 2016; STEC; KELLY; MANY et al., 2016). Essas diferenças podem estar relacionadas a diversos fatores, como, por exemplo, protocolo de treinamento, estado de treino, número amostral e/ou população. Além disso, é importante destacar que a hipertrofia muscular é um processo multifatorial e, dessa forma, não se pode desconsiderar que essa medida faz inferências apenas com a capacidade de tradução e pouco diz sobre a

eficiência desse processo. Dessa forma, seria interessante que outros estudos investigassem o fenômeno da responsividade considerando tanto os indicadores de capacidade de tradução (densidade de ribossomos) quanto os fatores relacionados com a eficiência desse processo como a via da mTORC1 e seus alvos subsequentes, por exemplo. Seria interessante, também, que esses trabalhos mensurassem a taxa de síntese proteica, permitindo compreender de maneira mais ampla a relação entre essa e seus fatores regulatórios (i.e., capacidade e eficiência de tradução).

Outra fator de bastante interesse para indivíduos idosos é a força muscular de membros inferiores, uma vez que essa variável apresenta uma importante correlação com os níveis de funcionalidade, qualidade de vida e sobrevida nessa população (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS; CHODZKO-ZAJKO; PROCTOR et al., 2009). Já é bem estabelecido na literatura que o TF se constitui como umas das melhores estratégias para aumentar a força muscular e, por esse motivo, tem sido amplamente prescrito para indivíduos idosos (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS; CHODZKO-ZAJKO; PROCTOR et al., 2009). Nossos resultados vão ao encontro dessas recomendações, uma vez que demonstramos que os protocolos de TF utilizados promoveram aumentos significativos de força muscular. Adicionalmente, esses resultados estão alinhados com trabalhos prévios que observaram ganhos adicionais de força muscular em resposta a maiores volumes de TF (KRIEGER, 2009).

É interessante notar que também se observa uma variabilidade nos ganhos de força/funcionalidade em resposta ao TF; entretanto, ao que tudo indica, a proporção e indivíduos considerados pouco-responsivos – ao se avaliar estas variáveis – é bastante reduzido, especialmente se comparado à responsividade em função dos ganhos de massa muscular (CHURCHWARD-VENNE; TIELAND; VERDIJK et al., 2015). Esse é um dos motivos que dificultam agrupar indivíduos em não responsivos ou pouco-responsivos ao TF, considerando mais de uma variável como, por exemplo, hipertrofia e força muscular. Interessantemente, quando se analisou os ganhos de força muscular considerando os grupos de responsividade, observamos que o grupo que não respondeu ao TF para a massa muscular, independentemente do volume, também não apresentou aumentos de força muscular. Esses resultados indicam que indivíduos muito resistentes

para ganhar massa muscular em resposta ao TF (pouco-responsivos sem efeito adicional), podem também apresentar dificuldades para aumentar a força muscular. Seria interessante que novos estudos investigassem se essa relação se mantém em diferentes populações; essa pode vir a ser uma estratégia interessante para identificar indivíduos com extrema dificuldade para se adaptar ao TF e, assim que identificados, testar se diferentes manipulações de outras variáveis do TF podem combater essa baixa responsividade.

7 CONCLUSÕES

O presente trabalho demonstrou que existe uma alta variabilidade da resposta hipertrófica em resposta ao TF em idosos; entretanto, essa resposta pode ser modulada pela manipulação do volume de TF. Especificamente, observou-se um aumento tanto da magnitude da resposta hipertrófica quanto uma diminuição do número de indivíduos pouco-responsivos ao TF (~80%) em função do aumento do volume de treinamento. Essa resposta foi parcialmente acompanhada por aumentos na regulação de vias relacionadas a biogênese de ribossomos bem como aumentos da concentração total de RNA. Dessa maneira, sugere-se que a prescrição do TF em idosos, em especial ao que diz respeito ao volume de exercício, seja realizada de maneira individualizada, para que, assim, se otimize os ganhos de massa muscular nessa população.

8 REFERÊNCIAS

AAGAARD, P. et al. Role of the nervous system in sarcopenia and muscle atrophy with aging: strength training as a countermeasure. **Scand J Med Sci Sports**, 20, n. 1, p. 49-64, Feb 2010.

AHTIAINEN, J. P. et al. Heterogeneity in resistance training-induced muscle strength and mass responses in men and women of different ages. **Age (Dordr)**, 38, n. 1, p. 10, Feb 2016.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS, M. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. **Med Sci Sports Exerc**, 41, n. 3, p. 687-708, Mar 2009.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS, M. et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. **Med Sci Sports Exerc**, 41, n. 7, p. 1510-1530, Jul 2009.

BAMMAN, M. M. et al. Gender differences in resistance-training-induced myofiber hypertrophy among older adults. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, 58, n. 2, p. 108-116, Feb 2003.

BAMMAN, M. M. et al. Cluster analysis tests the importance of myogenic gene expression during myofiber hypertrophy in humans. **J Appl Physiol (1985)**, 102, n. 6, p. 2232-2239, Jun 2007.

BAN, N. et al. The complete atomic structure of the large ribosomal subunit at 2.4 Å resolution. **Science**, 289, n. 5481, p. 905-920, Aug 11 2000.

BAUER, J. et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. **J Am Med Dir Assoc**, 14, n. 8, p. 542-559, Aug 2013.

BICKEL, C. S. et al. Time course of molecular responses of human skeletal muscle to acute bouts of resistance exercise. **J Appl Physiol (1985)**, 98, n. 2, p. 482-488, Feb 2005.

BIOLO, G. et al. Increased rates of muscle protein turnover and amino acid transport after resistance exercise in humans. **Am J Physiol**, 268, n. 3 Pt 1, p. E514-520, Mar 1995.

BOOTH, F. W.; LAYE, M. J. The future: genes, physical activity and health. **Acta Physiol (Oxf)**, 199, n. 4, p. 549-556, Aug 2010.

BORDE, R.; HORTOBAGYI, T.; GRANACHER, U. Dose-Response Relationships of Resistance Training in Healthy Old Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Med**, 45, n. 12, p. 1693-1720, Dec 2015.

BOTTARO, M. et al. Resistance training for strength and muscle thickness: Effect of number of sets and muscle group trained. **Science & Sports**, 26, n. 5, p. 259-264, 2011.

BRIOCHE, T.; LEMOINE-MOREL, S. Oxidative Stress, Sarcopenia, Antioxidant Strategies and Exercise: Molecular Aspects. **Curr Pharm Des**, 22, n. 18, p. 2664-2678, 2016.

BROOK, M. S. et al. Synchronous deficits in cumulative muscle protein synthesis and ribosomal biogenesis underlie age-related anabolic resistance to exercise in humans. **J Physiol**, 594, n. 24, p. 7399-7417, Dec 15 2016.

BROOK, M. S. et al. It's not just about protein turnover: the role of ribosomal biogenesis and satellite cells in the regulation of skeletal muscle hypertrophy. **Eur J Sport Sci**, 19, n. 7, p. 952-963, Aug 2019.

BROWN, D. M.; GOLJANEK-WHYSALL, K. microRNAs: Modulators of the underlying pathophysiology of sarcopenia? **Ageing Res Rev**, 24, n. Pt B, p. 263-273, Nov 2015.

BROWN, L. E.; WEIR, J. P. Procedures recommendation I: Accurate assessment of muscular strength and power. **Journal of Exercise Physiology Online**, 4, p. 1-21, 2001.

BUA, E. et al. Mitochondrial DNA-deletion mutations accumulate intracellularly to detrimental levels in aged human skeletal muscle fibers. **Am J Hum Genet**, 79, n. 3, p. 469-480, Sep 2006.

BUFORD, T. W.; ROBERTS, M. D.; CHURCH, T. S. Toward exercise as personalized medicine. **Sports Med**, 43, n. 3, p. 157-165, Mar 2013.

BURD, N. A. et al. Resistance exercise volume affects myofibrillar protein synthesis and anabolic signalling molecule phosphorylation in young men. **J Physiol**, 588, n. Pt 16, p. 3119-3130, Aug 15 2010.

BURD, N. A. et al. Exercise training and protein metabolism: influences of contraction, protein intake, and sex-based differences. **J Appl Physiol** (1985), 106, n. 5, p. 1692-1701, May 2009.

BUSKARD, A. N. L. et al. Optimal Approach to Load Progressions during Strength Training in Older Adults. **Med Sci Sports Exerc**, 51, n. 11, p. 2224-2233, Nov 2019.

CANNON, J.; MARINO, F. E. Early-phase neuromuscular adaptations to high- and low-volume resistance training in untrained young and older women. **J Sports Sci**, 28, n. 14, p. 1505-1514, Dec 2010.

CERMAK, N. M. et al. Protein supplementation augments the adaptive response of skeletal muscle to resistance-type exercise training: a meta-analysis. **Am J Clin Nutr**, 96, n. 6, p. 1454-1464, Dec 2012.

CHAN, D. C. Mitochondria: dynamic organelles in disease, aging, and development. **Cell**, 125, n. 7, p. 1241-1252, Jun 30 2006.

CHARBONNEAU, D. E. et al. ACE genotype and the muscle hypertrophic and strength responses to strength training. **Med Sci Sports Exerc**, 40, n. 4, p. 677-683, Apr 2008.

CHURCHWARD-VENNE, T. A. et al. Ingestion of Casein in a Milk Matrix Modulates Dietary Protein Digestion and Absorption Kinetics but Does Not Modulate Postprandial Muscle Protein Synthesis in Older Men. **J Nutr**, 145, n. 7, p. 1438-1445, Jul 2015.

CHURCHWARD-VENNE, T. A. et al. There Are No Nonresponders to Resistance-Type Exercise Training in Older Men and Women. **J Am Med Dir Assoc**, 16, n. 5, p. 400-411, May 1 2015.

CORREA, C. S. et al. High-volume resistance training reduces postprandial lipaemia in postmenopausal women. **J Sports Sci**, 33, n. 18, p. 1890-1901, 2015.

CUTHBERTSON, D. et al. Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. **FASEB J**, 19, n. 3, p. 422-424, Mar 2005.

DAMAS, F. et al. Myofibrillar protein synthesis and muscle hypertrophy individualized responses to systematically changing resistance training variables in trained young men. **J Appl Physiol** (1985), 127, n. 3, p. 806-815, Sep 1 2019.

DAMAS, F. et al. Individual Muscle Hypertrophy and Strength Responses to High vs. Low Resistance Training Frequencies. **J Strength Cond Res**, 33, n. 4, p. 897-901, Apr 2019.

DAMAS, F. et al. Resistance training-induced changes in integrated myofibrillar protein synthesis are related to hypertrophy only after attenuation of muscle damage. **J Physiol**, 594, n. 18, p. 5209-5222, Sep 15 2016.

DANKEL, S. J.; LOENNEKE, J. P. A Method to Stop Analyzing Random Error and Start Analyzing Differential Responders to Exercise. **Sports Med**, 50, n. 2, p. 231-238, Feb 2020.

DAVIDSEN, P. K. et al. High responders to resistance exercise training demonstrate differential regulation of skeletal muscle microRNA expression. **J Appl Physiol (1985)**, 110, n. 2, p. 309-317, Feb 2011.

DE OLIVEIRA, R. M. et al. Effect of individualized resistance training prescription with heart rate variability on individual muscle hypertrophy and strength responses. **Eur J Sport Sci**, 19, n. 8, p. 1092-1100, Sep 2019.

DIRKS, A. J.; LEEUWENBURGH, C. Tumor necrosis factor alpha signaling in skeletal muscle: effects of age and caloric restriction. **J Nutr Biochem**, 17, n. 8, p. 501-508, Aug 2006.

DOHERTY, T. J. Invited review: Aging and sarcopenia. **J Appl Physiol (1985)**, 95, n. 4, p. 1717-1727, Oct 2003.

DRUMMOND, M. J. et al. Nutritional and contractile regulation of human skeletal muscle protein synthesis and mTORC1 signaling. **J Appl Physiol (1985)**, 106, n. 4, p. 1374-1384, Apr 2009.

DRYGIN, D.; RICE, W. G.; GRUMMT, I. The RNA polymerase I transcription machinery: an emerging target for the treatment of cancer. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, 50, p. 131-156, 2010.

ERSKINE, R. M. et al. Inter-individual variability in the adaptation of human muscle specific tension to progressive resistance training. **Eur J Appl Physiol**, 110, n. 6, p. 1117-1125, Dec 2010.

FIGUEIREDO, V. C. et al. Ribosome biogenesis adaptation in resistance training-induced human skeletal muscle hypertrophy. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 309, n. 1, p. E72-83, Jul 1 2015.

FIGUEIREDO, V. C.; MCCARTHY, J. J. Regulation of Ribosome Biogenesis in Skeletal Muscle Hypertrophy. **Physiology (Bethesda)**, 34, n. 1, p. 30-42, Jan 1 2019.

FIGUEIREDO, V. C. et al. Impact of resistance exercise on ribosome biogenesis is acutely regulated by post-exercise recovery strategies. **Physiol Rep**, 4, n. 2, Feb 2016.

FIGUEIREDO, V. C. et al. High dose of whey protein after resistance exercise promotes 45 S preribosomal RNA synthesis in older men. **Nutrition**, 50, p. 105-107, Jun 2018.

FRONTERA, W. R. et al. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. **J Appl Physiol (1985)**, 88, n. 4, p. 1321-1326, Apr 2000.

FRY, C. S. et al. Aging impairs contraction-induced human skeletal muscle mTORC1 signaling and protein synthesis. **Skelet Muscle**, 1, n. 1, p. 11, Mar 2 2011.

FULGONI, V. L., 3rd. Current protein intake in America: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2004. **Am J Clin Nutr**, 87, n. 5, p. 1554S-1557S, May 2008.

FYFE, J. J. et al. Enhanced skeletal muscle ribosome biogenesis, yet attenuated mTORC1 and ribosome biogenesis-related signalling, following short-term concurrent versus single-mode resistance training. **Sci Rep**, 8, n. 1, p. 560, Jan 12 2018.

GALVAO, D. A.; TAAFFE, D. R. Resistance exercise dosage in older adults: single-versus multiset effects on physical performance and body composition. **J Am Geriatr Soc**, 53, n. 12, p. 2090-2097, Dec 2005.

GOODFELLOW, S. J.; ZOMERDIJK, J. C. Basic mechanisms in RNA polymerase I transcription of the ribosomal RNA genes. **Subcell Biochem**, 61, p. 211-236, 2013.

GREENHAFF, P. L. et al. Disassociation between the effects of amino acids and insulin on signaling, ubiquitin ligases, and protein turnover in human muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 295, n. 3, p. E595-604, Sep 2008.

GRIMBY, G. Muscle performance and structure in the elderly as studied cross-sectionally and longitudinally. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, 50 Spec No, p. 17-22, Nov 1995.

GUILLET, C.; BOIRIE, Y. Insulin resistance: a contributing factor to age-related muscle mass loss? **Diabetes Metab**, 31 Spec No 2, p. 5S20-25S26, Dec 2005.

GURD, B. J. et al. Incidence of nonresponse and individual patterns of response following sprint interval training. **Appl Physiol Nutr Metab**, 41, n. 3, p. 229-234, Mar 2016.

HAMMARSTROM, D. et al. Benefits of higher resistance-training volume are related to ribosome biogenesis. **J Physiol**, Dec 8 2019.

HARTMAN, J. W. et al. Consumption of fat-free fluid milk after resistance exercise promotes greater lean mass accretion than does consumption of soy or carbohydrate in young, novice, male weightlifters. **Am J Clin Nutr**, 86, n. 2, p. 373-381, Aug 2007.

HAUN, C. T. et al. Pre-training Skeletal Muscle Fiber Size and Predominant Fiber Type Best Predict Hypertrophic Responses to 6 Weeks of Resistance Training in Previously Trained Young Men. **Front Physiol**, 10, p. 297, 2019.

HAUN, C. T. et al. A Critical Evaluation of the Biological Construct Skeletal Muscle Hypertrophy: Size Matters but So Does the Measurement. **Front Physiol**, 10, p. 247, 2019.

HOPKINS, W. G. Measures of reliability in sports medicine and science. **Sports Med**, 30, n. 1, p. 1-15, Jul 2000.

HUBAL, M. J. et al. Variability in muscle size and strength gain after unilateral resistance training. **Med Sci Sports Exerc**, 37, n. 6, p. 964-972, Jun 2005.

HUNTER, G. R.; MCCARTHY, J. P.; BAMMAN, M. M. Effects of resistance training on older adults. **Sports Med**, 34, n. 5, p. 329-348, 2004.

HVID, L. et al. Effects of aging on muscle mechanical function and muscle fiber morphology during short-term immobilization and subsequent retraining. **J Appl Physiol** (1985), 109, n. 6, p. 1628-1634, Dec 2010.

HVID, L. G. et al. Aging impairs the recovery in mechanical muscle function following 4 days of disuse. **Exp Gerontol**, 52, p. 1-8, Apr 2014.

JANSSEN, I. et al. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. **J Appl Physiol** (1985), 89, n. 1, p. 81-88, Jul 2000.

JENSEN, G. L. Inflammation: roles in aging and sarcopenia. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, 32, n. 6, p. 656-659, Nov-Dec 2008.

JOINT, W. H. O. F. A. O. U. N. U. E. C. Protein and amino acid requirements in human nutrition. **World Health Organ Tech Rep Ser**, n. 935, p. 1-265, back cover, 2007.

KENT-BRAUN, J. A.; NG, A. V.; YOUNG, K. Skeletal muscle contractile and noncontractile components in young and older women and men. **J Appl Physiol (1985)**, 88, n. 2, p. 662-668, Feb 2000.

KHATTER, H. et al. Structure of the human 80S ribosome. **Nature**, 520, n. 7549, p. 640-645, Apr 30 2015.

KIM, Y.; TRIOLO, M.; HOOD, D. A. Impact of Aging and Exercise on Mitochondrial Quality Control in Skeletal Muscle. **Oxid Med Cell Longev**, 2017, p. 3165396, 2017.

KRIEGER, J. W. Single versus multiple sets of resistance exercise: a meta-regression. **J Strength Cond Res**, 23, n. 6, p. 1890-1901, Sep 2009.

KRIEGER, J. W. Single vs. multiple sets of resistance exercise for muscle hypertrophy: a meta-analysis. **J Strength Cond Res**, 24, n. 4, p. 1150-1159, Apr 2010.

KUJOTH, G. C. et al. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. **Science**, 309, n. 5733, p. 481-484, Jul 15 2005.

KUMAR, V. et al. Human muscle protein synthesis and breakdown during and after exercise. **J Appl Physiol (1985)**, 106, n. 6, p. 2026-2039, Jun 2009.

KUMAR, V. et al. Muscle protein synthetic responses to exercise: effects of age, volume, and intensity. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, 67, n. 11, p. 1170-1177, Nov 2012.

KUMAR, V. et al. Age-related differences in the dose-response relationship of muscle protein synthesis to resistance exercise in young and old men. **J Physiol**, 587, n. 1, p. 211-217, Jan 15 2009.

KUSNADI, E. P. et al. Regulation of rDNA transcription in response to growth factors, nutrients and energy. **Gene**, 556, n. 1, p. 27-34, Feb 1 2015.

KUZUYA, M. et al. Age-specific change of prevalence of metabolic syndrome: longitudinal observation of large Japanese cohort. **Atherosclerosis**, 191, n. 2, p. 305-312, Apr 2007.

LEXELL, J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, 50 Spec No, p. 11-16, Nov 1995.

LEXELL, J.; TAYLOR, C. C.; SJOSTROM, M. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. **J Neurol Sci**, 84, n. 2-3, p. 275-294, Apr 1988.

LIPSITZ, L. A. et al. Muscle strength and fall rates among residents of Japanese and American nursing homes: an International Cross-Cultural Study. **J Am Geriatr Soc**, 42, n. 9, p. 953-959, Sep 1994.

MANN, T. N.; LAMBERTS, R. P.; LAMBERT, M. I. High responders and low responders: factors associated with individual variation in response to standardized training. **Sports Med**, 44, n. 8, p. 1113-1124, Aug 2014.

MAYER, C.; GRUMMT, I. Ribosome biogenesis and cell growth: mTOR coordinates transcription by all three classes of nuclear RNA polymerases. **Oncogene**, 25, n. 48, p. 6384-6391, Oct 16 2006.

MAYHEW, D. L. et al. Translational signaling responses preceding resistance training-mediated myofiber hypertrophy in young and old humans. **J Appl Physiol (1985)**, 107, n. 5, p. 1655-1662, Nov 2009.

MCBRIDE, J. M.; BLAAK, J. B.; TRIPLETT-MCBRIDE, T. Effect of resistance exercise volume and complexity on EMG, strength, and regional body composition. **Eur J Appl Physiol**, 90, n. 5-6, p. 626-632, Nov 2003.

MCKAY, B. R. et al. Myostatin is associated with age-related human muscle stem cell dysfunction. **FASEB J**, 26, n. 6, p. 2509-2521, Jun 2012.

MERRITT, E. K. et al. Heightened muscle inflammation susceptibility may impair regenerative capacity in aging humans. **J Appl Physiol (1985)**, 115, n. 6, p. 937-948, Sep 2013.

MITCHELL, C. J. et al. Acute post-exercise myofibrillar protein synthesis is not correlated with resistance training-induced muscle hypertrophy in young men. **PLoS One**, 9, n. 2, p. e89431, 2014.

MITCHELL, C. J. et al. Resistance exercise load does not determine training-mediated hypertrophic gains in young men. **J Appl Physiol (1985)**, 113, n. 1, p. 71-77, Jul 2012.

MOBLEY, C. B. et al. Biomarkers associated with low, moderate, and high vastus lateralis muscle hypertrophy following 12 weeks of resistance training. **PLoS One**, 13, n. 4, p. e0195203, 2018.

MONTERO, D.; LUNDBY, C. Refuting the myth of non-response to exercise training: 'non-responders' do respond to higher dose of training. **J Physiol**, 595, n. 11, p. 3377-3387, Jun 1 2017.

MOORE, D. R. et al. Protein ingestion to stimulate myofibrillar protein synthesis requires greater relative protein intakes in healthy older versus younger men. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, 70, n. 1, p. 57-62, Jan 2015.

MORTON, R. W. et al. A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. **Br J Sports Med**, 52, n. 6, p. 376-384, Mar 2018.

MOSS, T. et al. A housekeeper with power of attorney: the rRNA genes in ribosome biogenesis. **Cell Mol Life Sci**, 64, n. 1, p. 29-49, Jan 2007.

MUSCARITOLI, M. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". **Clin Nutr**, 29, n. 2, p. 154-159, Apr 2010.

NADER, G. A. et al. Resistance exercise training modulates acute gene expression during human skeletal muscle hypertrophy. **J Appl Physiol (1985)**, 116, n. 6, p. 693-702, Mar 15 2014.

NAKADA, S. et al. Correlation between Ribosome Biogenesis and the Magnitude of Hypertrophy in Overloaded Skeletal Muscle. **PLoS One**, 11, n. 1, p. e0147284, 2016.

NAKAGAWA, S.; CUTHILL, I. C. Effect size, confidence interval and statistical significance: a practical guide for biologists. **Biol Rev Camb Philos Soc**, 82, n. 4, p. 591-605, Nov 2007.

NELSON, M. E. et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Med Sci Sports Exerc**, 39, n. 8, p. 1435-1445, Aug 2007.

NICOLA, F.; CATHERINE, S. Dose-response relationship of resistance training in older adults: a meta-analysis. **Br J Sports Med**, 45, n. 3, p. 233-234, Mar 2011.

OGASAWARA, R. et al. MicroRNA expression profiling in skeletal muscle reveals different regulatory patterns in high and low responders to resistance training. **Physiol Genomics**, 48, n. 4, p. 320-324, Apr 2016.

OSTROWSKI, K. J. et al. The effects of weight training volume on hormonal output and muscular size and function. **Journal of Strength and Conditioning Research**, 11, n. 1, p. 148-154, 1997.

PETERSON, M. D. et al. Progression of volume load and muscular adaptation during resistance exercise. **Eur J Appl Physiol**, 111, n. 6, p. 1063-1071, Jun 2011.

PETRELLA, J. K. et al. Potent myofiber hypertrophy during resistance training in humans is associated with satellite cell-mediated myonuclear addition: a cluster analysis. **J Appl Physiol (1985)**, 104, n. 6, p. 1736-1742, Jun 2008.

PHILLIPS, B. E. et al. Molecular networks of human muscle adaptation to exercise and age. **PLoS Genet**, 9, n. 3, p. e1003389, Mar 2013.

PHILLIPS, S. M. et al. Resistance-training-induced adaptations in skeletal muscle protein turnover in the fed state. **Can J Physiol Pharmacol**, 80, n. 11, p. 1045-1053, Nov 2002.

PHILLIPS, S. M. et al. Mixed muscle protein synthesis and breakdown after resistance exercise in humans. **Am J Physiol**, 273, n. 1 Pt 1, p. E99-107, Jul 1997.

PHILLIPS, S. M. et al. Resistance training reduces the acute exercise-induced increase in muscle protein turnover. **Am J Physiol**, 276, n. 1, p. E118-124, Jan 1999.

PORTER, M. M.; VANDERVOORT, A. A.; LEXELL, J. Aging of human muscle: structure, function and adaptability. **Scand J Med Sci Sports**, 5, n. 3, p. 129-142, Jun 1995.

PROCTOR, D. N.; BALAGOPAL, P.; NAIR, K. S. Age-related sarcopenia in humans is associated with reduced synthetic rates of specific muscle proteins. **J Nutr**, 128, n. 2 Suppl, p. 351S-355S, Feb 1998.

PROCTOR, D. N. et al. Oxidative capacity of human muscle fiber types: effects of age and training status. **J Appl Physiol (1985)**, 78, n. 6, p. 2033-2038, Jun 1995.

RADAELLI, R. et al. Time course of low- and high-volume strength training on neuromuscular adaptations and muscle quality in older women. **Age (Dordr)**, 36, n. 2, p. 881-892, Apr 2014.

RADAELLI, R. et al. Low- and high-volume strength training induces similar neuromuscular improvements in muscle quality in elderly women. **Exp Gerontol**, 48, n. 8, p. 710-716, Aug 2013.

RADAELLI, R. et al. Dose-response of 1, 3, and 5 sets of resistance exercise on strength, local muscular endurance, and hypertrophy. **J Strength Cond Res**, 29, n. 5, p. 1349-1358, May 2015.

RADAELLI, R. et al. Effects of single vs. multiple-set short-term strength training in elderly women. **Age (Dordr)**, 36, n. 6, p. 9720, 2014.

RAUE, U. et al. Transcriptome signature of resistance exercise adaptations: mixed muscle and fiber type specific profiles in young and old adults. **J Appl Physiol (1985)**, 112, n. 10, p. 1625-1636, May 2012.

RHEA, M. R. et al. Three sets of weight training superior to 1 set with equal intensity for eliciting strength. **J Strength Cond Res**, 16, n. 4, p. 525-529, Nov 2002.

RIBEIRO, A. S. et al. Effect of resistance training on C-reactive protein, blood glucose and lipid profile in older women with differing levels of RT experience. **Age (Dordr)**, 37, n. 6, p. 109, Dec 2015.

RONNESTAD, B. R. et al. Dissimilar effects of one- and three-set strength training on strength and muscle mass gains in upper and lower body in untrained subjects. **J Strength Cond Res**, 21, n. 1, p. 157-163, Feb 2007.

ROSENBERG, I. H. Sarcopenia: origins and clinical relevance. **J Nutr**, 127, n. 5 Suppl, p. 990S-991S, May 1997.

ROSS, R. et al. Precision exercise medicine: understanding exercise response variability. **Br J Sports Med**, 53, n. 18, p. 1141-1153, Sep 2019.

ROUBENOFF, R. Sarcopenia and its implications for the elderly. **Eur J Clin Nutr**, 54 Suppl 3, p. S40-47, Jun 2000.

ROUSSET, S. et al. Daily protein intakes and eating patterns in young and elderly French. **Br J Nutr**, 90, n. 6, p. 1107-1115, Dec 2003.

RUSSELL, J.; ZOMERDIJK, J. C. RNA-polymerase-I-directed rDNA transcription, life and works. **Trends Biochem Sci**, 30, n. 2, p. 87-96, Feb 2005.

RUSSELL, J.; ZOMERDIJK, J. C. The RNA polymerase I transcription machinery. **Biochem Soc Symp**, n. 73, p. 203-216, 2006.

SAUERT, M.; TEMMEL, H.; MOLL, I. Heterogeneity of the translational machinery: Variations on a common theme. **Biochimie**, 114, p. 39-47, Jul 2015.

SCHOENFELD, B. J.; OGBORN, D.; KRIEGER, J. W. The dose-response relationship between resistance training volume and muscle hypertrophy: are there really still any doubts? **J Sports Sci**, 35, n. 20, p. 1985-1987, Oct 2017a.

SCHOENFELD, B. J.; OGBORN, D.; KRIEGER, J. W. Dose-response relationship between weekly resistance training volume and increases in muscle mass: A systematic review and meta-analysis. **J Sports Sci**, 35, n. 11, p. 1073-1082, Jun 2017b.

SISSON, S. B. et al. Volume of exercise and fitness nonresponse in sedentary, postmenopausal women. **Med Sci Sports Exerc**, 41, n. 3, p. 539-545, Mar 2009.

SNIJDERS, T. et al. The skeletal muscle satellite cell response to a single bout of resistance-type exercise is delayed with aging in men. **Age (Dordr)**, 36, n. 4, p. 9699, 2014.

SOONESTE, H. et al. Effects of training volume on strength and hypertrophy in young men. **J Strength Cond Res**, 27, n. 1, p. 8-13, Jan 2013.

STARKEY, D. B. et al. Effect of resistance training volume on strength and muscle thickness. **Med Sci Sports Exerc**, 28, n. 10, p. 1311-1320, Oct 1996.

STEC, M. J. et al. Ribosome biogenesis may augment resistance training-induced myofiber hypertrophy and is required for myotube growth in vitro. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 310, n. 8, p. E652-E661, Apr 15 2016.

STEPANCHICK, A. et al. DNA binding by the ribosomal DNA transcription factor *rrn3* is essential for ribosomal DNA transcription. **J Biol Chem**, 288, n. 13, p. 9135-9144, Mar 29 2013.

SUETTA, C. et al. Effects of aging on human skeletal muscle after immobilization and retraining. **J Appl Physiol (1985)**, 107, n. 4, p. 1172-1180, Oct 2009.

TERZIS, G. et al. The degree of p70 S6k and S6 phosphorylation in human skeletal muscle in response to resistance exercise depends on the training volume. **Eur J Appl Physiol**, 110, n. 4, p. 835-843, Nov 2010.

THALACKER-MERCER, A. et al. Cluster analysis reveals differential transcript profiles associated with resistance training-induced human skeletal muscle hypertrophy. **Physiol Genomics**, 45, n. 12, p. 499-507, Jun 17 2013.

THALACKER-MERCER, A. E.; PETRELLA, J. K.; BAMMAN, M. M. Does habitual dietary intake influence myofiber hypertrophy in response to resistance training? A cluster analysis. **Appl Physiol Nutr Metab**, 34, n. 4, p. 632-639, Aug 2009.

TOBIAS, I. S. et al. Sex and fiber type independently influence AMPK, TBC1D1, and TBC1D4 at rest and during recovery from high-intensity exercise in humans. **J Appl Physiol (1985)**, 128, n. 2, p. 350-361, Feb 1 2020.

VIKSTEDT, T. et al. Nutritional status, energy, protein, and micronutrient intake of older service house residents. **J Am Med Dir Assoc**, 12, n. 4, p. 302-307, May 2011.

WALL, B. T. et al. Aging Is Accompanied by a Blunted Muscle Protein Synthetic Response to Protein Ingestion. **PLoS One**, 10, n. 11, p. e0140903, 2015.

WITARD, O. C. et al. Growing older with health and vitality: a nexus of physical activity, exercise and nutrition. **Biogerontology**, 17, n. 3, p. 529-546, Jun 2016.