Fabio Cahue
fabiocahue@gmail.com
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Stephan Pinheiro Frankenfeld
stephanfrankenfeld@yahoo.com.br
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA)

Aline Yamashita
yamashita@bioqmed.ufrj.com.br
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Diego Viana Gomes
diegoefd@gmail.com
Instituto Brasileiro de Medicina e Reabilitação (IBMR)
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Universidade Estácio de Sá (UNESA)

MECANISMOS INTRACELULARES DA HIPERTROFIA MUSCULAR: POR QUE O MÚSCULO AUMENTA DE TAMANHO QUANDO REALIZAMOS EXERCÍCIOS COM PESOS? UMA REVISÃO DE LITERATURA

INTRACELLULAR MECHANISMS OF MUSCLE HYPERTROPHY: WHY DOES MUSCLE INCREASE IN SIZE WHEN EXERCING WITH WEIGHTS? A LITERATURE REVIEW

Resumo

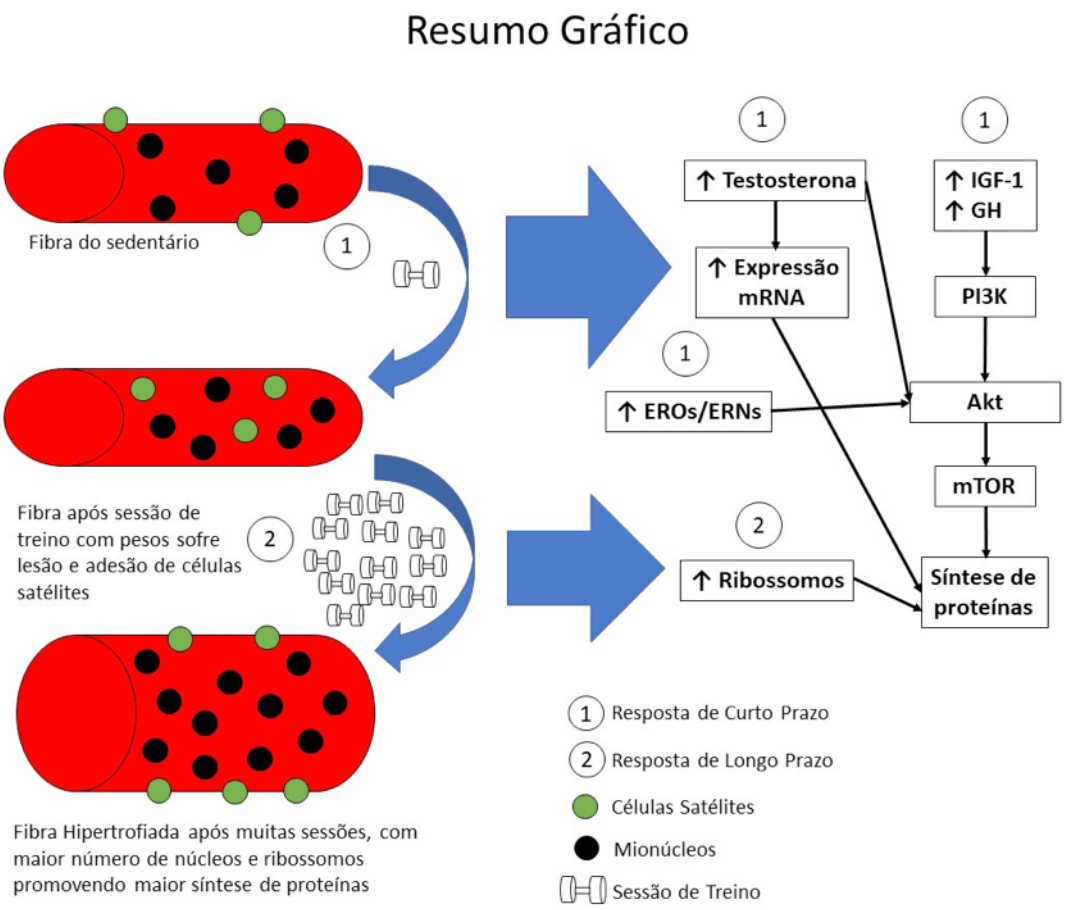
A busca pelo aumento da massa magra é um desejo de grande parte da população. Muitas pessoas procuram a academia para levantar pesos e aumentar o tamanho dos músculos. No entanto, grande parte desse público não sabe quais são os mecanismos que promovem essas modificações e terminam abandonando o programa de hipertrofia muscular antes de alcançar os resultados desejados. Foi demonstrado que muitos fatores mediam o processo hipertrófico, e a maioria é induzido pelo exercício, tais como tensão mecânica, dano muscular e estresse metabólico. Portanto, o objetivo deste artigo é descrever as principais vias de sinalização envolvidas na hipertrofia, ou aumento da área de sessão transversa do músculo.

Palavras-chave: hipertrofia; crescimento muscular; tensão muscular; dano muscular; estresse oxidativo; células satélites

Abstract

Increase lean mass and decrease fat mass is a desire all people. Many people go to the gym to lift weights and increase muscle size. However, a large part of this public does not know what mechanisms promote these changes and abandon the muscle hypertrophy program before reaching the desired results. Many factors mediate the hypertrophic process, and the majority are induced by exercise, such as mechanical tension, muscle damage and metabolic stress. Therefore, the objective of this article is describe the main signaling pathways involved in hypertrophy.

Keywords: hypertrophic response, muscle development, muscle growth, muscle tension, muscle damage, metabolic stress



PRINCIPAIS TÓPICOS

1. Uma sessão de treino com pesos dispara a via AKT mTOR para síntese proteica.

2. A lesão cululare inflamação promove diferenciação de células satélites.

3. Em longo prazo o aumento da capacidade translacional tem papel importante no aumento da síntese protéica.

4. A fusão de células satélites e aumento de síntese proteica gera hipertrofia.

INTRODUÇÃO

O treinamento com pesos (TP) é uma das principais formas de exercício físico devido resultado estético (Russo 2005) promovido pelo aumento da massa magra, conhecido como hipertrofia muscular. Além disso, a execução de um programa de TP é recomendada para o tratamento de doenças cardiovasculares e metabólicas, para a prevenção e diminuição do processo de sarcopenia/dinapenia, contribuindo sobremaneira para aumentar a longevidade (Colberg et al. 2010; Garber et al. 2011; Fragala et al. 2019).

O número de trabalhos investigando o efeito do TP na hipertrofia muscular aumenta ano após ano. As primeiras evidências acerca deste tema surgiram no final da década de 1970 e nos últimos 3 anos foram publicados 102 artigos. Houve, portanto, um avanço significativo no que tange ao conhecimento das vias moleculares associadas ao fenômeno da regeneração muscular pós-injúria, que leva a hipertrofia muscular.

Este resumo pretende fazer uma compilação do "estado da arte" das vias moleculares da hipertrofia muscular, dividindo em dois grandes tópicos: Respostas de Curto Prazo (durante a sessão de TP até 2 dias após) e de Longo Prazo (entre dias e semanas de sessões consecutivas de TP). Abordaremos as vias de sinalização miogênicas, as interações hormonais associadas a essas vias, a participação das células satélites e da produção de espécies reativas de oxigênio e, por último, as últimas evidências sobre o aumento da capacidade ribossomal como fatores determinantes para a hipertrofia muscular em longo prazo.

RESPOSTAS DE CURTO PRAZO

Vias de sinalização miogênicas

Na literatura é bem descrito que a aplicação prolongada de protocolos de treinamento com exercícios resistidos, resulta em hipertrofia muscular, podendo ser induzida e facilitada por várias vias de sinalização, pelas quais os efeitos da estimulação mecânica são transduzidos molecularmente, alterando o equilíbrio de proteínas musculares para favorecer a síntese em detrimento da degradação muscular (Haddad & Adams, 2006; Schoenfeld, 2010).

A massa muscular é o resultado de um equilíbrio dinâmico entre síntese e degradação de proteínas. Esse equilíbrio é regulado, em resposta a um estresse mecânico ou contrátil, coordenadamente por dois ramos principais das vias de sinalização do AKT: o caminho do AKT (também conhecido como proteína quinase B) / alvo de mamíferos da rapamicina (mTOR) que controla a síntese de proteínas e o caminho do AKT / forkhead box (FOXO) que controla degradação de proteínas (Rodriguez et al, 2014).

Estes estímulos podem ocorrer através de diversas formas, podendo ter um efeito mais agudo (durante a sessão de TP), e outros mecanismos tendo um efeito mais tardio (até 2-3 dias após uma sessão de TP). Veremos, a seguir, os processos de hipertrofia muscular que ocorrem no músculo de um adulto com estímulo de sobrecarga durante o treinamento de força.

HORMÔNIOS E HIPERTROFIA

Sabe-se que o treinamento de força é um estímulo potente para aumentos agudos dos hormônios anabólicos circulantes em homens jovens e mulheres após 21 semanas de treinamento de força, mostrando a importância desse mecanismo para a hipertrofia muscular. (Hakkinnen et al, 2001). Os três mais amplamente estudados são o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), testosterona e hormônio do crescimento (GH), sendo fundamentais para a ativação de várias vias de sinalização anabólica primária, incluindo o alvo Akt / mamífero da rapamicina (mTOR), a proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e as vias dependentes de cálcio (Ca2 +) (Schoenfeld, 2010; Schiafino et al, 2013; Fink et al, 2018).

Fator de crescimento semelhante a insulina (igf-1)

O IGF-1 desempenha um papel central no crescimento, diferenciação e regeneração muscular. Nos mamíferos adultos, o IGF-1 é principalmente sintetizado no fígado, atuando como um fator de crescimento sistêmico. No entanto também é produzido em tecidos extra-hepáticos, incluindo músculo esquelético,

onde desempenha um papel principalmente autócrino/parácrino (Ascenzi et al, 2019).

O IGF-1 se liga ao seu receptor proteico na membrana plasmática da célula do tecido muscular, desencadeia a fosfoinositida 3-quinase (P13-K) para gerar fosfatidilinositol (4,5)-bifosfato (PIP2), levando à produção de fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3). O PIP3 fica então livre para se ligar à quinase-1 dependente de fosfoinositida (PDK1), que se liga ao domínio de homologia da proteína Akt, consequentemente ativando a fosforilação da proteína MTOR, sendo que esta proteína está diretamente ligada a hipertrofia muscular (Barkley et al, 2019; Stitt et al, 2004).

Confirmando sua importância para hipertrofia muscular, alguns trabalhos demonstram que a inativação do seu receptor estimula a redução do tamanho das fibras musculares e diminuem a possibilidade de crescimento, por outro lado, quando ocorre uma super-expressão dos seu receptor, ocorre ganhos de hipertrofia (Schiaffino et al, 2013).

Outro fator importante, o IGF-1 também ativa a expressão gênica de canais de cálcio, resultando em um aumento da concentração intracelular de Ca2 +. Isso leva à ativação de várias vias anabólicas dependentes de Ca2 +, incluindo calcineurina e seus numerosos alvos nas vias de sinalização. (Musaro et al, 1999; Schoenfeld, 2010).

Testosterona

A testosterona é um hormônio derivado do colesterol que tem um efeito anabólico considerável no tecido muscular. Além dos efeitos no músculo, a testosterona pode interagir com os receptores dos neurônios e, assim, aumentar a quantidade de neurotransmissores liberados, regenerar nervos e aumentar o tamanho do corpo celular (Deschenes et al, 1991; Schoenfeld, 2010). Além disso, aumenta a disponibilidade de glicose e aminoácidos para a síntese de glicogênio muscular e formação de proteínas, além de suprimir as vias de sinalização que estão relacionadas com a atrofia muscular (Harley et al, 2010). Ela é produzida nas células de Leydig no testículo, e atua em diversos tecidos se ligando ao seu receptor dentro da célula, formando um complexo hormônio-receptor, onde este migra para o núcleo estimulando várias funções, sendo uma delas síntese de proteínas ou hipertrofia muscular (Kadi, 2008).
A testosterona também pode contribuir indiretamente para o acúmulo de proteínas, estimulando a liberação de outros hormônios anabólicos, como o GH. Além disso, ela tem demonstrado a capacidade de replicação e ativação de células satélites, resultando em um aumento no número de células satélites comprometidas miogenicamente (Sinha -Hakim et al, 2006; Schoenfeld, 2010). Ela também pode ativar proteínas intracelulares como a ERK1/2, AKT e MTOR, através do aumento de sua ligação com seu receptor androgênico, estimulando assim a hipertrofia muscular (Wu et al, 2010).

Alguns estudos demonstram que o treinamento de força pode modular de forma positiva este hormônio, aumentando sua disponibilidade na corrente sanguínea após exercício, outros estudo não observam esta mudança (Hakkinen et al 1988; Alén et al 1988). Provavelmente o nível de treinamento do indivíduo, estado alimentar, tipo e volume de treinamento podem influenciar neste processo.

Hormônio de Crescimento (GH)

O hormônio do crescimento é um hormônio polipeptídico considerado possuidor de propriedades anabólicas e catabólicas. Atua induzindo o metabolismo da gordura à mobilização de triglicerídeos e estimulando a captação celular e a incorporação de aminoácidos em várias proteínas, incluindo o músculo. Na ausência de carga mecânica, o GH regula positivamente o mRNA do IGF-1 sistêmico e medeia a expressão gênica não-hepática do IGF-1 de maneira autócrina/parácrina (Schoenfeld, 2010).

O hormônio do crescimento atua diretamente através de seu receptor e indiretamente através do IGF-1 sistêmico para regular uma variedade de tecidos. Está bem estabelecido que o crescimento e a maturação do sistema musculoesquelético são mediados por alterações sistêmicas no eixo GH / IGF-1. Por exemplo, uma deficiência ou excesso de GH durante o crescimento pode resultar em alterações osteomusculares e na estatura. Além disso, o GH desempenha um papel importante na regulação da composição

corporal na vida adulta. A suplementação de rhGH em indivíduos clinicamente deficientes em GH restaura a gordura "normal" na distribuição de tecido magro através da diminuição da massa gorda e aumento da assimilação de tecido magro, mostrando sua provável relação com a hipertrofia (West & Phillips, 2010). Este hormônio pode ativar a hipertrofia na célula muscular se ligando ao seu receptor na membrana plasmática, ativando assim a via de sinalização Akt/MTOR, estimulando o proteína P70S6k (Alvarez-Garcia et al, 2012).

Os níveis de hormônio do crescimento aumentam após a realização de vários tipos de exercício, sendo altamente correlacionado com a magnitude da hipertrofia das fibras musculares tipo I e II (McCall et al, 1999). Postula-se que um aumento transitório do GH pode levar a uma interação aprimorada com os receptores das células musculares, facilitando a recuperação de fibras e estimulando uma resposta hipertrófica. Quando combinada com exercícios intensos, a liberação de GH está associada à acentuada regulação positiva do gene IGF-1 no músculo. Alguns pesquisadores questionaram se o GH tem, de fato, um efeito hipertrófico significativo no tecido muscular. Essa visão é baseada nos resultados de vários estudos que falharam em encontrar aumentos significativos na massa muscular quando o GH foi administrado como parte de um protocolo de treinamento de resistência (Schoenfeld, 2010).

ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO E NITROGÊNIO E HIPERTROFIA

Radicais livres como espécies reativas de oxigênio (EROs) e Nitrogênio (ERNs) foram inicialmente e por muito tempo considerados apenas espécies prejudiciais ao tecido muscular esquelético. De fato, desde a década de 1980, abundantes evidências indicaram claramente que as EROs desempenham um papel patogênico nas distrofias musculares herdadas e foram identificadas como fatores que estimulam várias doenças musculares (Barbiere & Sestile, 2012).

No entanto, e posteriormente, evidências acumuladas indicaram que as EROs e ERNs, pelo menos em concentrações e condições fisiológicas, também poderiam desempenhar um papel positivo em processos fisiologicamente relevantes nas células musculares. Como exemplo, as EROs derivadas de inflamação, desempenham um papel contraditório no reparo muscular: em combinação com fatores de crescimento e quimiocinas, as EROs participam de uma cascata de eventos que levam à regeneração e reparo muscular (Tidball, 2005).

O aumento da produção de EROs é crucial para o remodelamento que ocorre no músculo esquelético em resposta ao treinamento físico e a períodos prolongados de desuso. Este mecanismo induz potencialmente a hipertrofia muscular induzida por hipóxia (Powers et al, 2009). Demonstrou-se que a produção de EROs promove crescimento no músculo liso e no tecido cardíaco. Foi demonstrado que o óxido nítrico, um radical livre produzido durante o exercício, medeia a proliferação de células satélites, o que presumivelmente levaria a um maior crescimento do músculo esquelético (Tanimoto et al, 2008; Schoenfeld, 2010). Também foi demonstrado que EROs geradas durante o TP ativam a sinalização de MAPK em mioblastos esqueléticos, potencialmente modulando uma resposta hipertrófica (Powers et al, 2009).

Handayaningsih et al (2011) observaram que o IGF-1 induz a formação de ROS em miócitos C2C12 e que o tratamento com peroxido de hidrogênio (H2O2) aumentou significativamente a fosforilação do receptor de IGF-1 na membrana plasmática celular. Outro fator interessante é que a ativação da proteína mTOR foi atenuada quando se tratou as células com uma quantidade grande de antioxidantes, mostrando provavelmente inibição da ativação por ROS.

Dentro disso, outros estudos resolveram observar a participação de ROS na hipertrofia. Ito et al, (2013) observaram que a produção de oxido nítrico e também do peroxinitrito (uma ERN), produzido a partir das NADPH Oxidase (Nox4), através da interação do ânion superóxido com o oxido nítrico, pode interagir com o reticulo sarcoplasmático e através de canais de cálcio (Trpv1) aumentar a liberação de cálcio para o citoplasma, assim o cálcio aumentaria a ativação e fosforilação da proteína mTOR, consequentemente ativaria o fator de transcrição p70S6k, estimulando a resposta de

aumento de síntese proteica.

Após estes achados, outros fatores interessantes relacionados com EROs foram encontrados dentro do mecanismo de ativação intracelular e sua importância para a hipertrofia e força. Mason et al (2016) mostraram a importância das espécies reativas de oxigênio na produção de força e desempenho físico. A produção de EROs em quantidade adequada, após a contração muscular oriunda do treinamento físico, ajuda a desacoplar de forma potencializada a troponina, melhorando assim a produção de contração muscular, e consequentemente produção de força e potência.

Podemos concluir com esses achados a importância das EROs e ERNs para o aumento da síntese proteica, sua interação com a parte hormonal e também com a liberação de cálcio, fatores fundamentais para a potencialização da hipertrofia muscular.

CÉLULAS SATÉLITES E HIPERTROFIA MUSCULAR

A unidade celular do músculo esquelético adulto é a fibra muscular. A fibra muscular adulta é formada por centenas de núcleos que estão em diferenciação terminal, ou seja, não podem mais se dividir. Em 1961, Alexandre Mauro descobriu que, na periferia da fibra muscular, se encontram as células progenitoras miogênicas (com capacidade de se dividir), as células satélites (Mauro A., 1961). As células satélites (CS) podem ser reconhecidas por marcadores específicos, como o fator de transcrição PAX7. Na figura 1 uma fibra muscular de camundongo foi dissociada por colagenase e as CS foram marcadas por imunofluorescência para PAX7 (marcador de CS) e DAPI (sonda nuclear). As CS positivas para PAX7 se localizam ao redor da fibra.

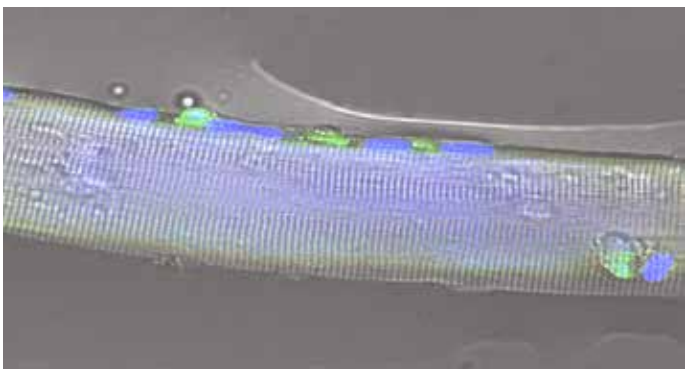


Figura 1 – Células satélites (em verde) na periferia da fibra muscular. As setas brancas indicam as células satélites marcadas com PAX7 ao redor da fibra analisadas por microscopia confocal.

As células satélites (CS) são a principal fonte de novos núcleos para o crescimento das fibras musculares, pois elas atuam no reparo e manutenção do tecido (Tajbakhsh et al., 2009). Durante a injúria ou o dano no tecido muscular, como o que ocorre quando realizamos treinamento com pesos, as CS são ativadas, uma parte delas se diferencia em células com capacidade de se fundir, estas irão formar novas fibras musculares ou irão se fundir com as fibras danificadas já existentes, para promover o reparo (Zammit et al., 2006). Na figura 2 uma fibra muscular de camundongo na ausência de lesão tecidual em A e uma fibra danificada em B. As células progenitoras miogênicas começam a se proliferar e se fundir a fibra danificada.

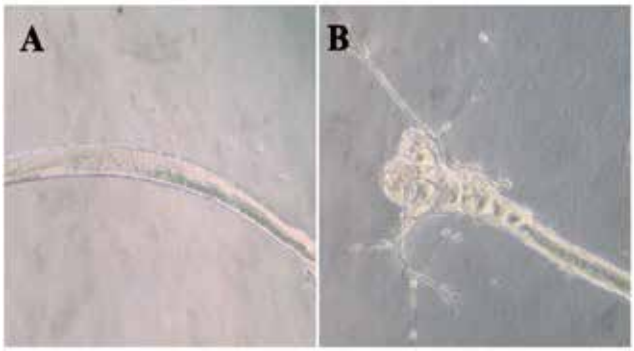


Figura 2 – Ativação das CÉLULAS SATÉLITES por estímulos mecânicos de lesão. As fibras musculares de camundongos foram isoladas. Em A, a fibra na ausência de estímulo, em B, a fibra com uma lesão mecânica.

A ativação e proliferação das CS pode ser induzida por exercício. O exercício pode induzir o dano muscular, que por sua vez pode levar a ativação das CS. A hipertrofia da fibra muscular é normalmente acompanhada de um aumento no conteúdo de núcleos dentro da fibra muscular. A indução da hipertrofia da fibra por estímulos mecânicos pode ocorrer inicialmente sem a adição de núcleos pelas CS, apenas ocorrendo o alargamento da fibra pelo aumento de síntese de proteínas (atividade ribossomal), em uma exposição mais prolongada a estímulos mecânicos, ocorre a adição de novos núcleos pelas CS levando a um aumento da área da fibra, podendo ser essencial para a continuação da hipertrofia (Adams and Bamman, 2012).

RESPOSTA DE LONGO PRAZO

Capacidade Translacional e Hipertrofia Muscular

A hipertrofia muscular pode ser definida pelo aumento do turnover proteico, ou seja, uma maior taxa de síntese contra uma menor ou estável degradação de proteínas (Atherton et al. 2012). Nesse aspecto a capacidade translacional parece exercer uma influência importantíssima, que só vem sendo discutida nos últimos 6 anos (Chaillou et al. 2014). Após uma sessão de treinamento de força há um aumento significativo da expressão de RNA, o qual aproximadamente 80% é de RNA ribossomal (rRNA) (Figueiredo et al. 2019), sendo uma medida confiável de capacidade translacional. Ao contrário das vias de sinalização associadas à hipertrofia que, neste caso, aumenta a eficiência translacional, o aumento da capacidade translacional é um processo lento que depende da prática contínua de sessões de TP. Figueiredo et al. (2015) verificaram um aumento de rRNA após uma sessão de TP realizada após 8 semanas de um programa de treinamento. Mobley et al. (2018) encontraram, em jovens destreinados submetidos a 12 semanas de TP e que foram moderadamente e altamente responsivos ao treinamento, um aumento significativo de rRNA. Reidy et al. (2017) mostraram um efeito modulador do turnover proteico em repouso, com aumento de síntese e diminuição da degradação proteica basal em indivíduos saudáveis e ativos após um período de 3 meses de TP, praticados 3 vezes por semana.

Esse conjuntos de achados sugerem que este aumento de resposta translacional seria uma resposta de longo prazo fundamental para a hipertrofia muscular, e que ela pode ser dependente do grau de resposta individual e moduladora dos ganhos hipertróficos obtidos em repouso. Recentemente Figueiredo (2019) sugeriu um modelo onde a capacidade translacional oriunda do aumento da biogênese e maturação ribossomal é um dos pontos chave para a hipertrofia muscular em longo prazo. Para além da regulação da capacidade translacional, Calamita et al. (2018) sugerem um modelo onde os ribossomos parecem ter efeito modulador do metabolismo energético, haja visto que algumas ribossomopatias estão intimamente associadas com diminuição da síntese de ATP e há evidências que sugerem que a produção de energia associada a glicólise e a respiração mitocondrial estão associadas com a viabilidade ribossomal. Estudos adicionais podem verificar a relação da regulação do metabolismo energético pelos ribossomos e o aumento do turnover proteico após um período de TP.

CONCLUSÃO

A presente revisão mostrou que o ganho hipertrófico ocorre quando o músculo sofre estresse promovido por tensão mecânica através do treinamento com pesos. Uma única série de musculação é capaz de promover alterações hormonais capazes de aumentar testosterona, GH e IGF-1, que em conjunto com o estresse oxidativo sinalizam para que haja maior síntese de proteínas e diferenciação de células satélites em miotnúcleos. A literatura mostra que essa combinação acontece de forma eficiente quando o treinamento com pesos é executado com seis a doze repetições máximas e intervalo de sessenta a noventa segundos entre as séries, priorizando o volume, ou seja, o número total de repetições por treino. O aumento do músculo (hipertrofia) gerado pelas respostas a uma sessão de treinamento será observado entre dois a seis meses de treinamento ininterrupto.

REFERÊNCIAS

Adams gr, Bamman mm. Characterization and regulation of mechanical loading-induced compensatory muscle hypertrophy. Compr Physiol, v. 2, p. 2829-2870, 2012.

Alén, M, Pakarinen, A, Hakkinen, K, and Komi, PV. Responses of serum androgenic-anabolic and catabolic hormones to prolonged strength training. Int J Sport Med 9: 229–233, 1988.

Álvarez-García, Ó., García-López, E., Loredo, V., Gil-Peña, H., Mejía-Gaviria, N., Rodríguez-Suárez, J, Ordonez AF, Santos, F. Growth hormone improves growth retardation induced by rapamycin without blocking its antiproliferative and antiangiogenic effects on rat growth plate. PloS one, 7(4), 2012

Ascenzi, F., Barberi, L., Dobrowolny, G., Villa Nova Bacurau, A., Nicoletti, C., Rizzuto, E., Rosenthal N., Scicchitano BM., Musarò, A. (2019). Effects of IGF1 isoforms on muscle growth and sarcopenia. Aging cell, 18(3), e12954.

Atherton, P.J. and Smith, K. (2012). Muscle protein synthesis in response to nutrition and exercise. J Physiol 590: 1049-57.

Barbieri, E., & Sestili, P. (2012). Reactive oxygen species in skeletal muscle signaling. Journal of signal transduction, 2012.

Barclay, R. D., Mackenzie, R. W., Burd, N. A., Tyler, C. J., & Tillin, N. A. (2019). The Role of the IGF-1 Signalling Cascade in Muscle Protein Synthesis and Anabolic Resistance in Ageing Skeletal Muscle. Frontiers in nutrition, 6, 146.

Calamita, P., Gatti, G., Miluzio, A., Scagliola, A., and Biffo, S. (2018). Translating the Game: Ribosomes as Active Players. Front Genet 9: 533.

Chaillou, T., Kirby, T.J., and McCarthy, J.J. (2014). Ribosome biogenesis: emerging evidence for a central role in the regulation of skeletal muscle mass. J Cell Physiol 229: 1584-94.

Colberg, S.R., Sigal, R.J., Fernhall, B., Regensteiner, J.G., Blissmer, B.J., Rubin, R.R., Chasan-Taber, L., Albright, A.L., Braun, B., American College of Sports, M., and American Diabetes, A. (2010). Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. Diabetes Care 33: e147-67.

Deschenes, MR, Kraemer, WJ, Maresh, CM, and Crivello, JF. Exercise induced hormonal changes and their effects upon skeletal muscle muscle tissue. Sport Med 12: 80–89, 1991.

Figueiredo, V.C. (2019). Revisiting the roles of protein synthesis during skeletal muscle hypertrophy induced by exercise. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 317: R709-R718.

Figueiredo, V.C. and McCarthy, J.J. (2019). Regulation of Ribosome Biogenesis in Skeletal Muscle Hypertrophy. Physiology (Bethesda) 34: 30-42.

Figueiredo, V.C., Caldow, M.K., Massie, V., Markworth, J.F., Cameron-Smith, D., and Blazevich, A.J. (2015). Ribosome biogenesis adaptation in resistance training-induced human skeletal muscle hypertrophy. Am J Physiol Endocrinol Metab 309: E72-83.

Fink, J., Schoenfeld, B. J., & Nakazato, K. (2018). The role of hormones in muscle hypertrophy. The Physician and sportsmedicine, 46(1), 129-134.

Fragala, M.S., Cadore, E.L., Dorgo, S., Izquierdo, M., Kraemer, W.J., Peterson, M.D., and Ryan, E.D. (2019). Resistance Training for Older Adults: Position Statement From the National Strength and Conditioning Association. J Strength Cond Res 33: 2019-2052.

Garber, C.E., Blissmer, B., Deschenes, M.R., Franklin, B.A., Lamonte, M.J., Lee, I.M., Nieman, D.C., Swain, D.P., and American College of Sports, M. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. Med Sci Sports Exerc 43: 1334-59.

Haddad, F., & Adams, G. R. (2006). Aging-sensitive cellular and molecular mechanisms associated with skeletal muscle hypertrophy. Journal of Applied Physiology, 100(4), 1188-1203.

Hakkinen, K, Pakarinen, A, Alen, M, Kauhanen, H, and Komi, PV. Neuromuscular and hormonal adaptations in athletes to strength training in two years. J Appl Physiol 65: 2406–2412, 1988.

Hakkinen, K, Pakarinen, A, Kraemer, WJ, Newton, RU, and Alen, M. Basal concentrations and acute responses of serum hormones and strength development during heavy resistance training in middle-aged and elderly men and women. J Gerontol. Ser A, Biol Sci Med Sci 55: B95–B105, 2000.

Handayaningsih, A. E., Iguchi, G., Fukuoka, H., Nishizawa, H., Takahashi, M., Yamamoto, M., Herningtyas

E.H., Okimura Y., Kaji H., Chihara K., Seino, S., Takahashi Y. (2011). Reactive oxygen species play an essential role in IGF-I signaling and IGF-I-induced myocyte hypertrophy in C2C12 myocytes. Endocrinology, 152(3), 912-921.

Haren, M. T., Siddiqui, A. M., Armbrecht, H. J., Kevorkian, R. T., Kim, M. J., Haas, M. J., Mazza A., Kumar VB., Green M., Banks W.A., Morley, J.E. (2011). Testosterone modulates gene expression pathways regulating nutrient accumulation, glucose metabolism and protein turnover in mouse skeletal muscle. International journal of andrology, 34(1), 55-68.

Ito, N., Ruegg, U. T., Kudo, A., Miyagoe-Suzuki, Y., & Takeda, S. I. (2013). Activation of calcium signaling through Trpv1 by nNOS and peroxynitrite as a key trigger of skeletal muscle hypertrophy. Nature medicine, 19(1), 101.

J. G. Tidball, "Inflammatory processes in muscle injury and repair," American Journal of Physiology—Regulatory Integrative and Comparative Physiology, vol. 288, no. 2, pp. R345–R353, 2005.

Kadi, F. (2008). Cellular and molecular mechanisms responsible for the action of testosterone on human skeletal muscle. A basis for illegal performance enhancement. British journal of pharmacology, 154(3), 522-528.

Mason, S. A., Morrison, D., McConell, G. K., & Wadley, G. D. (2016). Muscle redox signalling pathways in exercise. Role of antioxidants. Free Radical Biology and Medicine, 98, 29-45.

Mauro, A. Satellite cells from skeletal muscle fibers. J Biophys Biochem Cytol, v. 9, p. 493-495, 1961.

McCall, GE, Byrnes, WC, Fleck, SJ, Dickinson, A, and Kraemer, WJ. Acute and chronic hormonal responses to resistance training designed to promote muscle hypertrophy. Can J Appl Physiol 24:

96–107, 1999.

Mobley, C.B., Haun, C.T., Roberson, P.A., Mumford, P.W., Kephart, W.C., Romero, M.A., Osburn, S.C., Vann, C.G., Young, K.C., Beck, D.T., Martin, J.S., Lockwood, C.M., and Roberts, M.D. (2018). Biomarkers associated with low, moderate, and high vastus lateralis muscle hypertrophy following 12 weeks of resistance training. PLoS One 13: e0195203.

Musaro `, A, McCullagh, KJ, Naya, FJ, Olson, EN, and Rosenthal, N. IGF-1 induces skeletal myocyte hypertrophy through calcineurin in association with GATA-2 and NF-ATc1. Nature 400: 581–585, 1999.

Phillips, S. M. (2014). A brief review of critical processes in exercise-induced muscular hypertrophy. Sports Medicine, 44(1), 71-77.

Reidy, P.T., Borack, M.S., Markofski, M.M., Dickinson, J.M., Fry, C.S., Deer, R.R., Volpi, E., and Rasmussen, B.B. (2017). Post-absorptive muscle protein turnover affects resistance training hypertrophy. Eur J Appl Physiol 117: 853-866.

Rodriguez, J., Vernus, B., Chelh, I., Cassar-Malek, I., Gabillard, J. C., Sassi, A. H., Seilier I., Picard B., Bonnieu, A. (2014). Myostatin and the skeletal muscle atrophy and hypertrophy signaling pathways. Cellular and Molecular Life Sciences, 71(22), 4361-4371.

Russo, R. (2005). Imagem corporal: construção através da cultura do belo. Movimento & Percepção, 5: 80-90.

Schiaffino, S., Dyar, K. A., Ciciliot, S., Blaauw, B., & Sandri, M. (2013). Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. The FEBS journal, 280(17), 4294-4314.

Schoenfeld, B. J. (2010). The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training. The Journal of Strength & Conditioning Research, 24(10), 2857-2872.

Tajbakhsh S. Skeletal muscle stem cells in developmental versus regenerative myogenesis. J Intern Med, v. 266, p. 372–389, 2009.

Tanimoto, M, Sanada, K, Yamamoto, K, Kawano, H, Gando, Y, Tabata, I, Ishii, N, and Miyachi, M. Effects of whole-body lowintensity resistance training with slow movement and tonic force generation on muscular size and strength in young men. J Strength Cond Res 22: 1926–1938, 2008.

West, D. W., & Phillips, S. M. (2010). Anabolic processes in human skeletal muscle: restoring the identities of growth hormone and testosterone. The Physician and sportsmedicine, 38(3), 97-104.

Wu, Y., Bauman, W. A., Blitzer, R. D., & Cardozo, C. (2010). Testosterone-induced hypertrophy of L6 myoblasts is dependent upon Erk and mTOR. Biochemical and biophysical research communications, 400(4), 679-683.

Zammit PS, Relaix F, Nagata Y, Ruiz AP, Collins CA, Partridge TA, Beauchamp JR. Pax7 and myogenic progression in skeletal muscle satellite cells. J Cell Sci, p. 1824-32, 2006