**RICARDO BENINI**

# EFEITO AGUDO DO EXERCÍCIO CONTRARRESISTÊNCIA NAS RESPOSTAS HORMONAIS E CITOCÍNICAS EM HOMENS E MULHERES JOVENS

**UBERABA**

**2013**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO**
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**
**EM EDUCAÇÃO FÍSICA**

Ricardo Benini

# EFEITO AGUDO DO EXERCÍCIO CONTRARRESISTÊNCIA NAS RESPOSTAS HORMONAIS E CITOCÍNICAS EM HOMENS E MULHERES JOVENS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós – Graduação em Educação Física, área de concentração "Esporte e Exercício" (Linha de pesquisa: Aspectos biodinâmicos e metabólicos do exercício físico e esporte), da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador Dr. Fabio Lera Orsatti

UBERABA
2013

**Catalogação na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do Triângulo Mineiro**

B415e

Benini, Ricardo
Efeito agudo do exercício contrarresistência nas respostas hormonais e citocínicas em homens e mulheres jovens / Ricardo Benini. – 2013.
65 f. : graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2013.
Orientador: Prof. Dr. Fabio Lera Orsatti

1. Exercício. 2. Hormônios. 3. Interleucinas. 4. Treinamento de resistência. I. Orsatti, Fabio Lera. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 612.766.1

Ricardo Benini

# EFEITO AGUDO DO EXERCÍCIO CONTRARRESISTÊNCIA NAS RESPOSTAS HORMONAIS E CITOCÍNICAS EM HOMENS E MULHERES JOVENS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós – Graduação em Educação Física, área de concentração "Esporte e Exercício" (Linha de pesquisa: Aspectos biodinâmicos e metabólicos do exercício físico e esporte), da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Aprovada em 07 de fevereiro de 2013

Banca Examinadora:

_____

Dr. Fabio Lera Orsatti – orientador
Universidade Federal do Triângulo Mineiro- UFTM- Uberaba

_____

Dra. Eliana Aguiar Petri Nahas
Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho"- UNESP- Botucatu

_____

Dr. Guilherme Vannucchi Portari
Universidade Federal do Triângulo Mineiro- UFTM- Uberaba

*Dedico este trabalho aos meus pais Alexandre e Rose, por me apoiarem e ajudarem durantes estes anos; aos meus irmãos Carolina e Alexandre Filho, pelo amor e carinho; e à Sarah, pelo amor, paciência e atenção em todos os momentos.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à Deus, pela oportunidade, saúde e força na realização deste trabalho.

À minha família, pelo amor, apoio, compreensão e dedicação por toda a minha vida, obrigada por sempre acreditarem em mim.

À Sarah Vargas, pelo amor, companheirismo, atenção e incentivo durante a realização desta pesquisa. Por estar sempre ao meu lado, me ouvindo e aconselhando nos momentos mais difíceis.

Ao professor Fabio Lera Orsatti, pela oportunidade de fazer parte do seu grupo de pesquisa, por acreditar e confiar no meu trabalho e contribuir com seus ensinamentos que ajudaram no meu amadurecimento profissional e pessoal.

Às agências de fomento Capes, pela concessão de bolsa, e FAPEMIG, pelo suporte financeiro ao Projeto.

Aos integrantes do BioEx, Larissa Corrêa Barcellos, Paulo Prado Nunes, Anselmo Alves de Oliveira, Roberto Fulanetto Junior, Susana Merino, Caio Marcio Barbosa, Karina Damião Brandão e Bruno Biloria pelas ajudas e momentos de descontração.

Aos técnicos João Batista Pereira e Claudio José Silva pelos ensinamentos e contribuições, com dedicação e paciência.

Aos biomédicos Wellington Francisco Rodrigues, Paula Santana e Camila Miguel Botelho por realizarem as coletas de sangue ao longo da pesquisa e ajuda na analises.

Aos professores Dr. Javier Emilio Lazo Chica e Dr. Guilherme Vannucchi Portari por concederem o espaço de seus laboratórios, Biologia Celular e Nutrição Experimental, respectivamente, e equipamentos.

À funcionária da Pós-Graduação Angélica Fatureto, obrigado pela atenção e eficiência.

E por fim, mas não com menor importância, aos examinadores de qualificação, Dr. Javier Emilio Lazo Chica e Dr. Guilherme Vannucchi Portari, e de defesa, Dr. Guilherme Vannucchi Portari e Eliana Aguiar Petri Nahas, pelas pertinentes contribuições para a elaboração desta pesquisa e dissertação.

Enfim, à todos aqueles que contribuíram com a minha formação e amadurecimento profissional, para que eu pudesse me manter firme nesta jornada, para se encerrar mais uma fase da minha vida e ter inicio a uma nova, o meu muito obrigado!

*“No meio da dificuldade encontra-se a oportunidade.”*

*“A persistência é o menor caminho para o êxito.”*

*Albert Einstein*

## RESUMO

As diferenças entre os gêneros nas respostas induzidas pelo exercício têm implicações para o entendimento das adaptações gênero-específicas do desempenho atlético e saúde. O objetivo do estudo foi verificar a influência do gênero sobre as mudanças hormonais e citocínicas agudas em resposta ao exercício contrarresistência para todo o corpo. Dezesseis indivíduos saudáveis (8 homens e 8 mulheres), ativos e treinados recreacionalmente em exercício contrarresistência foram submetidos a um protocolo composto por 10 exercícios contrarresistência (3x 8-10RM) com intervalo de 90-120 segundos entre séries e exercícios. Testosterona total (TT), hormônio do crescimento (GH), cortisol e glicose foram avaliados nos momentos (M) pré, imediatamente pós (IP) e 30 minutos (min) pós-protocolo. Interleucina (IL) -6, IL-10 e fator de necrose tumoral (TNF)-α séricos foram avaliados nos momentos pré, 60min, 240min e 24h pós-protocolo, enquanto a creatina kinase (CK) somente no pré e 24h. Tanto os homens, quanto as mulheres tiveram aumento semelhante na atividade CK ($p < 0,05$) 24h pós-exercício. Efeitos significantes da interação do gênero pelo tempo foram observados para IL-6, IL-10 e TNF-α. Nos homens, IL-6 e IL-10 aumentaram, enquanto TNF-α diminuiu no M60min em relação ao Mpré. Nas mulheres, o aumento de IL-6, em relação ao pré, foi observado apenas no M240min, enquanto que o TNF-α diminuiu no M24h pós-exercício. Foram observados efeitos significantes da interação do gênero pelo tempo para testosterona e cortisol. Somente os homens aumentaram a TT e cortisol após o exercício contrarresistência. Mudanças percentuais de cortisol após a sessão de exercício (Δ% pre-IP e Δ% pre-30min) foram significantemente correlacionadas com a testosterona total no MIP e M30min nas mulheres. Baseado nos dados, concluímos que o protocolo de exercício contrarresistência promove, agudamente, aumento nas IL-6 e IL-10 (nos homens), e diminuição no TNF- α. No entanto, existe diferença sexual marcante no padrão temporal e magnitude de mudança de citocinas em resposta ao exercício contra resistência para todo o corpo. Também, os homens apresentaram maior magnitude no aumento de testosterona e cortisol comparado as mulheres. Correlação positiva e significante existe entre as respostas de cortisol e testosterona somente nas mulheres.



**Palavras-chave:** Exercício. Hormônios. Interleucinas. Treinamento de Resistência.

## ABSTRACT

The differences in the responses induced by exercise between genders have implications for understanding the gender-specific adaptations to exercise performance and health. The objective of this study was to evaluate the influence of gender on changes citocínicas and hormonal in response to a total body resistance exercise protocol. Were selected sixteen healthy volunteers (8 women and 8 men), recreationally active and trained in resistance exercise, and were submitted a session consists of 10 resistance exercises (3x 8-10RM) with a range of 90-120 seconds between sets and exercises. Total testosterone (TT), GH, IGF-I, IGFBP-3, cortisol and glucose were evaluated before, immediately after (IP), 30, 60, 120 , 240 minutes (min) and 24 hours (h) post-protocol. The IL-6, IL-10 and TNF serum were assessed before, 60 min, 240 min and 24 h post-protocol. The creatine kinase (CK) was assessed before and 24h post-protocol. Both men and women had similar increase in CK activity ($p < 0.05$) 24 hours post-exercise. Significant effects of interaction gender by time were observed for IL-6, IL-10 and TNF-α. In the men, an increase from baseline (pre) was noted at 60 min for IL-6 and IL-10, while TNF- α decrease at 60min. In women, an increase from baseline was noted at +240 only for IL-6 while TNF- α decrease at 24hmin. We observed significant effects of the interaction between gender and time to testosterone and cortisol. Only men increase TT and cortisol after resistance exercise. Changes in cortisol after the training session (Δ%) was not significantly correlated with total testosterone in IP and 30 minutes. However, when the amounts were compared separately Δ% pre-IP and Δ% pre-30min, was positively correlated with total testosterone and IP 30 min only in women. Changes in cortisol after the training workout (Δ% pre-IP and Δ% pre-30min ) was not significantly correlated with total testosterone at IP and 30 minutes only in women. We conclude that acute total body resistance exercise protocol provides increase in anti-inflammatory IL-6 and IL-10 and decrease in pro-inflammatory cytokine TNF-α. However, marked sex differences exist in temporal pattern and magnitude of response. Also men showed greater magnitude increase in testosterone and cortisol than women and a significant correlation positive between the responses of cortisol and testosterone in women only.



**Keywords:** Exercise. Hormones. Interleukins. Resistance Training

## LISTA DE FIGURAS

Figura Página

1. Esquema experimental. SEC– Sessão de exercício contrarresistência com duração de uma hora; Pré – Antes do SEC; IP - Imediatamente após, +30, +60, +120, +240, +24hs tempos de coletas pós-exercício, ↑ Coleta sanguínea; CC – composição corporal. .....21

2. Esquema experimental. SEC– Sessão de exercício contrarresistência com duração de uma hora; Pré – Antes do SEC, +60, +240, +24hs tempos de coletas pós-exercício, ↑ Coleta sanguínea; CC – composição corporal. .....31

3. Média (± EP) dos valores séricos de CK ($U.L^{-1}$) em resposta a uma sessão aguda de exercício contrarresistência em homens e mulheres. * = $P \leq 0,05$ diferença para os valores do pré-exercício. .....34

4. Média (± EP) dos valores séricos de IL-6 ($pg.mL^{-1}$) em resposta a uma sessão aguda de exercício contrarresistência em homens e mulheres.* = $P \leq 0,05$ diferença para os valores do pré-exercício. .....35

5. Média (± EP) dos valores séricos de CK ($pg.mL^{-1}$) em resposta a uma sessão aguda de exercício contrarresistência em homens e mulheres. * = $P \leq 0,05$ diferença para os valores do pré-exercício. .....35

6. Média (± EP)' dos valores séricos de TNF-α ($pg.mL^{-1}$) em resposta a uma sessão aguda de exercício contrarresistência em homens e mulheres.* = $P \leq 0,05$ diferença para os valores do pré-exercício. .....36

7. Esquema Experimental. SEC - Sessão de Exercício Contrarresistência com uma hora de duração; Pré - Coleta de sangue pré SEC; IP - Coleta de sangue imediatamente após; + 30 - Coleta de sangue 30 minutos. .....47

8. Média (± EP) dos valores séricos de GH ($ng.mL^{-1}$) em resposta a uma sessão aguda de exercício contrarresistência em homens e mulheres; * = $P \leq 0,05$ diferença para os valores do pré-exercício. .....52

9. Média (± EP) dos valores séricos de Testosterona total ($ng.mL^{-1}$) em resposta a uma sessão aguda de exercício contrarresistência em homens e mulheres; * = $P \leq 0,05$ diferença para os valores do pré-exercício; †= $P \leq 0.05$ diferença entre os gêneros. .....52

10. Média (± EP) dos valores séricos de Cortisol ($ng.mL^{-1}$) em resposta a uma sessão aguda de exercício contrarresistência em homens e mulheres; * = $P \leq 0,05$ diferença para os valores do pré-exercício; †= $P \leq 0.05$ diferença entre os gêneros. .....53

## LISTA DE TABELAS

Tabelas Página

1. Composição corporal e variáveis do treinamento contrarresistência (media ± EP). .....34
2. Composição corporal. .....49
3. Variáveis do treinamento contrarresistência. .....50
4. Variáveis do treinamento contrarresistência corrigida pela massa corporal magra. .....51
5. Correlação da mudança do cortisol pela testosterona. .....53

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AKT- Proteína quinase B

AMPK- Proteína quinase adenosina-monofosfato ativado

ATP- Adenosina trifosfato

BIA- Impedância bioelétrica

CK- Creatina quinase

E2- Estradiol

ERa- Receptor de estrogênio alfa

G-CSF- Fator estimulante de colónias de granulócitos

GH - Hormônio do crescimento

IGF-I - Fator de Crescimento semelhante à Insulina

IGFBP3- Fator de Crescimento semelhante à Insulina Ligado a Proteína 3

IL-1α- Interleucina 1- alfa

IL-1β- Interleucina 1- beta

IL-6 - Interleucina 6

IL-10- Interleucina 10

IP- Imediatamente após a sessão de exercício contrarresistência

NADPH- Nicotinamida adenina dinucleótido

Pré- Antes da sessão de exercício contrarresistência

rhIL-6 - Recombinante humano de interleucina 6

RM- Repetições máximas

SEC- Sessão de exercício contrarresistência

Th2- Célula *T helper 2*

TNF-α- Fator de Necrose Tumoral -alfa

+30- Trinta minutos após a sessão de exercício contrarresistência

+60- Sessenta minutos após a sessão de exercício contrarresistência

+120- Cento e vinte minutos após a sessão de exercício contrarresistência

+240- Duzentos e quarenta minutos após a sessão de exercício contrarresistência

+ 24h- Vinte e quatro horas minutos após a sessão de exercício contrarresistência

**SUMÁRIO**

1 INTRODUÇÃO ..... 14

1.1 Citocina e Exercício Contrarresistência ..... 15
1.2 Hormônios e Exercício Contrarresistência ..... 17

2 JUSTIFICATIVA ..... 19

3 OBJETIVO ..... 20

4 MATERIAIS E MÉTODOS ..... 21

4.1 Desenho do Estudo ..... 21
4.2 Seleção da Amostra e Critérios de Inclusão ..... 21
4.3 Protocolos de Avaliações ..... 22
4.3.1 Antropometria ..... 22
4.3.2 Composição corporal ..... 23
4.3.3 Familiarização e teste de repetições máximas 8-10 (8-10RM) ..... 23
4.3.4 Dieta Padrão ..... 23
4.4 Sessão de Exercício Contrarresistência ..... 24
4.5 Avaliação Laboratorial ..... 24
4.5.1 Processamento das amostras sanguíneas ..... 24
4.5.2 Avaliação hormonal ..... 25
4.5.2.1 Procedimento ..... 25
4.5.3 Avaliação citocínica ..... 26
4.5.3.1 Procedimento ..... 26
4.5.4 Avaliação de creatina quinase (CK - NAC) ..... 26
4.5.4.1 Procedimento ..... 27
4.6 Análise Estatística ..... 27

5 ARTIGOS ..... 28

5.1 Influência do Gênero nas Mudanças Citocínicas em Resposta ao Protocolo de Exercício Contrarresistência para Todo o Corpo ..... 28
5.2 Influência do Gênero nas Mudanças Hormonais em Resposta ao Protocolo de Exercício Contrarresistência para Todo o Corpo ..... 43

6 CONCLUSÕES ..... 61

7 COMENTÁRIOS ..... 62

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ..... 63

# 1 INTRODUÇÃO

As diferenças entre os gêneros nas respostas induzidas pelo exercício têm implicações no entendimento das adaptações gênero-específicas do desempenho atlético e saúde. Protocolos de exercícios contrarresistência de alta intensidade são capazes de estimular, agudamente, as atividades neuroendócrinas e imunes, que fazem parte de um sistema integrado de sinalização de inúmeras células alvo responsáveis em restabelecer a homeostase. Tais interações complexas podem ser fundamentais para o suporte e mediações fisiológicas ao treinamento de resistência (Febbraio & Pedersen, 2005; Kraemer & Ratamess, 2005; Petersen & Pedersen, 2005; Petersen & Pedersen, 2006; Pedersen et al., 2007; Fragala et al., 2011). No entanto, evidências sugerem que estes efeitos podem ser diferentes entre os gêneros (Kraemer & Ratamess, 2005; Fragala et al., 2011; Fragala et al., 2011). Por exemplo, homens e mulheres não apresentam diferença na força específica (força/área muscular), mas se diferem na utilização do substrato energético (Tarnopolsky, 2000), fadiga muscular (Hicks, et al., 2001), dano muscular (Enns & Tiidus, 2010) e repostas endócrinas e imunes durante o exercício (Kraemer & Ratamess, 2005). Mesmo quando o dano muscular é semelhante entre os gêneros, a resposta inflamatória é atenuada nas mulheres (Stupka et al., 2000). Interessantemente, em condição de isquemia, as diferenças na fadiga são eliminadas (Russ & Kent-Braun, 2003). Tal evidência sugere que fatores circulantes podem explicar as diferentes respostas fisiológicas entre os gêneros.

## 1.1 CITOCINA E EXERCÍCIO CONTRARRESISTÊNCIA

O exercício contrarresistência pode causar dano miofibrilar, especialmente após atividades físicas fadigantes e intensas, e desencadear resposta inflamatória. Uma sessão de exercícios contrarresistência é capaz de aumentar as concentrações de citocinas plasmáticas (Calle & Fernandez, 2010), que podem desempenhar um papel na remodelação dos tecidos, especialmente na reposta ao dano do tecido muscular (Pedersen & Febbraio, 2012). Interessantemente, muitos fatores são liberados do músculo independentemente da lesão muscular. Pedersen e Febbraio sugerem que algumas citocinas e outros peptídeos são produzidos e liberados pelo músculo e exercem efeito endócrino, devendo ser classificados como miocinas (Pedersen & Febbraio, 2005).

Tem-se mostrado de forma consistente que a concentração plasmática de IL-6 aumenta durante e após o exercício (Pedersen & Febbraio, 2008). Após o exercício, a concentração plasmática de IL-6 pode aumentar em até 100 vezes, mas aumentos menos drásticos (1 a 30 vezes) são mais frequentes, especialmente no exercício contrarresistência (Calle & Fernandez, 2010; Izquierdo et al., 2009; Pedersen & Febbraio, 2008). Especificamente, tem-se relatado que o tempo do pico de IL-6 pode varia entre 1 à $\geq$24 horas, no entanto outros estudos relataram que a IL-6 retornou à níveis basais em 6 horas após o exercício contrarresistência (Calle & Fernandez, 2010;. Paulsen et al., 2012). Sugere-se que a IL-6 muscular tenha função no metabolismo ao invés da inflamação devido ao aumento acentuado na produção de IL-6 (expressão de RNAm ou proteína) quando os níveis de glicogênio estão baixos (Pedersen et al., 2007), atuando como um sensor energético. Apoiando esta hipótese, Pedersen e Febbraio em revisão da literatura relataram diversos estudos que mostraram que a ingestão de glicose durante o exercício atenua o aumento plasmático de IL-6 induzido pelo exercício (Pedersen & Febbraio, 2012).

A IL-6 pode mediar alguns efeitos anti-inflamatórios e imunorreguladores do exercício. Tem sido evidenciado que o aumento de IL-6 é seguido pelo aparecimento de IL-10. (Febbraio e Pedersen, 2005; Gillum et al., 2011; Pedersen et al., 2007; Steensberg et al., 2003). A IL-10 induz efeitos anti-inflamatórios inibindo a síntese de várias citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, IL-1α, IL-1β, TNF-α, IL-8) por diferentes células, em particular os monócitos / macrófagos, e em seu recrutamento para o sitio de inflamação (Petersen e Pedersen, 2005). Além disso, a IL-6 inibe a produção de TNF-α induzido por lipopolissacarídeo em monócitos sugerindo efeito regulador do TNF- α por meio da IL-6.

Vale ressaltar que a literatura evidencia um dimorfismo sexual na resposta ao estresse. Enquanto as mulheres têm elevada mortalidade por queimaduras (de mesma área), estas apresentam baixa incidência de síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e sepse comparadas aos homens (Gillum et al., 2011). Neste contexto, o exercício tem sido considerado um modelo de estresse clínico, pois induz um padrão de resposta hormonal e imune similar aos estressores físicos clínicos tais como cirurgia, trauma, queimaduras e sepse. Esses dados permitem-nos acreditar em possíveis diferenças sexuais na resposta imune ao exercício físico.

## 1.2 HORMÔNIOS E EXERCÍCIO CONTRARRESISTÊNCIA

O exercício contrarresistência promove um poderoso estímulo para as adaptações musculares e para o aumento dos níveis de hormônios anabólicos, incluindo testosterona, hormônio de crescimento (GH), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I) que, pelo menos em parte, contribuem para mediar estas adaptações (Deschenes & Kraemer, 2002; Kraemer & Ratamess, 2005; Spiering et al., 2008; Vingren et al., 2010; Fragala et al., 2011).

Nos homens, 95% da testosterona é produzida nos testículos pelas células de Leydig (Vingren et al., 2010; Enea et al., 2011), enquanto que nas mulheres, é produzida em pouca quantidade pelos ovários e zona reticular do córtex adrenal. Nas mulheres, a produção de testosterona na zona reticular do córtex adrenal acontece, principalmente, por um "transbordamento" da produção de alguns precursores compartilhados com outros hormônios como, por exemplo, cortisol e aldosterona (Vingren et al., 2010; Enea et al., 2011). Por isso, o hormônio adrenocorticotrófico (hormônio produzido pela hipófise que estimula a liberação de cortisol pelo córtex adrenal) pode desencadear a liberação de testosterona do córtex adrenal nas mulheres (Vingren et al., 2010; Enea et al., 2011). Como o exercício contrarresistência estimula a liberação de hormônio adrenocorticotrófico, estes dados sugerem que as respostas da testosterona ao exercício contrarresistência pode estar associada com as respostas de cortisol em mulheres. No entanto, poucos estudos que relataram aumento de cortisol em resposta ao exercício contrarresistência incluíram medidas de testosterona em mulheres (Kraemer et al., 1993; Kraemer et al., 1998; Copeland et al., 2002). Além disso, nenhum estudo foi direcionado para esta finalidade.

Os glicocorticóides são liberados a partir do córtex adrenal em resposta ao estresse do exercício. Destes, o cortisol totaliza, aproximadamente, 95% de toda a atividade dos glicocorticóides. Aumentos expressivos no cortisol são observados em protocolos de exercício contrarresistência (Kraemer & Ratamess, 2005). O aumento do cortisol circulante em resposta ao estresse do exercício é conhecida por estimular a lipólise nos adipócitos, aumentar a degradação e diminuir a síntese de proteínas no músculo. Além disso, o cortisol tem efeito imunomodulador na inflamação e no desenvolvimento, tráfego e função de células do sistema imune (Fragala et al., 2011). Apesar de alguns estudos relatarem que a resposta é semelhante entre os gêneros (Kraemer & Ratamess, 2005; Szivak et al., 2012), outros relataram aumento do cortisol em homens, mas não em mulheres quando realizaram o mesmo

protocolo de treinamento contrarresistência (Hakkinen & Pakarinen, 1995; Fragala et al., 2011).

Todo tipo de exercício de intensidade e duração adequadas, aumenta a concentração de GH circulante. No entanto, o mecanismo responsável ainda não é bem esclarecido. A secreção do GH parece ser controlada por numerosos hormônios, neurotransmissores e fatores circulantes, inclusive o IGF-I (Frystyk, 2010). Porém, em contraste com a estimulação robusta do GH, a resposta aguda do IGF-I (fator de crescimento estimulado pelo GH) ao exercício é menos previsível. A quantificação do IGF-I total tem resultados inconsistentes, sendo relatado declínio, aumento ou a não alteração após o exercício físico (Alemany et al., 2008; Koistinenet al., 1996; Nindl et al., 2001). As proteínas ligantes de IGF-I (IGFBP) podem alterar as concentrações plasmáticas de IGF-I livre sem afetar o IGF-I total. Proteólise de IGFBP-3 pode afetar os níveis de IGF-I livre. Porém, não existe consistência se o exercício físico aumenta a atividade proteolítica da IGFBP-3 (Frystyk, 2010).

Alguns estudos relataram que as repostas do cortisol, GH e/ou testosterona são semelhantes entre homens e mulheres (Kraemer et al., 1993; Kraemer et al., 1995; Kraemer et al., 1998; Marx et al., 2001; Nindl et al., 2001; Kraemer & Ratamess, 2005; Szivak et al., 2012), enquanto que outros estudos relataram aumento da testosterona e/ou cortisol apenas em homens (Kraemer, et al., 1991; Kraemer et al., 1993; Hakkinen & Pakarinen, 1995; Kraemer et al., 1995; Kraemer et al., 1998; Hakkinen et al. 2000; Linnamo et al., 2005; Vingren et al., 2009; Fragala et al., 2011; Nakamura et al., 2011). Estudos sugerem que as respostas dos hormônios anabólicos para os exercícios contrarresistência podem ser influenciadas por vários fatores, como idade, distúrbios da menstruação, fases do ciclo menstrual, protocolos de exercício e suplementação nutricional (Hakkinen & Pakarinen, 1995; Kraemer et al., 1995; Kraemer et al., 1998; Sallinen et al., 2007; Nakamura et al., 2011). Assim, verifica-se que os efeitos do gênero nas respostas hormonais ao exercício contrarresistência em seres humanos não são claros, devido à falta de investigações bem controladas. Apesar de muitos exercícios serem indicados para as mulheres, eles podem não cumprir as suas respostas específicas, porque as recomendações são baseadas principalmente em estudos com homens.

## 2 JUSTIFICATIVA

Os hormônios interagem com inúmeras células e tecidos (células imunológicas, neurônios) que afetam diretamente a adaptação musculoesquelética ao estresse por conta do exercício de sobrecarga (processo infamatório durante o reparo). As interações diretas na circulação com células imunes e liberações de citocinas poderia ser um alvo primário de certos hormônios. Assim, novas compreensões que ocorrem nos ajustes fisiológicos podem ser obtidas pela elucidação adicional de tais relações e mudanças temporais nas citocinas e hormônios durante um programa de exercícios contrarresistência. Adicionalmente, até que ponto existe interação entre as respostas hormonais e de citocinas frente ao exercício precisa ser elucidado. Contudo, as respostas dos hormônios andrógenos são diferentes entre os gêneros, acreditando-se que homens e mulheres poderiam apresentar respostas diferentes na produção de citocinas, quando submetidas ao exercício contrarresistência.

## 3 OBJETIVO

Verificar a influência do gênero sobre as mudanças hormonais e citocínicas agudas em resposta ao exercício contrarresistência para todo o corpo.

# 4 MATERIAIS E MÉTODOS

## 4.1 DESENHO DO ESTUDO

O estudo agudo foi realizado para comparar as respostas hormonais e de citocinas, imediatas e tardias, em dois grupos (8 homens e 8 mulheres), submetidos a uma sessão de exercício contrarresistência para todo o corpo (3 séries de 8-10 repetições máximas, em 10 exercícios). Antes de iniciar a sessão de exercício contrarresistência (SEC), foram realizadas três sessões de exercício contrarresistência em dias não consecutivos para adaptação ao protocolo. Durante as sessões determinou-se a carga utilizada nos exercícios. Os indivíduos foram orientados a não realizarem exercícios físicos e não ingerirem álcool ou qualquer estimulante 72 horas antes da SEC. Uma dieta padronizada (60% carboidratos, 23% proteína e 17% lipídio) foi elaborada e realizada no dia anterior e no dia da SEC com a finalidade de evitar a influência da dieta sobre os resultados.

No dia da SEC, os indivíduos chegaram no laboratório às 6 horas da manhã e realizaram o exame de composição corporal (BIA), após uma noite de jejum. Depois, um café da manhã padronizado (homens 630 kcal e mulheres 450 kcal, sendo 10% de proteína, 75% carboidratos e 15% de gordura) foi fornecido. A SEC foi iniciada uma hora após a alimentação. As amostras de sangue foram coletadas nos momentos pré, imediatamente pós (IP), 30 minutos (+30), 60 minutos (+60), 120 minutos (+120), 240 minutos (+240) e 24 horas (+24 hs) após o protocolo (Figura 1) e centrifugadas e armazenadas para avaliação posterior.

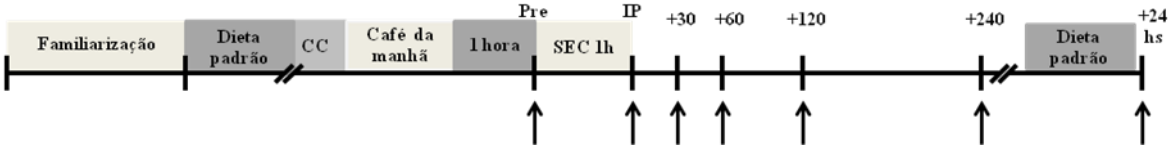


Figura 1. Esquema experimental. SEC– Sessão de exercício contrarresistência com duração de uma hora; Pré – Antes do SEC; IP - Imediatamente após, +30, +60, +120, +240, +24hs tempos de coletas pós-exercício, ↑ Coleta sanguínea; CC – composição corporal.

## 4.2 SELEÇÃO DA AMOSTRA E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Inicialmente, foi realizada a triagem para verificação dos critérios de inclusão do estudo. Preliminarmente, todos os participantes do estudo realizaram a anamnese para

obtenção dos seguintes dados: idade, situação laboral, indicadores de saúde e relatos de doenças atuais e pregressas, atividade física e hábitos alimentares.

Foram incluídos homens e mulheres saudáveis, com idade entre 20-30 anos, não usuários de esteróides anabolizantes ou suplementos nutricionais, não etilistas, não tabagistas ou que faziam uso de estimulantes ou medicamentos. Também, aqueles que apresentavam mais do que um ano de experiência em exercício contrarresistência e frequência mínima de dois dias por semana, índice de massa corporal dentro dos limites de eutrofia e percentual de gordura dentro do recomendado. Todas as mulheres avaliadas faziam o uso de anticoncepcional oral monofásico, os quais as formulações combinavam dois hormônios, estrogênio e progesterona. Todas as mulheres realizaram a SEC entre décimo nono e o vigésimo terceiro dia após o primeiro dia de menstruação. Dos indivíduos selecionados, quatro (2 homens e 2 mulheres) participavam de algum tipo de exercício aeróbio (corrida de rua ou corrida em esteira 2-3x/semana).

Os indivíduos selecionados foram informados quanto aos objetivos e procedimentos a que seriam submetidos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, exigência da resolução nº 196/outubro/1996 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Triangulo Mineiro sob o número 1644.

## 4.3 PROTOCOLOS DE AVALIAÇÕES

### 4.3.1 Antropometria

Para mensuração da massa corporal foi utilizada balança digital antropométrica tipo plataforma (LIDER®, Brasil), com capacidade até 150 kg e com precisão de 0,1kg. A avaliação foi realizada com o indivíduo descalço e o mínimo de roupa possível. A estatura foi determinada em estadiômentro acoplado a balança, com precisão de 0,1cm. Após a avaliação dos dois componentes antropométricos, foi calculado o índice de massa corporal (IMC=massa corporal/estatura$^2$).

### 4.3.2 Composição corporal

A impedância bioelétrica (BIA) foi utilizada para estimar a composição corporal (modelo 450, Biodynamics, EUA). Este método consiste de uma corrente elétrica (50 kHz) de baixo nível (500 μA a 800 μA) que percorre o corpo do indivíduo. A água e os eletrólitos corporais são excelentes condutores de corrente elétrica, os tecidos magros são ricos em água e o tecido gordo é pobre em água, portanto, a resistência ao fluxo da corrente é maior em indivíduos com grande quantidade de gordura corporal. Com quatro eletrodos colocados à mão, punho, pé e tornozelo, uma corrente elétrica de 500 a 800 μA é aplicada aos eletrodos distais na mão e no pé e a queda de voltagem é detectada pelos eletrodos proximais no punho e tornozelo. Assim, a partir da resistência em ohm obtida pela BIA a massa magra (kg) foi estimada pela equação proposta por Lukaski et al. (1986) e a gordura corporal relativa (%) foi calculada. Todos os indivíduos foram instruídos a não realizarem exercícios extenuantes antes da avaliação, não consumirem álcool ou cafeína por no mínimo 24 horas antes da avaliação, jejuar antes da avaliação, beber 2 L de água no dia anterior e esvaziar a sua bexiga urinária imediatamente antes da avaliação, a fim de reduzir os fatores que pudessem influenciar os resultados

### 4.3.3 Familiarização e teste de repetições máximas 8-10 (8-10RM)

Anteriormente à realização do teste, todos os indivíduos foram orientados a abster-se de exercício por 48 horas. Todos participaram de três sessões de exercício: uma familiarização e duas sessões de teste e re-teste (8-10 RM), três minutos após um aquecimento padrão de cinco minutos. Os indivíduos realizaram um conjunto de 8-10 repetições (todos os exercícios) auto-selecionando a carga 8-10RM. Em caso de sub ou superestimação, descansaram 3 a 5 minutos antes da próxima tentativa com uma nova carga para 8-10RM. Em média, este processo foi repetido 3 a 5 vezes, até obtenção 8-10RM real de cada indivíduo.

### 4.3.4 Dieta Padrão

Todos os participantes preencheram recordatório alimentar de 24 horas para identificação de quais tipos de alimentos eram mais consumidos. A partir dos dados de idade, massa corporal, altura e nível de atividade física elaborou-se uma dieta padrão individualizada contendo ~30 kcal / kg e 60% de carboidratos, 23% de proteína e 17% de gordura (FAO /

WHO / UNU 1985). Os indivíduos foram orientados a realizarem a dieta no dia anterior e no dia SEC. No dia da SEC, um café da manhã padronizado contendo 630 kcal e 450 kcal para homens e mulheres, respectivamente, (10% de proteína, 75% carboidratos e 15% de gordura) foi consumido no laboratório. Como todos os vonluntários eram ativos, o nivel de atividade física moderado foi considerado para a elebaração da dieta. Estes dados foram calculados por meio do programa de Nutrição "*NutWin*" contendo a composição centesimal dos alimentos.

## 4.4 SESSÃO DE EXERCÍCIO CONTRARRESISTÊNCIA

A SEC teve duração aproximada de uma hora e constituiu-se de dez exercícios contrarresistência, sendo quatro para membros inferiores (agachamento, mesa flexora, cadeira extensora e panturrilha em pé), dois para posterior de tronco (remada baixa e puxador frente), dois para parte anterior de tronco (supino reto, peck deck) e dois para membros superiores (rosca direta e polia tríceps). A sequência dos exercícios foi: agachamento, mesa flexora, cadeira extensora, remada baixa, puxador frente, supino reto, peck deck, rosca bíceps, polia tríceps e panturrilha em pé. Em todos os exercícios foram realizados três séries de 8 a 10 repetições máximas com intervalo de 90 a 120 segundos de descanso entre séries e exercícios. Todos os indivíduos realizaram cinco minutos de aquecimento aeróbio (corrida leve 7,5km/h) antes da sessão.

Os indivíduos foram orientados a controlar a respiração e a contração muscular. Para a respiração, realizaram a expiração durante a ação concêntrica e inspiração na ação excêntrica do exercício, com o intuito de evitar apnéia. Para a contração muscular, as ações excêntricas e concêntricas foram realizadas em 1 segundo.

## 4.5 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

### 4.5.1 Processamento das Amostras Sanguíneas

As amostras sanguíneas foram colhidas por meio de punção venosa em sistema fechado a vácuo (Vacutainer®, Inglaterra), obtendo-se 12 ml de sangue em cada coleta, diretamente em tubo seco com gel separador de soro, dividido em duas amostras. Ao final de cada coleta, a amostra permaneceu em temperatura ambiente por 30 minutos, para retração do coagulo, e logo após foram centrifugadas por 15 minutos à 3.000 rpm ( Sigma

laborzentrifugen mod.6-15, Alemanha). O soro foi separado em alíquotas de 500 µL e armazenado à - 20°C para análises futuras.

### 4.5.2 Avaliação hormonal

Os hormônios TT, GH e Cortisol foram quantificados pelo método de ensaio inumo-enzimático (ELISA). Foram utilizados os kits comerciais DRG Diagnostic (Alemanha) para a quantificação dos hormônios. Todas as análises seguiram exatamente as orientações do fabricante.

#### *4.5.2.1 Procedimento*

Todos os reagentes e amostras foram levados à temperatura ambiente antes do uso.

1. Foram colocados os números necessários de micro poços suporte.
2. Adicionou-se controle, padrão e amostras com ponteiras novas descartáveis nos poços apropriados.
3. Foi adicionada enzima conjugada em cada poço.
4. Agitou vigorosamente.
5. Incubou-se em temperatura ambiente pelo tempo determinado em cada kit (sem cobrir a placa).
6. Desprezou-se o conteúdo das cavidades. Os poços foram enxaguados três vezes com solução de lavagem (400 uL por poço). Inverteu-se a placa e foi batida em papel absorvente para remover gotas residuais.
7. Foi adicionada a solução substrato em cada poço.
8. Incubou-se em temperatura ambiente pelo tempo determinado em cada kit (sem cobrir a placa).
9. Parou a reação enzimática pela adição de solução de parada em cada poço.
10. Foi realizada a leitura da densidade óptica a 450 nm com um leitor de micro placas 10 minutos após a adição da solução de parada.

### 4.5.3 Avaliação citocínica

As citocinas TNF-α, IL-6 e IL-10 foram quantificadas pelo método de ensaio inumo-enzimático (ELISA), a partir de kits comerciais R&D Systems de alta sensibilidade (EUA). Todas as análises seguiram exatamente as orientações do fabricante.

#### *4.5.3.1 Procedimento*

Todos os reagentes e amostras foram levados à temperatura ambiente antes do uso.

1. Foram preparados todos os reagentes e padrões de trabalho como indicado.
2. Retirou-se o excesso de tiras da moldura de microplacas.
3. Adicionou-se o diluente de ensaio específico de cada kit em cada poço.
4. Adicionou-se o padrão ou amostra em cada poço. A placa foi coberta com a fita adesiva fornecida. Incubou-se em temperatura ambiente, pelo tempo determinado em cada kit, em um agitador horizontal orbital de microplacas fixado em 500 ± 50 rpm.
5. Aspirou-se o liquido e foram realizadas seis lavagens por meio de lavadora automática de microplacas.
6. Adicionou-se conjugado específico do kit em cada poço. Foram cobertos com a fita adesiva. Incubou-se em temperatura ambiente no agitador pelo tempo determinado em cada kit.
7. Repetiu-se a lavagem como no passo 5.
8. Adicionou-se solução de substrato em cada poço. Foram cobertos com a fita adesiva. Incubou-se, pelo tempo determinado em cada kit, em temperatura ambiente.
9. Foi adicionado solução de amplificação em cada poço. Cobriram-se os poços com uma fita adesiva novamente. Incubou-se, pelo tempo específico de cada kit, em temperatura ambiente na bancada.
10. Adicionou-se a solução de parada em cada poço.
11. Determinou-se a densidade óptica de cada poço, usando um leitor de microplacas fixado para 490 nm com correção 690 nm de comprimento de onda.

### 4.5.4 Avaliação de creatina quinase (CK - NAC)

A creatina quinase (CK) catalisa a fosforilação do ADP pelo fosfato de creatina, obtendo-se creatina e ATP. A concentração catalítica é determinada empregando-se as

reações acopladas da hexoquinase (HK) e glicose-6-fosfato desidrogenase (G6P-DH) a partir da velocidade de formação do NADPH, medido a 340 nm. Todas as análises seguiram exatamente as orientações do fabricante.

#### *4.5.4.1 Procedimento*

1. Pré-aqueceu-se o reagente de trabalho durante três minutos a 37 ºC.
2. Foi pipetado em um tubo de ensaio 1,0 mL de reagente de trabalho e 40 µL de amostra.
3. Foram homogeneizadas e inseridas na porta-cubetas termostatizadas a 37 ºC.

Acionou-se o cronômetro.

4. Aos 2 minutos, anotou-se a absorbância inicial e foram efetuadas novas leituras após 1, 2 e 3 minutos (A0, A1, A2 e A3, respectivamente). E posteriormente calcularam-se as concentrações.

Todas as avaliações das concentrações séricas seguiram as orientações dos fabricantes.

## 4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o Software Statistica (versão 8.0). Os dados foram analisados a partir da ANOVA de medidas reptidas (gênero pelo tempo - pré, IP, +30, +60, +120, +240, 24 h). Quando apropriado, o *post hoc* de *Fisher* foi realizado para determinar as diferenças. Teste de esfericidade de Mauchly foi usado para avaliar a homogeneidade da análise de variância de medidas repetidas. Quando significante, uma correção de Greenhouse-Geisser foi utilizada. Para definir as diferenças entre os gêneros na composição corporal, carga, repetições e volume na série de exercícios contrarresistência foi realizado o teste não pareado t-Student. A correlação de *Pearson* foi utilizada para identificar associação entre o delta de mudança de cortisol e testosterona. O poder estatístico calculado para este estudo foi > 0,80. Os dados foram apresentados em média ± erro padrão com nível de significância $p<0,05$.

# 5 ARTIGOS

## 5.1 INFLUÊNCIA DO GÊNERO NAS MUDANÇAS CITOCÍNICAS EM RESPOSTA AO PROTOCOLO DE EXERCÍCIO CONTRARRESISTÊNCIA PARA TODO O CORPO

RESUMO

Este estudo avaliou a influência do gênero sobre as mudanças agudas de citocinas em resposta ao protocolo de exercícios contrarresistência para todo o corpo. Dezesseis indivíduos saudáveis (8 homens e 8 mulheres com idade 27,1±1,2 e 24,5±0,8 respectivamente), ativos e recreacionalmente treinados em exercício contrarresistência, foram submetidos ao protocolo de exercício contrarresistência (3 x 8-10 RM), composto por 10 exercícios com intervalos de descansos de 90-120 segundos entre as séries. As concentrações séricas de CK, IL-6, IL-10 e TNF foram avaliadas nos momentos pré (M0), 60 minutos (M60), 240 minutos (M240) e 24 horas (M24h) pós-protocolo. Tanto os homens, quanto as mulheres tiveram aumento semelhante na atividade CK ($p < 0,05$) 24 horas pós-exercício. Efeitos significantes da interação do sexo pelo tempo foram observados para IL-6, IL-10 e TNF-α. Nos homens, foram observados aumentos, referente aos valores basais (M0) para IL-6 e IL-10 no M60, enquanto TNF-α diminuiu no mesmo ponto de tempo. Nas mulheres, o aumento de IL-6, em relação ao pré, foi observado apenas no M240, enquanto que o TNF-α diminuiu no M24h. Portanto, o protocolo de exercício contrarresistência para corpo todo promove, agudamente, aumento na IL-6 e IL-10 e diminuição no TNF- α. Porém, existe diferença sexual marcante no padrão temporal e magnitude de resposta, com mesmo grau de lesão muscular (CK).

Palavras-chaves: IL-6, TNF-α, IL-10, musculação.

ABSTRACT

This study evaluated the influence of sex on cytokines changes in response to a single bout total body resistance exercise protocol. Sixteen healthy volunteers (8 men and 8 women, age 27,1±1,2 and 24,5±0,8 respectively), active and recreationally trained in resistance exercise were subjected to a single bout resistance exercise protocol (3 x 8-10 RM) composed of 10 exercises with rests periods of 90-120 seconds between sets. Serum CK, IL-6, IL-10 and TNF were assessed at pre (M0), 60min (M60), 240min (M240) and 24 hours (M24h) post-protocol. Both men and women had a similar increase in CK ($p<0,05$) activity in response to exercise 24-h postexercise. Significant effects of interaction of sex by time were observed for IL-6, IL-

10 and TNF-α. In the men, an increase from baseline (M0) was noted at M60 for IL-6 and IL-10, while TNF- α decrease at M60. In women, an increase from baseline was noted at M240 only for IL-6 while TNF- α decrease at M24h. Acute total body resistance exercise protocol provides increase in anti-inflammatory IL-6 and IL-10 and decrease in pro-inflammatory cytokine TNF-α. However, marked sex differences exist in temporal pattern and magnitude of response.

**Key Words**: IL-6, TNF-α, IL-10, strength exercise

## INTRODUÇÃO

Homens e mulheres apresentam diferenças na regulação e utilização do substrato energético (Tarnopolsky, 2000), fadiga muscular (Hicks et al., 2001), respostas endócrinas (Fragala et al., 2011; Kraemer & Ratamess, 2005) e inflamatórias ao exercício (Fragala et al., 2011; Gillum et al., 2011; Stupka et al., 2000). Muitas dessas diferenças têm sido atribuídas a um papel protetor do estrogênio (Fragala et al., 2011; Gillum et al., 2011). Interessantemente, as diferenças sexuais na fadiga são eliminadas em condições de isquemia (Russ & Kent-Braun, 2003). Tais evidências sugerem a participação de fatores circulantes para explicar essas diferenças. Portanto, as diferenças sexuais nas respostas ao exercício agudo, podem ter implicações para a compreensão das adaptações gênero-específicas ao exercício, tanto para saúde, como para o desempenho atlético.

Protocolos de exercícios contrarresistência de alta intensidade fornecem diferentes respostas neuroendócrinas e imunes agudas que são parte de um sistema integrado de sinalização para inúmeras células-alvo destinadas a restaurar a homeostase. Tais respostas podem ser decisivas para o suporte e mediações das adaptações fisiológicas ao treinamento contrarresistência (Febbraio & Pedersen, 2005; Fragala et al., 2011;. Freidenreich & Volek, 2012; Kraemer & Ratamess, 2005; Pedersen et al., 2007;. Petersen & Pedersen, 2005, 2006 ). Uma sessão de exercício intenso aumenta as concentrações de citocinas plasmáticas (Calle & Fernandez, 2010; Pedersen & Febbraio, 2008), que desempenham funções no metabolismo (Pedersen & Febbraio, 2008, 2012) e na remodelação do tecido, especialmente em resposta ao dano muscular (Pedersen & Febbraio, 2012). Embora os efeitos agudos do exercício de resistência (*endurance*) sobre as respostas de citocinas sejam bem estudadas (Gillum et al.,

2011; Gleeson et al., 2011), muito pouco se sabe sobre as respostas agudas de citocinas induzidas por uma sessão de exercícios contrarresistência (Walsh et al., 2011).

Estudos prévios têm mostrado ampla variação nas respostas agudas de citocina de tal modo que falharam em demonstrar consistência no padrão temporal, na magnitude da resposta e/ou na mudança significativa de citocinas circulantes após uma sessão de exercício contrarresistência em homens e mulheres. Em geral, após o exercício contrarresistência, o tempo pico pode vária entre ~1h->24h e os valores encontrados entre 1-5 vezes (Calle & Fernandez, 2010; Paulsen et al., 2012). Contudo, os estudos diferem em protocolos de exercício utilizados, nível de aptidão física, ingestão nutricional e gêneros, podendo tais diferenças serem, pelo menos em parte, responsáveis por esta ampla variação de respostas (Calle & Fernandez, 2010; Fragala et al., 2011; Pedersen & Febbraio, 2012). Deste modo, verifica-se que os efeitos do gênero sobre as respostas de citocinas ao exercício contrarresistência não são claros, devido à falta de investigações bem controladas entre os gêneros. Novas perspectivas sobre os ajustes fisiológicos que ocorrem com o exercício podem ser obtidas pela elucidação das relações entre os gênero e mudanças temporais de citocinas durante um protocolo de exercício contrarresistência. Portanto, o presente estudo foi desenvolvido com o propósito de esclarecer a influência do gênero sobre as mudanças agudas de citocinas em resposta ao protocolo de exercícios contrarresistência para o corpo todo.

## MÉTODOS

### *Indivíduos e critérios de inclusão*

Foram incluídos dezesseis indivíduos, 8 homens (27,1 ± 1,2 anos, 175,5 ± 1,2 cm; 77,7 ± 2,2 kg) e 8 mulheres (24,6 ± 0,9 anos; 1.58.7 ± 2,3 cm; 57,2 ± 2,4 kg;) saudáveis, com idade entre 20-30 anos, não usuários de esteróides anabolizantes ou suplementos nutricionais, não etilistas, não tabagistas ou que faziam uso de estimulantes ou medicamentos. Também, aqueles que apresentavam mais do que um ano de experiência em exercício contrarresistência e frequência mínima de dois dias por semana, índice de massa corporal dentro dos limites de eutrofia e percentual de gordura dentro do recomendado. Todas as mulheres avaliadas faziam o uso de anticoncepcional oral monofásico, os quais as formulações combinavam dois hormônios, estrogênio e progesterona.

A participação foi voluntária e os indivíduos foram informados, antes da obtenção do consentimento por escrito, do direito de parar a participação a qualquer momento e sobre os

possíveis riscos e desconfortos envolvidos. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética local, e estava em conformidade com a Declaração de Helsinki.

*Desenho experimental*

Antes do início da sessão de exercícios contrarresistência, os participantes foram submetidos a um período de aprendizagem de 3 sessões (familiarização e teste) para adaptar-se ao protocolo (RM faixa de 8-10). Todos os indivíduos foram orientados a realizarem a dieta padrão (eleborada por uma nutricionista) um dia antes e no dia da sessão de exercícios contrarresistência. No dia da sessão de exercícios, os indivíduos chegaram ao laboratório as 6:00 horas para análise de composição corporal após uma noite de sono e jejum de 8-10h. Em seguida, uma refeição padrão (café da manhã) foi fornecida no laboratório. A sessão de exercícios contrarresistência foi iniciada uma hora após a refeição padrão. Amostras de sangue foram coletadas antes, 60 minutos (+60min), 240 minutos (+240min) e 24 horas (+24h) pós-protocolo (Figura 2). Entre o final do exercício e até o momento +240min, os indivíduos permaneceram sentados no laboratório. Entre os momento +240min e +24h os indivíduos retomaram suas rotinas sem qualquer tipo de exercício / esportes e foram orientados a permanecer com a dieta padrão.

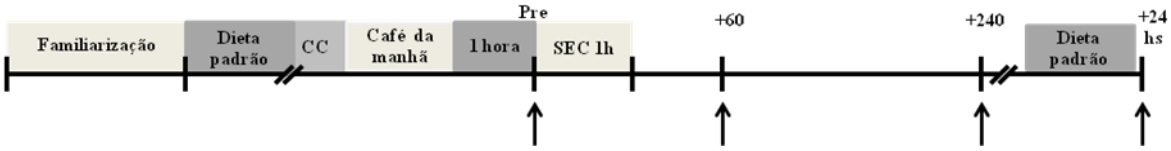


Figura 2. Esquema experimental. SEC– Sessão de exercício contrarresistência com duração de uma hora; Pré – Antes do SEC, +60, +240, +24hs tempos de coletas pós-exercício, ↑ Coleta sanguínea; CC – composição corporal.

*Familiarização e teste de repetições máximas 8-10 (8-10 RM)*

Antes da realização do teste, todos os indivíduos foram orientados a abster-se de exercício por 48 horas. Todos participaram de três sessões de exercício: uma para a familiarização e duas para o testes e re-teste. Três minutos depois de um aquecimento padrão composto por cinco minutos, os indivíduos realizaram uma tentativa de 8-10 repetições (todos os exercícios) auto-selecionando a carga de 8-10 repetições máximas (RM). Em caso de sub ou superestimação, os indivíduos descansaram 3 a 5 minutos antes da próxima tentativa com uma nova carga para 8-10RM. Em média, este processo foi repetido 3 a 5 vezes, até obtenção 8-10RM real de cada indivíduo.

*Dieta padrão*

A dieta padrão foi elaborada por um profissional qualificado (nutricionista) e entregue a todos os indivíduos contendo: ~30 kcal / kg e 60% de carboidratos, 23% proteína e 17% de gordura (FAO / WHO / UNU 1985). Uma hora antes da sessão de exercícios contrarresistência uma refeição (café da manhã) foi fornecida a todos os indivíduos contendo: ~8 kcal / kg e 60% de carboidratos, 23% de proteína e 17% de gordura.

*Antropometria*

A massa corporal e a estatura foram obtidas utilizando balança de plataforma com estadiômetro acoplado (LIDER, Brasil). A análise de bioimpedância elétrica (BIA) foi utilizada para medir a composição corporal (modelo 450, Biodynamics, EUA). Antes do teste, todos os indivíduos foram instruídos a não fazer exercícios, não ingerir álcool e cafeína 24 horas antes do teste, beber 2 litros de água e jejuar pelo menos 8-10 horas antes do teste e esvaziar a bexiga urinária para reduzir os fatores que pudessem influenciar os resultados. A massa magra foi estimada pela fórmula proposta por Lukaski et al.(1986), e, posteriormente, foi calculado o percentual de gordura (%).

*Sessão de exercício para todo o corpo*

Anteriormente à sessão, todos os indivíduos foram orientados a abster-se do exercício por 72 horas. O número de repetições e a carga do treinamento foram supervisionados em todos os exercícios por um profissional qualificado. O protocolo consistiu de exercícios dinâmicos para os membros inferiores e superiores, com um tempo total de ~60 minutos. A região corporal e exercícios que compuseram o protocolo foram as seguintes: coxas (agachamento hack, extensora e flexora), costas (remada sentada e puxador frente), peito (supino e pec deck), bíceps (rosca bíceps), tríceps (polia tríceps) e panturrilha (panturrilha em pé). A zona de treinamento consistiu de 3 séries de 8 a 10 RM. Um intervalo de descanso de 90-120 segundos foi estabelecido entre as séries e exercícios. Durante a sessão de exercício, os participantes foram orientados a realizar um segundo para ações excêntricas e um segundo para ações concêntricas.

Como homens apresentam maior massa muscular que mulheres, o volume e carga do protocolo de treinamento contrarresistência foram corrigidos pela massa corporal magra (Tabela 1).

*Amostras de sangue*

As amostras de sangue foram coletadas da veia antecubital (Vacutainer, Inglaterra). Após a retração do coagulo, o sangue foi centrifugado (1500g por 15 minutos) e o soro separado em alíquotas e armazenado a -20ºC para análises posteriores. As citocinas (IL-6, IL-10 e TNF-α) foram analisadas por meio de imunoensaio enzimático (ELISA) (R&D Systems, EUA de alta sensibilidade) nos momentos pré, +60, +240 e +24hs. A atividade da creatina quinase foi analisada por espectrofotômetria (Gold Analisa Diagnóstica, Brasil) nos momentos pré e +24hs. Todos os ensaios foram realizados seguindo as orientações dos fabricantes.

*Análise estatística*

Para testar a efeito e a interação entre o gênero (masculino e feminino) e o tempo (pré, 60 min, 240 min, 24 h) sobre os indicadores da lesão muscular e citocinas foi empregado ANOVA (2 x 4) para medidas repetidas. Quando apropriado, o *post hoc* de *Fisher* foi realizado para determinar as diferenças. Teste de esfericidade de *Mauchly* foi usado para avaliar a homogeneidade da variância no design das medidas repetidas. Quando significantes, uma correção *Greenhouse Geisser* foi utilizada. Para definir as diferenças entre os gêneros na composição corporal, carga, repetições e volume na série de exercícios contrarresistência foi realizado o teste não pareado t-Student. O poder estatístico da interação para este estudo variou de 0,70 a 0,99. Os dados são apresentados como média ± EP com o nível de significância de $P \leq 0,05$.

RESULTADOS

Diferenças significantes entre os gêneros foram observadas nas variáveis antropométricas. Para as caracterísiticas do treinamento, ambos os gêneros realizaram o protocolo de exercício com o mesmo número de repetições máximas. Os homens perfizeram o treinamento com maior quantidade de carga e volume em termos absolutos. No entanto, a carga total e volume de treinamento corrigidos pela a massa magra não mostrou diferença entre os gêneros (Tabela 1).

**Tabela 1.** Composição corporal e variáveis do treinamento contrarresistência (media ± EP).

| Características dos Indivíduos | **Homens (n=8)** | **Mulheres (n=8)** |
|---|---|---|
| Idade (anos) | 27.1±1.2 | 24.5±0.8 |
| Massa comporal (kg) | 77.7±2.2 | 57.2±2.4* |
| Altura (cm) | 175.5±1.2 | 158.8±2.3* |
| Percentual de gordura corporal (%) | 11.3±0.6 | 24.8±1.8* |
| Massa magra (kg) | 68.8±1.7 | 42.9±1.7* |
| Carga total (kg) | 768.5±24.2 | 449.2±29.7* |
| Carga total corrigida pela massa magra (carga total. massa magra$^{-1}$) | 11.2±0.5 | 10.5±0.6 |
| Numero total de repetições | 290.5±4.1 | 299.9±1.9 |
| Volume Total (repetição.serie.carga) | 22,492.4±862.0 | 13,666.8±945.4* |
| Volume corrigido pela massa magra (volume total.massa magra$^{-1}$) | 329.1±17.5 | 319.4±20.4 |

* = P ≤ 0.05 Diferença para os homens

A resposta da creatina quinase mostrou um efeito significante do tempo (p = 0,027). Tanto os homens quanto as mulheres tiveram um aumento significante na atividade da CK 24 horas após exercício, sem diferenças entre os gêneros (Figura 3).

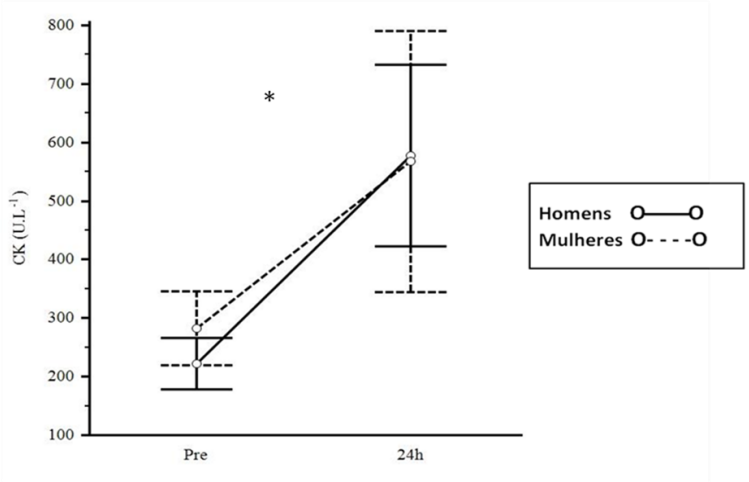


Figura 3. Média (± EP) dos valores séricos de CK (U.L$^{-1}$) em resposta a uma sessão aguda de exercício contrarresistência em homens e mulheres. * = P ≤ 0,05 diferença para os valores do pré-exercício.

Efeitos significantes de tempo (p <0,001) e da interação do tempo pelo gênero (p = 0,002), foram observados para IL-6. Nos homens, foi observado um aumento da IL-6, em relação ao basal (pré), no momento +60min, retornando aos níveis pré no +240min e +24h pós-exercício. Nas mulheres, o aumento foi observado no +240min, retornando aos níveis basais no +24h pós-exercício. A média dos valores pico de 4,4 ± 0,6 pg.mL$^{-1}$ para homens e de 3,4 ± 0,6 pg.mL$^{-1}$ para mulheres foram observados no presente estudo (Figura 4).

Figura 4. Média (± EP) dos valores séricos de IL-6 (pg.mL$^{-1}$) em resposta a uma sessão aguda de exercício contrarresistência em homens e mulheres.* = P ≤ 0,05 diferença para os valores do pré-exercício.

Os resultados do estudo mostram efeito significante da interação do tempo pelo gênero (p = 0,045) para IL-10. Nos homens, houve um aumento de IL-10, em relação ao basal, no momento +60min, retornando aos níveis pré no +240min e +24h pós-exercício. Foi obeservado a média do valore pico de 4,1 ± 1,8 pg.mL$^{-1}$. Nenhuma mudança significante foi observada nas mulheres (Figura 5).

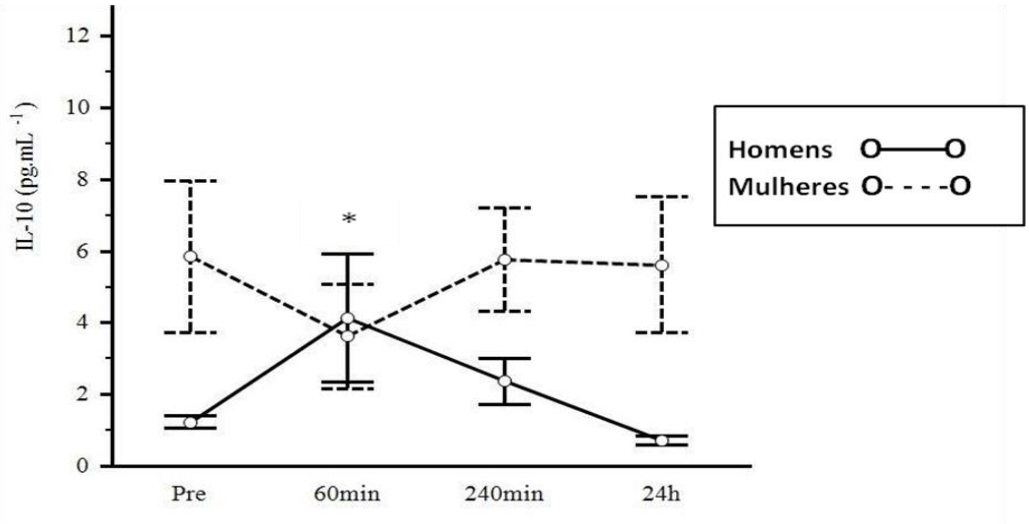


Figura 5. Média (± EP) dos valores séricos de CK (pg.mL$^{-1}$) em resposta a uma sessão aguda de exercício contrarresistência em homens e mulheres. * = P ≤ 0,05 diferença para os valores do pré-exercício.

Houve efeito da interação do tempo pelo gênero (p = 0,049) para TNF-α. Nos homens, houve uma queda, em relação ao valor pré, no momento +60min, retornando aos níveis basais

no +240min e +24h pós-exercício. Nas mulheres, a diminuição foi observado no +24h pós-exercício. Os menores valores médios de TNF-α observados foram 2,1 ± 0,4 pg.mL$^{-1}$ no grupo do sexo masculino e de 1,2 ± 0,2 pg.mL$^{-1}$ no grupo do sexo feminino. (Figura 6).

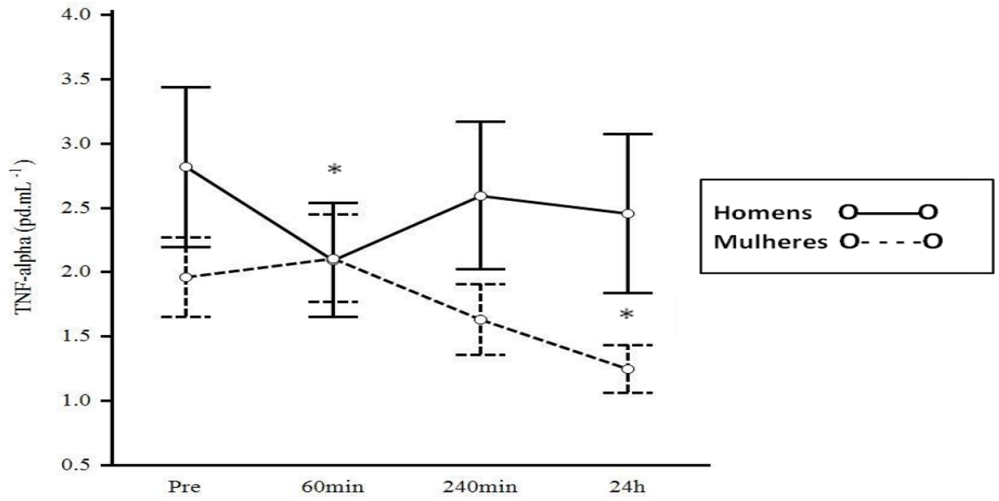


Figura 6. Média (± EP) dos valores séricos de TNF-α (pg.mL$^{-1}$) em resposta a uma sessão aguda de exercício contrarresistência em homens e mulheres.* = P ≤ 0,05 diferença para os valores do pré-exercício.

## DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos agudos do protocolo de exercícios contrarresistência para o corpo todo sobre as respostas de citocinas em homens e mulheres treinados. Agudamente, o protocolo de exercícios contrarresistência promoveu dano muscular, aumento de IL-6 e IL-10 (nos homens) e redução de TNF-α. No entanto, homens e mulheres treinados têm diferenças marcantes no padrão temporal e magnitude das mudanças de citocinas em resposta ao exercício. As mulheres apresentaram mudanças tardias de citocinas quando comparadas aos homens.

Os valores de IL-6 observados na presente investigação mostraram aumentos significantes, comparados ao basal (pré), no momento +60min (~ 3 vezes) nos homens, enquanto que, nas mulheres o aumento foi no +240min (~ 2 vezes) (Figura 4). Tem-se mostrado de forma consistente que a concentração de IL-6 aumenta durante o exercício (Pedersen & Febbraio, 2008). Embora a concentração de IL-6 possa aumentar em até 100 vezes, aumentos menos drásticos são mais frequentes, especialmente no exercício contrarresistência (Calle & Fernandez, 2010; Izquierdo et al., 2009; Pedersen & Febbraio,

2008). Nieman et al. relataram aumento de IL-6 em homens nos momentos imediatamente e 60 minutos após exercício, com valores semelhantes aos nossos, embora a intensidade relativa do exercício usada no estudo de Nieman et al. foi menor do que a do presente estudo (Nieman et al., 2004). Outros estudos reportaram valores de IL-6 variando 2-7,5 $pg.mL^{-1}$ (1-4 vezes) nos momento imediatamente e 45-90 minutos após o exercício em homens. No entanto, os protocolos de exercício contrarresintência e o nível de treinamento dos indivíduos eram diferentes do presente estudo (Izquierdo et al., 2009; Phillips et al., 2010). Em mulheres, um estudo não encontrou mudança de IL-6 em 3 horas, 24 horas ou 48 horas após a sessão de exercício, mas houve aumento na expressão do mRNA de IL-6 pós-exercício (Buford et al., 2009). Pouco estudo tem sido direcionado para este propósito em mulheres (Calle & Fernandez, 2010; Paulsen et al., 2012) o que torna difícil a comparação de valores e tempo de pico. Além disso, como a resposta aguda após o exercício contrarresistência se difere da resposta do treinamento crônico (longo prazo), nenhum estudo tem direcionado este propósito em indivíduos jovens treinados em exercício contrarresistência (Calle & Fernandez, 2010; Paulsen et al., 2012). Os resultados destes estudos prévios sugerem que a diferença nas respostas do exercício contrarresistência seja provavelmente atribuída ao gênero, condicionamento físico e/ou diferentes protocolos de treinamento usados nos estudos (Calle & Fernandez, 2010; Paulsen et al., 2012). Por isso os estudos falharam em demonstrar aumento consistente ou alteração significativa de IL-6 após única sessão de exercício contrarresistência, tanto em homens, quanto em mulheres (Calle & Fernandez, 2010). Portanto, no presente estudo, controlaram-se estas variáveis, bem como a fase do ciclo menstrual, de modo a obter novas perspectivas sobre os ajustes fisiológicos que ocorrem pela elucidação das relações entre o sexo e alterações temporais nas citocinas após um protocolo padronizado de exercício contrarresistência.

O presente estudo mostrou que o protocolo de treinamento resistido induziu dano muscular moderado (<1.000 IU/L) similar entre os gêneros (Paulsen et al., 2012). A resposta fisiológica à lesão do tecido é a inflamação, o qual envolve a produção de citocinas (Fragala et al., 2011). Assim, a resposta de IL-6 tem sido relacionada ao dano muscular dependente do exercício. Neste contexto, IL-6 pode atuar como um regulador essencial do crescimento muscular mediado pelas células satélites (Serrano et al., 2008) e exercer um importante papel no remodelamento tecidual (músculo), especialmente em resposta ao dano muscular (Pedersen & Febbraio, 2012; Paulsen et al., 2012). Protocolos de exercícios que induzem dano muscular (ação excêntrica ou corridas *downhill*) proporcionam aumento da concentração

de IL-6 algumas horas após o exercício, o qual perdura por muitas horas. Por outro lado, tem sido sugerido que o músculo *per se* (independentemente do dano muscular) é a principal fonte de IL-6 circulante em resposta ao exercício. Diferentemente da lesão muscular, a resposta pico da IL-6 dano muscular ocorre no cessar o exercício, ou pouco depois, seguido por uma rápida diminuição para níveis pré-exercício. Tomados em conjunto, estes dados sugerem que dano muscular induzido pelo exercício pode promover aumentos de IL-6 mais tardios e duradouros do que exercício sem dano muscular. Embora não houve diferença sexual na resposta da CK no presente estudo, homens têm maior massa muscular que mulheres. Assim, dano muscular induzido pelo exercício pode ter sido maior nas mulheres do que nos homens. Também, houve correlação positiva entre o pico de IL-6 e atividade da CK de 24h (indicador de dano muscular) somente em mulheres ($r=0,87$; $p<0,05$). Coletivamente, parece provável que a resposta tardia de IL-6 observada nas mulheres foi devido ao dano muscular enquanto que nos homens o aumento precoce da IL-6 foi da contração muscular induzida.

Apesar de não ser estatisticamente significante (grupo, $p = 0,064$), as mulheres apresentaram valor mais elevado de IL-10 do que os homens (Figura 5). Sugere-se que não há diferença nos níveis basais de IL-10 entre os homens e mulheres (Bouman et al., 2005). No entanto, a baixa contagem de linfócitos T em homens comparado as mulheres, pode desempenhar um papel nas diferenças das respostas imunológicas entre os gêneros (Bouman et al., 2005; Giraldo et al., 2008). Além disso, a estimulação in vitro de linfócitos com fitohemaglutinina em condições de não exercício tem demonstrado que o perfil da resposta de citocinas Th2 (IL-4 e IL-10) é diferente entre os gêneros. As mulheres possuem uma maior libertação de citocina Th2 (IL-4, IL-10) do que os homens (Giron-Gonzalez et al., 2000). Portanto, os dados acima sugerem diferenças nas respostas imunológicas entre gêneros, na condição de não exercício (Gillum et al., 2011).

Os valores de IL-10 observados no presente estudo mostraram aumentos significativos (3,6 vezes), comparado ao nível basal (pré), no momento 60min apenas nos homens (Figura 5). Aumentos de IL-10 foram relatados após uma sessão aguda de exercício (Calle & Fernandez, 2010; Izquierdo et al., 2009). Estudos anteriores têm mostrado que o aumento de IL-6 é seguido pelo aparecimento de IL-10. (Febbraio & Pedersen, 2005; Gillum et al., 2011; Pedersen et al., 2007; Steensberg et al., 2003). Portanto, é possível que, o aumento de IL-6 que ocorreu somente nos homens induziu aumentos na IL-10. Steensberg et al. (2003), demonstraram que a infusão de rhIL-6 afeta drasticamente os níveis de IL-10 após uma hora da infusão (Steensberg et al., 2003). Portanto, nas mulheres, é possível que a IL-10

possa ter aumentado após 240min. Contudo, a IL-10 induz efeitos anti-inflamatórios inibindo a síntese de várias citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, IL-1α, IL-1β, TNF-a, IL-8) por diferentes células, em particular os monócitos / macrófagos, e no seu recrutamento para o site de inflamação (Petersen & Pedersen, 2005).

Os valores observados de TNF-α no presente estudo mostraram reduções significantes abaixo dos níveis basais no 60min (25%) nos homens, enquanto nas mulheres os valores de TNF-α diminuíram no 24 horas (36,7%) pós exercício ( Figura 6). Tem sido relatado que, as concentrações plasmáticas de TNF-α não mudam após o exercício (Calle & Fernandez, 2010; Paulsen et al., 2012), o que está em contraste com o presente e prévios estudos (Hirose et al., 2004). Hirose et al. (2004), demonstraram que o TNF-α diminuiu (13%) em homens 24h após um treino excêntrico do exercício de flexor de cotovelo (Hirose et al., 2004). O estudo mostrou que, concentração plasmática de fator estimulante de colónias de granulócitos (G-CSF) aumentou antes da redução do nível de plasmático de TNF-α e teve uma correlação negativa significativa entre a concentração plasmática de G-CSF e TNF-α após sessão de exercício. Isto sugere que, o G-CSF pode inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como de TNF-α. Além disso, IL-6 e IL-10 inibem a liberação de citocinas pró-inflamatórias com o exercício (Mathur & Pedersen, 2009; Petersen & Pedersen, 2005, 2006; Starkie et al., 2005). No presente estudo, o exercício contrarresistência resultou em aumento na produção de IL-6 e IL-10 e diminuição de TNF-α no mesmo momento (60 min) nos homens. Portanto, é possível que a diminuição de TNF-α nos homens tenha sido devido a um aumento de IL-6 e / ou IL-10.

## CONCLUSÃO

O protocolo de exercício contrarresistência para todo o corpo promove dano muscular, aumentos agudos nas citocinas IL-6 e IL-10 e diminuição no TNF- α. Porém, homens e mulheres treinados, apresentam diferenças significantes no padrão temporal e magnitude das citocinas em resposta ao protocolo de exercício contrarresistência para todo o corpo. Mulheres apresentam mudanças tardias nas respostas das citocinas. Assim, este estudo fornece um *insight* sobre as relações entre os gêneros e mudanças temporais de citocinas durante um protocolo de exercícios contrarresistência.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

BIRD, M. D.; KARAVITIS J.; KOVACS E.J. Sex differences and estrogen modulation of the cellular immune response after injury. **Cell Immunol**, n.252, p.57-67, 2008.

BOUMAN, A.; HEINEMAN, M. J.; FAAS, M. M. Sex hormones and the immune response in humans. **Hum Reprod Update**, n.11, p. 411-423, 2005.

CALLE, M. C.; FERNANDEZ, M. L. Effects of resistance training on the inflammatory response. **Nutr Res Pract**, n.4, p.259-269, 2010.

SALLES, B. F. et al. Effects of resistance training on cytokines. **Int J Sports Med**, n. 31, p. 441-450, 2010.

EDWARDS, K. M. et al. Sex differences in the interleukin-6 response to acute psychological stress. **Biol Psychol**, n.71 p. 236-239, 2006.

FAO/WHO/UNU Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. **World Health Organ Tech Rep Ser**, n.724, p.1-206, 1985.

FEBBRAIO, M. A.; PEDERSEN, B. K. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? **Exerc Sport Sci Rev**, n.33, p.114-119, 2005.

FRAGALA, M.S. et al. Neuroendocrine-immune interactions and responses to exercise. **Sports Med**, n.41, p.621-639, 2011.

FREIDENREICH, D. J.; VOLEK, J. S. Immune responses to resistance exercise. **Exerc Immunol Rev**, n.18, p.8-41, 2012.

GILLUM, T. L. et al. A review of sex differences in immune function after aerobic exercise. **Exerc Immunol Rev**, n.17, p.104-121, 2011.

GIRALDO, E. et al. Influence of gender and oral contraceptives intake on innate and inflammatory response. Role of neuroendocrine factors. **Mol Cell Biochem**, n.313, p.147-153, 2008.

GIRON-GONZALEZ, J. A. et al. Consistent production of a higher TH1:TH2 cytokine ratio by stimulated T cells in men compared with women. **Eur J Endocrinol**, n.143, p.31-36, 2000.

GLEESON, M. et al. Sex differences in immune variables and respiratory infection incidence in an athletic population. **Exerc Immunol Rev**, n.17, p.122-135, 2011.

GREGORY, M. S. et al. Gender difference in cell-mediated immunity after thermal injury is mediated, in part, by elevated levels of interleukin-6. **J Leukoc Biol**, n.67, p.319-326, 2000.

GREIWE, J. S. et al. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor alpha in frail elderly humans. **FASEB J**, n.15, p.475-482, 2001.

HICKS, A. L.; KENT-BRAUN, J.; DITOR, D. S. Sex differences in human skeletal muscle fatigue. **Exerc Sport Sci Rev**, n.29, p.109-112, 2001.

HIROSE, L. et al. Changes in inflammatory mediators following eccentric exercise of the elbow flexors. **Exerc Immunol Rev**, n.10, p.75-90, 2004.

IZQUIERDO, M. et al. Cytokine and hormone responses to resistance training. **Eur J Appl Physiol**, n.107, p.397-409, 2009.

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

LUKASKI, H.C. et al. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. **J Appl Physiol**,n.60, p.1327-1332, 1986.

MATHUR, N.; PEDERSEN, B. K. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. **Mediators of inflammation**, v.2008, 6 p., 2009.

PAULSEN, G. et al. Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? **Exerc Immunol Rev**, n.18, p.42-97, 2012.

PEDERSEN, B. K. et al. Role of myokines in exercise and metabolism. **J Appl Physiol**, n.103, p.1093-1098, 2007.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. **Physiol Rev**, n.88, p.1379-1406, 2008.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. **Nat Rev Endocrinol**, n.8, p.457-465, 2012.

PETERSEN, A. M.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **J Appl Physiol**, n.98 p.1154-1162, 2005.

PETERSEN, A. M.; PEDERSEN, B. K. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. **J Physiol Pharmacol**, n.57, Suppl 10, p.43-51, 2006.

PHILLIPS, M. D. et al. Resistance training reduces subclinical inflammation in obese, postmenopausal women. **Med Sci Sports Exerc**, n.44 p.2099-2110, 2012.

RUSS, D. W.; KENT-BRAUN, J. A. Sex differences in human skeletal muscle fatigue are eliminated under ischemic conditions. **J Appl Physiol**, n.94, p.2414-2422, 2003.

SPANGENBURG, E. E. et al. Regulation of physiological and metabolic function of muscle by female sex steroids. **Med Sci Sports Exerc**, n.44, p.1653-1662, 2012.

STARKIE, R. L. et al. (2005) Heat stress, cytokines, and the immune response to exercise. **Brain Behav Immun**, n.19, p.404-412, 2005.

STEENSBERG, A. et al. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, n.285, p.433-437, 2003.

STUPKA, N. et al. Gender differences in muscle inflammation after eccentric exercise. **J Appl Physiol**, n.89, p.2325-2332, 2000.

TARNOPOLSKY, M. A. Gender differences in substrate metabolism during endurance exercise. **Can J Appl Physiol**, n.25, p.312-327, 2000.

Walsh NP, et al.(2011) Position statement. Part one: Immune function and exercise. **Exerc Immunol Rev**, n.17, p.6-63, 2011.

## 5.2 INFLUÊNCIA DO GÊNERO NAS MUDANÇAS HORMONAIS EM RESPOSTA AO PROTOCOLO DE EXERCÍCIO CONTRARRESISTÊNCIA PARA TODO O CORPO

RESUMO

As diferenças entre os gêneros nas respostas induzidas pelo exercício têm implicações para o entendimento das adaptações gênero-específicas para o desempenho atlético e para saúde. O objetivo deste estudo foi avaliar a influência do gênero sobre as mudanças hormonais agudas em resposta ao protocolo de exercícios contrarresistência para todo o corpo. Quatorze indivíduos saudáveis (7 homens e 7 mulheres com idade, 27,1±1,2 e 24,5±0,8 respectivamente), ativos e treinados recreativamente em exercício contrarresistência foram submetidos a uma sessão composta por 10 exercícios contrarresistência (3x 8-10RM) com intervalo de 90-120 segundos entre séries e exercícios. A testosterona total, GH e cortisol foram avaliados no pré, imediatamente (IP), 30 minutos após o exercício. Foram observados efeitos significantes da interação entre gênero pelo tempo, somente para testosterona e cortisol. Mudanças no percentual (Δ%) do cortisol após a sessão de treino não foi significantemente correlacionada com a testosterona total em IP e 30 minutos. No entanto, quando os valores foram comparados separadamente para homens e mulheres, Δ% pré-IP e Δ% pré-30min, foram positivamente correlacionadas com a testosterona total no momento IP e 30min apenas nas mulheres. Portanto, existem diferenças sexuais marcantes na capacidade de mudança da testosterona e do cortisol em resposta ao protocolo de exercício contrarresistência para todo o corpo. Enquanto os homens apresentam maior magnitude no aumento de testosterona e cortisol do que as mulheres, uma correlação positiva e significante existe entre as respostas do cortisol e testosterona somente nas mulheres.

**Palavras-chave**: Mulheres, hormônios, exercício de força e respostas agudas

ABSTRACT

The gender differences in the responses induced by exercise have implications for

understanding the gender-specific adaptations for athletic performance and health. The aim of this study was to evaluate the acute effects of an exercise protocol resistance training a for the whole body on hormonal responses. Fourteen healthy volunteers (7 men and 8 women, age 27,1±1,2 and 24,5±0,8 respectively), recreationally active and trained in exercise resistance training underwent a session consists of 10 exercises contrarresistência (3x 8-10RM) with a range of 90-120 seconds between sets and exercises. The total testosterone, IGF-I, GH, and IGFBP-3 were assessed prior cortisol, immediately post (IP) 30 minutes after exercise. We observed significant effects of the interaction between gender by time for testosterone, cortisol. Changes in cortisol after the training session (Δ%) was not significantly correlated with total testosterone in IP and 30 minutes. However, when values were compared separately for men and women, Δ% pre-IP and Δ% pre-30min, were positively correlated with total testosterone when IP and only 30min in women. We conclude that there are marked differences in sexual responsiveness of testosterone and cortisol to exercise protocol resistance training the whole body. While men had higher magnitude increase in testosterone and cortisol than women, a significant positive correlation between the responses of cortisol and testosterone in women only.

Keywords: Women, hormones, strength exercise and acute response

## INTRODUÇÃO

As diferenças entre os gêneros nas respostas induzidas pelo exercício têm implicações para o entendimento das adaptações gênero-específicas para o desempenho atlético e para saúde. Homens e mulheres não diferem na força relativa, mas mostram diferenças na regulação e utilização do substrato energético (Tarnopolsky, 2000), dano (Enns & Tiidus, 2010) e fadiga musculares (Hicks et al., 2001). Curiosamente, em condições de isquemia, a diferença sexual na fadiga muscular é eliminada (Russ & Kent-Braun, 2003). Tais evidências sugerem a participação de fatores circulantes que explicam estas diferenças.

Exercícios contrarresistência promovem um poderoso estímulo para as adaptações musculares e para o aumento dos níveis de hormônios anabólicos, incluindo a testosterona, o hormônio de crescimento (GH), o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I) que, pelo menos em parte, contribuem para mediar o processo de remodelação e hipertrofia do tecido muscular (Deschenes & Kraemer, 2002; Kraemer & Ratamess, 2005; Spiering,

Kraemer et al., 2008; Vingren et al., 2010; Fragala et al., 2011). No entanto, alguns estudos relatam que as repostas do cortisol, GH e/ou testosterona são semelhantes entre homens e mulheres (Kraemer et al., 1993; Kraemer et al., 1995; Kraemer, et al. 1998; Marx et al., 2001; Nindl et al., 2001; Kraemer & Ratamess 2005; Szivak et al. 2012), enquanto que outros estudos relataram aumento da testosterona e/ou cortisol apenas em homens, e não em mulheres (Kraemer et al., 1991; Kraemer et al., 1993; Hakkinen & Pakarinen 1995; Kraemer et al., 1995; Kraemer et al., 1998; Hakkinen et al., 2000; Linnamo et al., 2005; Vingren et al., 2009; Fragala et al., 2011; Nakamura et al., 2011). Os dados destes estudos sugerem que, as mudanças nas concentrações dos hormônios anabólicos em resposta ao exercício contrarresistência podem ser influenciadas por vários fatores, como a idade, distúrbios da menstruação, fases do ciclo menstrual, protocolos de exercício e suplementação nutricional (Hakkinen & Pakarinen 1995; Kraemer et al., 1995; Kraemer et al., 1998; Sallinen et al., 2007; Nakamura et al., 2011). Por isso, verifica-se que, os efeitos do gênero nas respostas hormonais ao exercício contrarresistência em seres humanos não são claros, devido a falta de investigações bem controladas. Assim, embora muitos tipos de exercícios que são indicados para as mulheres, podem não estimular suas respostas específicas, porque as recomendações são baseadas principalmente nos estudos em homens.

Nos homens, 95% da testosterona é produzida nos testículos pelas células de Leydig (Vingren et al., 2010; Enea et al., 2011), enquanto que nas mulheres, é produzida em pouca quantidade pelos ovários e zona reticular do córtex adrenal. Nas mulheres, a produção de testosterona na zona reticular do córtex adrenal acontece, principalmente, por um "transbordamento" da produção de alguns precursores compartilhados com outros hormônios como, por exemplo, cortisol e aldosterona (Vingren et al., 2010; Enea et al., 2011). Por isso, o hormônio adrenocorticotrófico (um hormônio produzido pela hipófise que estimula a liberação de cortisol pelo córtex adrenal) pode desencadear a liberação de testosterona do córtex adrenal nas mulheres (Vingren et al., 2010; Enea et al., 2011). Portanto, estes dados sugerem que as respostas da testosterona para os exercícios contrarresistência em mulheres podem estar associadas com as respostas de cortisol. No entanto, poucos estudos que demonstraram aumento de cortisol incluíram medidas de testosterona em resposta ao exercício contrarresistência em mulheres (Kraemer et al., 1993; Kraemer et al., 1998; Copeland et al., 2002). Além disso, nenhum estudo foi direcionado para esta finalidade.

Testamos a hipótese de que, as respostas hormonais provocadas pelo protocolo de exercício contrarresistência resultaria em diferenças significantes entre homens e mulheres

treinados. Esperávamos que os homens apresentassem uma maior resposta de testosterona e cortisol comparado as mulheres. Além disso, que a resposta do cortisol afetaria a magnitude dos níveis de testosterona apenas em mulheres. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar as mudanças hormonais após um protocolo agudo de exercícios contrarresistência para todo corpo entre homens e mulheres recreacionalmente treinados.

## MÉTODOS

### *Indivíduos e critérios de inclusão*

Participaram do estudo quatorze indivíduos, 7 homens (27,1 ± 1,2 anos, 175,5 ± 1,2 cm; 78,7±6 kg) e 7 mulheres (24,6 ± 0,9 anos; 159,3 ±6,9 cm; 58,7± 5,9 kg) (Tabela 1), saudáveis, com idade entre 20-30 anos, não usuários de esteróides anabolizantes ou suplementos nutricionais, não etilistas, não tabagistas ou que faziam uso de estimulantes ou medicamentos. Também, aqueles que apresentavam mais do que um ano de experiência em exercício contrarresistência e frequência mínima de dois dias por semana, índice de massa corporal dentro dos limites de eutrofia e percentual de gordura dentro do recomendado. Todas as mulheres avaliadas faziam o uso de anticoncepcional oral monofásico, os quais as formulações combinavam dois hormônios, estrogênio e progesterona.

A participação foi voluntária e os indivíduos foram informados, antes da obtenção do consentimento por escrito, do direito de parar a participação a qualquer momento e sobre os possíveis riscos e desconfortos envolvidos. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética local, e estava em conformidade com a Declaração de Helsinki.

### *Protocolo experimental*

Antes do início da sessão de exercícios contrarresistência, os participantes foram submetidos a um período de aprendizagem de 3 sessões (familiarização) para adaptar-se ao protocolo (RM faixa de 8-10). Um dia antes da sessão de exercícios contrarresistência, todos os indivíduos realizaram uma dieta padrão. No dia da sessão de exercícios contrarresistência, os indivíduos chegaram ao laboratório a 6h00 para análise de composição corporal após uma noite de jejum. Em seguida, uma refeição padrão (café da manhã) foi fornecida no laboratório. A sessão de exercícios de resistência foi iniciada uma hora após a refeição padrão. Amostras de sangue foram coletadas antes (pré), imediatamente após (IP) e 30 minutos pós-protocolo

(Figura 7). Após o protocolo de exercícios, até o momento 30min, os indivíduos permaneceram sentados no laboratório.

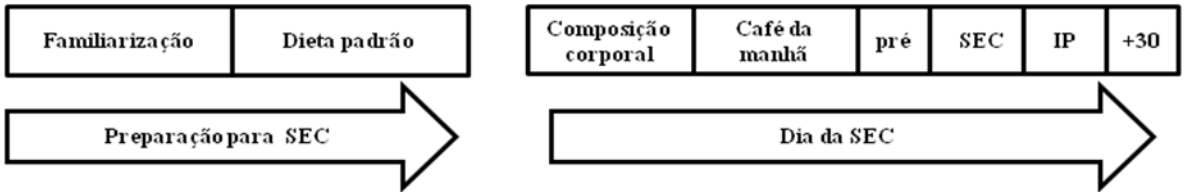


Figura 7. Esquema Experimental. SEC - Sessão de Exercício Contrarresistência com uma hora de duração; Pré - Coleta de sangue pré SEC; IP - Coleta de sangue imediatamente após; + 30 - Coleta de sangue 30 minutos.

*Familiarização e teste de repetições máximas 8-10 (8-10 RM)*

Antes da realização do teste, todos os indivíduos foram orientados a abster-se de exercício por 48 horas. Cada indivíduo participou de três sessões de exercício: uma para a familiarização e duas para o testes e re-teste. Três minutos depois de um aquecimento padrão composto de cinco minutos, os indivíduos realizaram um conjunto de mais que 8-10 repetições (todos os exercícios) auto-selecionando a carga de 8-10 repetições máximas (RM). Em caso de sub ou superestimação os indivíduos descansaram 3 a 5 minutos antes da próxima tentativa com uma nova carga para 8-10RM. Em média, este processo foi repetido 3 a 5 vezes, até obtenção 8-10RM real de cada indivíduo.

*Dieta padrão*

Um dia antes da sessão de exercícios contrarresistência, uma dieta padrão foi eleborada por todos os indivíduos contendo ~30 kcal / kg e 60% de carboidratos, 23% de proteína e 17% de gordura (FAO / WHO / UNU 1985). Uma hora antes da sessão de exercícios contrarresistência, uma refeição (café da manhã) foi fornecida a todos os indivíduos contendo ~8 kcal / kg e 60% de carboidratos, 23% de proteína e 17% de gordura. A dieta padrão foi elaborada por um profissional qualificado (nutricionista).

*Antropometria*

A massa corporal e a estatura foram obtidas utilizando balança de plataforma com estadiômetro acoplado (LIDER, Brasil). A análise de bioimpedância elétrica (BIA) foi utilizada para medir a composição corporal (modelo 450, Biodynamics, EUA). Antes do teste, todos os participantes foram instruídos a não fazer exercícios, não ingerir álcool e cafeína 24

horas antes do teste, beber 2 litros de água e jejuar pelo menos 8-10 horas antes do teste e esvaziar a bexiga urinária para reduzir os fatores que pudessem influenciar os resultados. A massa magra foi estimada pela fórmula proposta por Lukaski et al.(1986), e, posteriormente, foi calculado o percentual de gordura (%).

*Sessão de exercício contrarresistência para corpo todo*

Anteriormente à sessão de exercício, todos os indivíduos foram orientados a abster-se do exercício por 72 horas. O número de repetições e a carga do treinamento foram supervisionados em todos os exercícios por um profissional qualificado. O protocolo consistiu de exercícios dinâmicos para os membros inferiores e superiores, com um tempo total de ~60 minutos. A região corporal e exercícios que compuseram o protocolo foram as seguintes: coxas (agachamento hack, extensora e flexora), costas (remada sentada e puxador frente), peito (supino e pec deck), bíceps (rosca bíceps), tríceps (polia tríceps) e panturrilha (panturrilha em pé). A zona de treinamento consistiu de 3 séries de 8 a 10 RM. Um intervalo de descanso de 90-120 segundos foi estabelecido entre as séries e exercícios. Durante a sessão de exercício, os participantes foram orientados a realizar um segundo para ações excêntricas e um segundo para ações concêntricas.

Como os homens apresentam maior massa muscular que as mulheres, o volume e carga do protocolo de treinamento contrarresistência foram corrigidos pela massa corporal magra (Tabela 2).

*Amostras de sangue*

As amostras de sangue foram coletadas da veia antecubital (Vacutainer, Inglaterra). Após a retração do coagulo, o sangue foi centrifugado (1500g por 15 minutos) e o soro separado em alíquotas e armazenado a -20ºC para análises posteriores. A testosterona total, GH e o cortisol foram analisados por meio do imunoensaio enzimático (ELISA) (DRG Diagnostic, German) nos momentos pré, IP e +30. Todos os ensaios foram realizados segundo as conformidades dos protocolos dos fabricantes.

*Análise estatística*

Os dados foram analisados utilizando-se gênero pelo tempo (pré, IP, 30) por meio da análise de variância de medidas repetidas ANOVA. Para avaliar a homogeneidade da variância no design de medidas repetidas foi usado o teste de esfericidade de Mauchly.

Quando significativo, foi utilizado a correção de Greenhouse-Geisser. Quando apropriado, foi realizado o teste post hoc de Tukey para determinar as diferenças. Para definir as diferenças entre os gêneros na composição corporal, carga, repetições e volume na série de exercícios contrarresistência foi realizado o teste não pareado t-Student. A correlação de *Pearson* foi utilizada para identificar associação entre o delta de mudança de cortisol e testosterona total. O poder estatístico para cada variável variou de 0,7-0,93, e o poder estatístico para a correlação variou de 0,5-0,85. Os dados são apresentados como média ± EP com o nível de significância de $P \leq 0,05$.

## RESULTADOS

Diferenças significantes entre os gêneros foram observadas nas variáveis antropométricas (Tabela 2). Para as caracterísiticas do treinamento, ambos os gêneros realizaram o protocolo de exercício com o mesmo número de repetições máximas. Em termos absolutos, os homens realizaram o protocolo com maior quantidade de carga e volume do que as mulheres(Tabela 3). As mulheres executaram o protocolo com uma quantidade maior de carga relativa (carga corrigida pela MCM) no agachamento hack, enquanto que os homens executaram o protocolo com maior carga relativa nos membros superiores (remada sentada, supino, rosca direta e tríceps polia). Embora os homens perfizeram a sessão de exercício com maior carga relativa para os membros superiores, a carga total corrigida pela MCM não se mostrou diferente, quando comparada entre homens e mulheres. Consequentemente, foram observados resultados semelhantes quanto aos volumes absoluto e relativo (Tabela 4).

**Tabela 2.** Composição corporal.

| | **Homens** | **Mulheres** | **p** |
|---|---|---|---|
| Altura (cm) | 175.71 ± 3.64 | 159.29 ± 6.92 | <0.001* |
| MCM (kg) | 69.5 ± 4.7 | 43.79 ± 4.42 | <0.001* |
| Massa Corporal (kg) | 78.69 ± 5.99 | 58.69 ± 5.87 | <0.001* |
| % Gordura | 11.62 ± 1.52 | 25.22 ± 5.4 | <0.001* |

MCM- Massa Corporal Magra; * = Diferença entre os gêneros.

**Tabela 3.** Variáveis do treinamento contrarresistência.

| | Homens | Mulheres | p |
|---|---|---|---|
| **Carga do treino (kg)** | | | |
| Agachamento | 154.86 ± 9.66 | 113.14 ± 16.43 | <0.001* |
| Flexora | 55.05 ± 8.48 | 38 ± 7.79 | 0.002* |
| Extensora | 93.62 ± 14.7 | 64.81 ± 17.82 | 0.006* |
| Remada | 72.62 ± 9.62 | 33.09 ± 7.78 | <0.001* |
| Supino | 58.19 ± 8.96 | 18.47 ± 5.87 | <0.001* |
| Peck deck | 50.24 ± 10.02 | 24.57 ± 6.41 | <0.001* |
| Rosca Bíceps | 24.09 ± 2.02 | 9.43 ± 3.49 | <0.001* |
| Polia Tríceps | 62.62 ± 7.32 | 30.66 ± 6.19 | <0.001* |
| Panturrilha | 97.62 ± 7.87 | 71.9 ± 11.2 | <0.001* |
| Carga total | 770.09 ± 73.95 | 461.46 ± 82.73 | <0.001* |
| **Media das Repetições (RM)** | | | |
| Agachamento | 9.33 ± 0.75 | 9.86 ± 0.38 | 0.123 |
| Flexora | 9.33 ± 0.67 | 9.62 ± 0.53 | 0.388 |
| Extensora | 9.62 ± 0.56 | 9.62 ± 0.68 | 0.997 |
| Remada | 9.66 ± 0.39 | 9.71 ± 0.36 | 0.816 |
| Puxador | 9.28 ± 0.59 | 9.57 ± 0.6 | 0.39 |
| Supino | 9.04 ± 0.73 | 9.62 ± 0.73 | 0.168 |
| Peck Deck | 9.57 ± 0.74 | 9.9 ± 0.25 | 0.279 |
| Rosca Biceps | 9.04 ± 0.8 | 9.67 ± 0.75 | 0.159 |
| Polia Tríceps | 9.71 ± 0.49 | 9.67 ± 0.64 | 0.876 |
| Panturrilha | 11.76 ± 1.81 | 12.43 ± 1.13 | 0.425 |
| **Volume do Treino (Carga x Repetições)** | | | |
| Agachamento | 4324.29 ± 359.53 | 3348.57 ± 527.49 | 0.002* |
| Flexora | 1543.57 ± 285.7 | 1098.14 ± 248.43 | 0.009* |
| Extensora | 2702.86 ± 473.21 | 1877.86 ± 575.09 | 0.013* |
| Remada | 2100 ± 255.8 | 967.86 ± 251.44 | <0.001* |
| Puxador | 2824.29 ± 406.73 | 1653.57 ± 315.05 | <0.001* |
| Supino | 1580.29 ± 293.67 | 514.29 ± 193.82 | <0.001* |
| Peck Deck | 1447.14 ± 333.2 | 731.43 ± 197.6 | <0.001* |
| Rosca Bíceps | 654.57 ± 91.09 | 276.57 ± 111.89 | <0.001* |
| Polia Tríceps | 1822.86 ± 215.77 | 890.86 ± 202.61 | <0.001* |
| Panturrilha | 3427.14 ± 453.16 | 2660 ± 345.83 | 0.004* |
| Volume Total do Corpo | 22427 ± 2625.83 | 14019.14 ± 2680.12 | <0.001* |

RM- Repetições Máximas; Rep- Repetições; * = Diferença entre os gêneros.

**Tabela 4. Variáveis do treinamento contrarresistência corrigida pela massa corporal magra.**

| | Homens | Mulheres | p |
|---|---|---|---|
| **Carga relativa (Carga/MCM)** | | | |
| Agachamento | 2.24 ± 0.20 | 2.59 ± 0.31 | 0.027* |
| Flexora | 0.80 ± 0.14 | 0.87 ± 0.18 | 0.397 |
| Extensora | 1.35 ± 0.23 | 1.49 ± 0.46 | 0.476 |
| Remada | 1.05 ± 0.16 | 0.76 ± 0.16 | 0.005* |
| Puxador | 1.46 ± 0.19 | 1.32 ± 0.21 | 0.198 |
| Supino | 0.84 ± 0.15 | 0.42 ± 0.14 | <0.001* |
| Peck Deck | 0.73 ± 0.17 | 0.56 ± 0.15 | 0.078 |
| Rosca Bíceps | 0.35 ± 0.05 | 0.22 ± 0.08 | 0.003* |
| Polia Tríceps | 0.91 ± 0.13 | 0.70 ± 0.14 | 0.016* |
| Panturrilha | 1.41 ± 0.18 | 1.65 ± 0.25 | 0.067 |
| Carga total/MCM | 11.13 ± 1.42 | 10.58 ± 1.92 | 0.554 |
| **Volume Relativo (Carga x Rep x MCM)** | | | |
| Agachamento | 62.64 ± 8.54 | 76.62 ± 10.29 | 0.017* |
| Flexora | 22.36 ± 4.81 | 25.23 ± 6.08 | 0.346 |
| Extensora | 39.06 ± 7.69 | 43.28 ± 14.58 | 0.512 |
| Remada | 30.37 ± 4.56 | 22.06 ± 5.23 | 0.008* |
| Puxador | 40.87 ± 7.24 | 37.89 ± 7.28 | 0.457 |
| Supino | 22.88 ± 4.97 | 11.84 ± 4.77 | 0.001* |
| Peck Deck | 20.98 ± 5.49 | 16.74 ± 4.59 | 0.142 |
| Rosca Bíceps | 9.50 ± 1.75 | 6.33 ± 2.65 | 0.022* |
| Polia Tríceps | 26.37 ± 3.97 | 20.44 ± 4.70 | 0.025* |
| Panturrilha | 49.77 ± 9.47 | 60.98 ± 7.58 | 0.031* |
| Volume total / MCM | 324.82 ± 51.86 | 321.4 ± 62.11 | 0.913 |

Rep- Repetições; MCM- Massa Corporal Magra; * = Diferença entre os gêneros.

Houve diferença significante somente no efeito de tempo ($p < 0,001$) na resposta de GH sérico total. Foi observado um aumento no GH, em relação ao Pré, no momento IP e +30 (Figura 8).

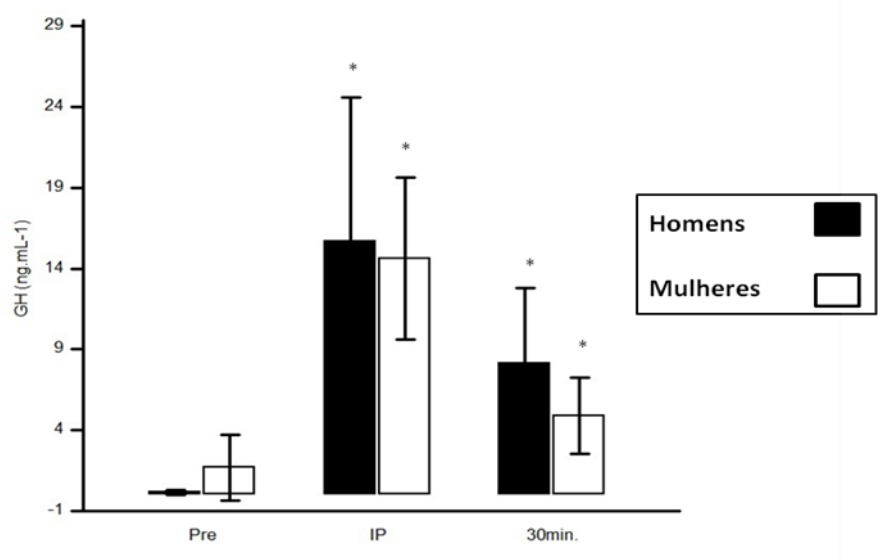


Figura 8. Média (± EP) dos valores séricos de GH (ng.mL$^{-1}$) em resposta a uma sessão aguda de exercício contrarresistência em homens e mulheres; * = P ≤ 0,05 diferença para os valores do pré-exercício.

Foi encontrada diferença significante no efeito do gênero (p < 0,01) e tempo (p < 0,01), bem como na interação do tempo pelo gênero (p < 0.001) na resposta de testosterona total sérica. As concentrações de testosterona total foram significantemente maiores nos homens quando comparado com as mulheres em todos os momentos analisados (pré, IP e 30 minutos). Nos homens, foi observado um aumento, em relação ao Pré, nos momentos IP e +30. Para as mulheres, não houve diferença nas concentrações totais de testosterona entre os momentos (Figura 9).

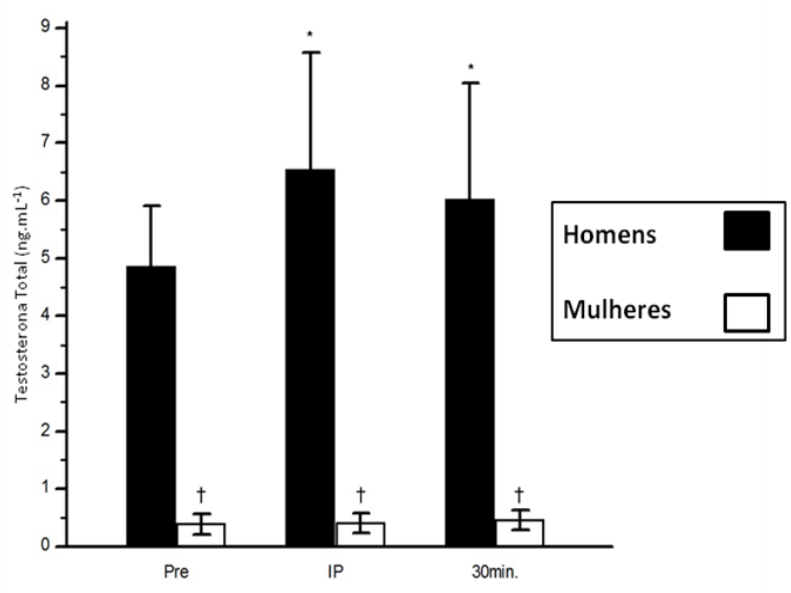


Figura 9. Média (± EP) dos valores séricos de Testosterona total (ng.mL$^{-1}$) em resposta a uma sessão aguda de exercício contrarresistência em homens e mulheres; * = P ≤ 0,05 diferença para os valores do pré-exercício; †= P ≤ 0.05 diferença entre os gêneros.

Diferenças significantes no efeito do gênero ($p < 0,044$) e na interação do tempo pelo gêneros ($p = 0,008$) foram observadas para o cortisol. As concentrações de cortisol foram significantemente maiores nos homens, quando comparado as mulheres no momento +30. Para os homens, o aumento em relação ao Pré foi observado logo no momento IP e também no +30. Já para as mulheres não foram observadas diferenças nas concentrações de cortisol entre os momentos (Figura 10).

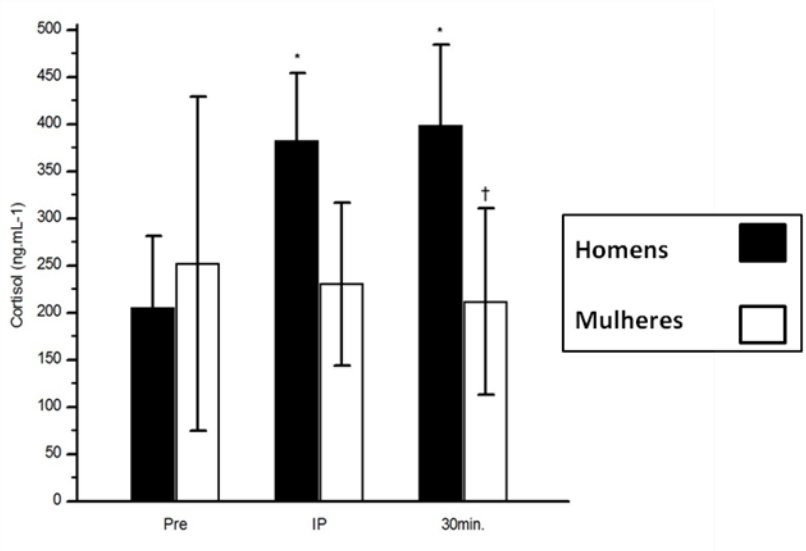


Figura 10. Média (± EP) dos valores séricos de Cortisol ($ng.mL^{-1}$) em resposta a uma sessão aguda de exercício contrarresistência em homens e mulheres; * = $P \leq 0,05$ diferença para os valores do pré-exercício; †= $P \leq 0.05$ diferença entre os gêneros.

Mudanças percentuais (Δ%) de cortisol após a sessão de treino não foram significantemente correlacionadas com a testosterona total em IP e 30 minutos. No entanto, quando os valores foram comparados separadamente entre homens e mulheres, apenas nas mulheres o Δ% pre-IP e Δ% pre-30min do cortisol, foram significante e positivamente correlacionadas com a testosterona total no momento IP e +30 (Tabela 5).

**Tabela 5.** Correlação da mudança do cortisol pela testosterona.

| | Total | Homens | Mulheres |
|---|---|---|---|
| Cortisol (Δ % Pre-IP) x TT-IP | 0.47 | 0.26 | 0.77* |
| Cortisol (Δ % Pre-30min) x TT-30min | 0.49 | 0.21 | 0.91** |

* p<0,05 e **=p<0,01

# DISCUSSÃO

A finalidade deste estudo foi avaliar os efeitos agudos do protocolo de exercícios contrarresistência para todo o corpo sobre o GH, cortisol e testosterona em homens e mulheres treinados recreacionalmente. Existem diferenças marcantes entre os sexos nas respostas da testosterona e cortisol. Enquanto não há diferença entre os gêneros na resposta do GH, somente os homens apresentam aumentos na testosterona e cortisol. No entanto, uma correlação positiva e significante entre as respostas de testosterona e cortisol (Δ%) foi encontrada apenas nas mulheres.

No presente estudo, a resposta aguda do GH ao exercício contrarresistência foi semelhante entre os gêneros. De acordo com investigações prévias, a elevação do GH em resposta ao exercício contrarresistência mostrou-se semelhante entre homens e mulheres (Kraemer & Ratamess, 2005). Um protocolo semelhante ao que é utilizado para aumentar a testosterona e lactato circulantes (moderada/alta intensidade, elevado volume, intervalos curtos de descanso e grande massa muscular), também é utilizado para produzir elevadas respostas agudas de GH em homens e mulheres (Kraemer & Ratamess, 2005). Aparentemente, a resposta aguda do GH ao exercício contrarresistência é altamente influenciada pelas propriedades metabólicas do protocolo (total de volume). Os achados do presente estudo (valor pico de GH observado foi de 15,7 $ng.mL^{-1}$ em homens e 14,6 $ng.mL^{-1}$ em mulheres) são consistentes com outros estudo que utilizaram protocolos de exercícios contrarresistência de alta intensidade. Portanto, isto sugere que o protocolo utilizado no presente estudo foi de carga/volume elevado e que estas variáveis foram semelhantes entre os gêneros.

Estudos prévios demonstraram que uma sessão intensa de exercícios contrarresistência aumenta, agudamente, a testosterona total circulante nos homens (Kraemer & Ratamess, 2005; Vingren et al., 2009; Vingren et al., 2010), enquanto que nas mulheres não há nenhuma mudança (Hakkinen & Pakarinen, 1995; Hakkinen et al., 2000; Kraemer & Ratamess, 2005; Vingren et al., 2009; Vingren et al., 2010), independentemente da fase do ciclo menstrual (Nakamura et al., 2011). No entanto, outros estudos relataram aumento da testosterona total em mulheres (Nindl et al., 2001; Copeland et al., 2002). Em um destes estudos, a partir de análise de regressão múltipla, os autores relataram que medidas as antropométricas (distribuição da gordura regional) predisseram significativamente as concentrações de testosterona total após a realização de exercício contrarresistência (Nindl et al., 2001). No

entanto, mulheres com excesso de produção endógena, tas como mulheres com ovário policístico, são possíveis limitações para o uso de distribuição regional de gordura e podem causar confusão na interpretação dos dados (Enea et al., 2011).

Por outro lado, as células de Leydig estão envolvidas no aumento agudo dos níveis de testosterona induzidos pelos exercícios contrarresistência nos homens (Kraemer & Ratamess, 2005; Vingren et al., 2010). Isso poderia explicar a ausência de resposta da testosterona nas mulheres. No entanto, o hormônio adrenocorticotrófico (um hormônio da hipófise que estimula a liberação de cortisol pelo córtex adrenal) pode desencadear a liberação de testosterona em mulheres a partir do córtex adrenal (Vingren et al., 2010). Os exercícios contrarresistência aumentam as concentrações do hormônio adrenocorticotrófico em resposta ao exercício contrarresistência intensos (Kraemer & Ratamess, 2005). Portanto, o aumento da testosterona induzido pelos exercícios contrarresistência nas mulheres pode estar associado com aumentos de cortiso induzdo pelo exercício contrarresistência. Corroborando com esta hipótese nós não observamos aumento de cortisol nas mulheres e observamos que a alteração percentual do cortisol após o treino (Δ% - Pré-IP e Δ% - Pré-30min) correlacionou-se positivamente com a testosterona total (IP e 30 min) somente nas mulheres (Tabela 5). Coletivamente, estes dados sugerem que para encontrar aumento na testosterona circulante em mulheres, o exercício deve ser mais intenso que nos homens.

Sugere-se que muitos fatores podem influenciar as respostas hormonais dos exercícios contrarresistência (por exemplo, a massa muscular envolvida, intensidade e volume, a ingestão nutricional e a experiência de treino). Neste estudo, essas variáveis foram controladas, bem como a fase do ciclo menstrual. Apesar disso, os homens realizaram os exercícios com uma maior quantidade de carga/volume em termos absolutos e de carga /volume relativo nos exercícios para os membros superiores (Tabela 4). Isto poderia explicar o aumento hormonal apenas nos homens, uma vez que a resposta hormonal esta associada com o volume de exercício (Kraemer & Ratamess, 2005; Vingren et al., 2010). No entanto, embora os homens tenham realizado uma maior quantidade relativa de carga/volume em exercícios para os membros superiores, as mulheres realizaram uma quantidade maior de carga/volume relativo em exercícios para os membros inferiores. Assim, a carga /volume total corrigido pela massa corporal magra não se mostraram diferentes entre homens e mulheres. Não foi encontrada correlação entre a carga relativa total e a alteração da testosterona após a sessão de treino em homens e mulheres (dados não mostrados), sugerindo que a carga/volume

foi semelhante entre os gêneros e que não foi responsável pelas diferenças entre os gêneros nas respostas da testosterona.

Os resultados demonstraram que o valor médio de testosterona no momento IP aumentou aproximadamente 31% nos homens e esse valor permaneceu elevado por 30 minutos após a conclusão do protocolo. Respostas semelhantes foram observadas em homens após um protocolo de treino contrarresistência realizado com grande quantidade de massa muscular, carga e volume elevado e intervalos de recuperação curtos (Kraemer & Ratamess, 2005; Vingren et al., 2010; Villanueva et al., 2012). As alterações da testosterona têm sido atribuídas ao volume do plasma, a estimulação adrenérgica, secreção de lactato e possíveis adaptações na síntese de testosterona e/ou capacidade de secreção das células de Leydig nos testículos (Kraemer & Ratamess, 2005; Vingren et al., 2010). Independentemente da causa do aumento na concentração de testosterona, acredita-se que o aumento na testosterona promova uma maior interação com o receptor no tecido alvo (Kraemer & Ratamess, 2005; Vingren et al., 2009; Vingren et al., 2010; Fragala et al., 2011) e consequentemente as adaptações, tais como hipertrofia muscular.

Estudos prévios têm mostrado aumento temporário do cortisol após uma sessão aguda de exercícios contrarresistência (Kraemer & Ratamess, 2005; Szivak et al., 2012). Embora alguns estudos reportaram similaridade na respostas do cortisol entre homens e mulheres (Kraemer & Ratamess, 2005; Szivak et al., 2012), outros relataram aumento em homens mas não em mulheres que realizaram o mesmo protocolo (Hakkinen & Pakarinen, 1995; Fragala et al., 2011). No entanto, notáveis aumentos agudos de testosterona e cortisol foram observados em mulheres que realizaram um protocolo de exercícios contrarresistência com período de descanso entre as séries mais curto (< 1 min) do que o utilizado no presente estudo (Kraemer et al., 1993; Szivak et al., 2012). Assim, os dados sugerem que protocolo de exercício contrarresistência mais glicolítico (mais intenso) pode proporcionar aumento de cortisol em mulheres (Kraemer et al., 1993; Kraemer & Ratamess, 2005; Fragala et al., 2011; Szivak et al., 2012).

Corticotróficos pituitários e células adrenocorticais expressam os receptores de interleucina-6 (IL-6), e a IL-6 é capaz de induzir um aumento de cortisol, tanto direta quanto indiretamente (Bethin et al., 2000; Steensberg et al., 2003). IL-6 pode ser liberada do músculo por meio de dano muscular ou independentemente deste processo (Gillum et al., 2011). Parece que a IL-6 trabalha como um sensor de energético e é claramente aumentada quando o glicogênio intramuscular é baixo (Pedersen, 2012). Exercícios contrarresistência mais

intensos promovem um maior consumo de glicose e glicogênio muscular e pode estar associado aos de sintomas clínicos de tontura e náusea. Nossos resultados demonstraram que, os valores médios de cortisol nos homens no momento IP aumentaram aproximadamente duas vezes e permaneceram elevados durante 30 minutos após a conclusão do protocolo. Respostas semelhantes foram observadas em homens e mulheres após um protocolo de treinamento contrarresistência de alta intensidade e com intervalos de descanso extremamente curtos (Szivak et al., 2012). Interessantemente, os homens apresentaram uma maior incidência (71,4%) de sintomas clínicos, tais com tontura e náusea, comparados as mulheres (0%). Estas diferenças associadas a resposta do cortisol podem demonstrar que para os homens o protocolo de treinamento foi mais extenuante do que nas mulheres. Portanto, pode-se especular que o aumento do cortisol induzido pela exaustão ocorreu nos homens e não nas mulheres.

Protocolos de exercícios contrarresistência intensos têm mostrado provocar respostas hormonais agudas significativas que fazem partem de um sistema integrado de sinalização para inúmeras células alvo associadas a adaptações fisiológicas para o treinamento contrarresistência. Nossos dados indicam que existem diferenças sexuais marcantes na capacidade de resposta da testosterona e cortisol para o mesmo protocolo de exercício contrarresistência. Apesar de muitos exercícios serem também indicados para as mulheres, estes não podem atender respostas específicas porque as recomendações são principalmente em estudos baseados com homens. Assim, futuras pesquisas implicam na necessidade de se compreender mais claramente a associação entre as diferenças sexuais nas respostas hormonais agudas (ou seja, testosterona e cortisol), e adaptações fisiológicas provocadas pelas variações de exercícios contrarresistência/protocolo de treinamento. Além disso, foi encontrada uma correlação positiva e significativa entre as respostas de testosterona e cortisol nas mulheres. Portanto, futuras pesquisas devem tentar compreender com mais clareza a ligação entre as respostas de testosterona e cortisol induzidas pelas variações de variáveis (intensidade, volume, etc) de exercício contrarresistência em mulheres.

## APLICAÇÕES PRÁTICAS

Nossos resultados indicam que existem diferenças sexuais marcantes nas respostas de testosterona e cortisol. Os homens obtiveram maior aumento na magnitude de testosterona e cortisol quando comparado às mulheres a partir de um mesmo protocolo de exercício contrarresistência para todo corpo. Os resultados deste estudo evidenciam que, em relação à

resposta hormonal aguda (isto é, testosterona e cortisol), o protocolo tradicional de hipertrofia de corpo inteiro pode ser mais adequado para homens do que para mulheres. Talvez, nas mulheres o protocolo mais intenso pode ser necessário para provocar aumentos na testosterona. No entanto, os treinadores devem ter cuidado na aplicação destes protocolos com aumentos temporários de cortisol de forma crônica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BETHIN, K. E. et al. Interleukin-6 is an essential, corticotropin-releasing hormone-independent stimulator of the adrenal axis during immune system activation. **Proc Natl Acad Sci U S A**, n.97, p.9317-9322, 2000.

COPELAND, J. L. et al. Hormonal responses to endurance and resistance exercise in females aged 19-69 years. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, n.57, p.158-165, 2002.

DESCHENES, M. R.; KRAEMER, W. J. Performance and physiologic adaptations to resistance training. **Am J Phys Med Rehabil**, n.81, Suppl.11, p.3-16, 2002.

ENEA, C. et al. Circulating androgens in women: exercise-induced changes. **Sports Med**, n.41, p.1-15, 2011.

ENNS, D. L.; TIIDUS, P. M. The influence of estrogen on skeletal muscle: sex matters. **Sports Med**, n.40, p.41-58, 2010.

FRAGALA, M. S. et al. Neuroendocrine-immune interactions and responses to exercise. **Sports Med**, n.41 p.621-639, 2011.

FRAGALA, M. S. et al. Glucocorticoid receptor expression on human B cells in response to acute heavy resistance exercise. **Neuroimmunomodulation**, n.18, p.156-164, 2011.

GILLUM, T. L. et al. A review of sex differences in immune function after aerobic exercise. **Exerc Immunol Rev**, n.17, p.104-121, 2011.

HAKKINEN, K.; PAKARINEN, A. Acute hormonal responses to heavy resistance exercise in men and women at different ages. **Int J Sports Med**, n.16, p.507-513, 1995.

Hakkinen, K. et al. 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 A Biol Sci Med Sci** , n.55, p.95-105, 2000.

HICKS, A. L. et al. Sex differences in human skeletal muscle fatigue. **Exerc Sport Sci Rev**, n.29, p.109-112, 2001.

KRAEMER, R. R. et al. Follicular and luteal phase hormonal responses to low-volume resistive exercise. **Med Sci Sports Exerc**, n.27, p.809-817, 1995.

KRAEMER, W. J. et al. Effects of different heavy-resistance exercise protocols on plasma beta-endorphin concentrations. **J Appl Physiol** , n.74, p.450-459, 1993.

KRAEMER, W. J. et al. Changes in hormonal concentrations after different heavy-resistance exercise protocols in women. **J Appl Physiol**, n.75, p.594-604, 1993.

KRAEMER, W. J. et al. Endogenous anabolic hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise in males and females. **Int J Sports Med**, n.12, p.228-235, 1991.

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

KRAEMER, W. J. et al. The effects of short-term resistance training on endocrine function in men and women. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**, n.78, p.69-76, 1998.

KRAEMER, W. J. et al. Hormonal responses to consecutive days of heavy-resistance exercise with or without nutritional supplementation. **J Appl Physiol**, n.85, p.1544-1555, 1998.

LINNAMO, V. et al. Acute hormonal responses to submaximal and maximal heavy resistance and explosive exercises in men and women. **J Strength Cond Res**, n.19, p.566-571, 2005.

LUKASKI, H. C. et al. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. **J Appl Physiol**, n.60, p.1327-1332, 1986.

MARX, J. O. et al. Low-volume circuit versus high-volume periodized resistance training in women. **Med Sci Sports Exerc**, n.33, p.635-643, 2001.

NAKAMURA, Y. et al. Hormonal responses to resistance exercise during different menstrual cycle states. **Med Sci Sports Exerc**, n.43, p.967-973, 2011.

NINDL, B. C. et al. Testosterone responses after resistance exercise in women: influence of regional fat distribution. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, n.11, p.451-465, 2001.

PEDERSEN, B. K. Muscular interleukin-6 and its role as an energy sensor. **Med Sci Sports Exerc**, n.44, p.392-396, 2012.

RUSS, D. W.; KENT-BRAUN, J. A. Sex differences in human skeletal muscle fatigue are eliminated under ischemic conditions. **J Appl Physiol**, n.94, p.2414-2422, 2003.

SALLINEN, J. et al. Dietary intake, serum hormones, muscle mass and strength during strength training in 49 - 73-year-old men. **Int J Sports Med**, n.28, p.1070-1076, 2007.

SPIERING, B. A. et al. Resistance exercise biology: manipulation of resistance exercise programme variables determines the responses of cellular and molecular signalling pathways. **Sports Med**, n.38, p.527-540, 2008.

STEENSBERG, A. et al. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, n.285, p.433-437, 2003.

SZIVAK, T. K. et al. Adrenal Cortical Responses to High Intensity, Short Rest, Resistance Exercise in Men and Women. **J Strength Cond Res**, 2012.

TARNOPOLSKY, M. A. Gender differences in substrate metabolism during endurance exercise. **Can J Appl Physiol**, n.25, p.312-327, 2000.

Villanueva, M. G. et al. Influence of rest interval length on acute testosterone and cortisol responses to volume-load-equated total body hypertrophic and strength protocols. **J Strength Cond Res** , n.26, p.2755-2764, 2012.

VINGREN, J. L. et al. Effect of resistance exercise on muscle steroid receptor protein content in strength-trained men and women. **Steroids**, n.74.p.1033-1039, 2009.

Vingren, J. L. et al. Testosterone physiology in resistance exercise and training: the up-stream regulatory elements. **Sports Med**, n.40, p.1037-1053, 2010.

WOLF, M. R. et al. Sex differences in creatine kinase after acute heavy resistance exercise on circulating granulocyte estradiol receptors. **Eur J Appl Physiol**, n.112, p.3335-3340, 2012.

# 6 CONCLUSÕES

Estes resultados fornecem uma perspectiva sobre as relações entre gênero e mudanças temporais de citocinas e hormônios durante e após uma sessão de exercícios contrarresistência para todo o corpo. Para obter métodos eficientes e práticos de tratamento/prevenção ou de treinamento, é necessária uma melhor compreensão da interação entre fatores do treinamento, tais como, os princípios de exercícios contrarresistência e mediadores/biomarcadores de estados pró ou anti-inflamatórios e/ou hormonais. Por isso, nossos dados indicam que devemos observar as diferenças sexuais na prescrição e nas suas adaptações ao treinamento contrarresistência, pois a maioria dos programas de treinamento utilizados é baseada em estudos com homens.

Além disso, sugere-se que novas pesquisas sejam realizadas, devido à lacuna de respostas em mulheres em diferentes situações (como por exemplo, sem uso de contraceptivo), pois as mulheres do presente estudo faziam uso de contraceptivo oral.

# 7 COMENTÁRIOS

Na primeira reunião com meu orientador após o ingresso no mestrado, decidimos a temática do projeto, que seria a resposta do exercício contrarresistência nas respostas hormonais e citocínicas em homens e mulheres jovens. Com a aprovação do projeto na FAPEMIG e Comitê de Ética, começamos a realização de pilotos para identificar possíveis vieses. Posteriormente à este período realizamos as adequações necessárias para o bom andamento do projeto.

Como na graduação tive pouca vivência em laboratório, comecei a frequentar e aprender os procedimentos laboratoriais para realização das analises da pesquisa (normas de segurança, manipulação do material, ELISA, etc.), tendo o auxilio de técnicos, tanto de nosso laboratório como de outros, e também com alunos do grupo de pesquisa BIOEX. O que ficou muito evidente foi o meu amadurecimento tanto pessoal como profissional ao longo destes dois anos sobre a orientação do professor Fabio Lera Orsatti. Para a realização da pesquisa foi necessário o auxílio de profissionais de outras áreas como: biomédico, nutricionista, farmacêutico e médico e esta interação com outras áreas também me ajudaram no desenvolvimento.

Já quanto à pesquisa uma possível limitação foi número de voluntários, mas isso foi pelo limitado numero de kits para as analises e a os critérios de inclusão (ter uma amostra homogenia). O ponto positivo é que mostramos que as diferenças entre os gêneros são grandes em respostas ao exercício e a prescrição do treino não deve ser a mesma para ambos. Nestes dois anos participei de três eventos científicos, apresentamos seis resumos em congresso sendo dois como primeiro autor, escrevemos dois artigos e um ainda em preparação.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


ALEMANY, J. A. et al. Effects of dietary protein content on IGF-I, testosterone, and body composition during 8 days of severe energy deficit and arduous physical activity. **J Appl Physiol**, n.105,p.58-64, 2008.

BETHIN, K. E. et al. (2000). Interleukin-6 is an essential, corticotropin-releasing hormone-independent stimulator of the adrenal axis during immune system activation. **Proc Natl Acad Sci U S A** , n.97, p.9317-9322, 2000.

BUFORD, T. W. et al. Resistance exercise-induced changes of inflammatory gene expression within human skeletal muscle. **Eur J Appl Physiol**, n.107 p.463-471, 2009.

COPELAND, K. C.; UNDERWOOD, L. E.; VAN WYK, J. J. Induction of immunoreactive somatomedin C human serum by growth hormone: dose-response relationships and effect on chromatographic profiles. **J Clin Endocrinol Metab**, n.50, p.690-697, 1980.

CALLE, M. C.; FERNANDEZ M. L. Effects of resistance training on the inflammatory response. **Nutr Res Pract**, n.4 p.259-269, 2010.

CINTRA, I.P. et al . Métodos de inquéritos dietéticos. **Cadernos de Nutrição**, n.13, p.11-23, 1997.

DOHI, K. et al. Lymphocyte proliferation in response to acute heavy resistance exercise in women: influence of muscle strength and total work. **Eur J Appl Physiol**, n.85, p.367-373, 2001.

EDWARDS, K. M. et al. Sex differences in the interleukin-6 response to acute psychological stress. **Biol Psychol**, n.71, p.236-239, 2006.

ENEA C, et al. Circulating androgens in women: exercise-induced changes. **Sports Med**, n.41 p.1-15, 2011.

ENNS, D. L.; TIIDUS P. M. The influence of estrogen on skeletal muscle: sex matters. **Sports Med** n.40, p.41-58, 2010.

FEBBRAIO, M. A.; PEDERSEN B. K. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? **Exerc Sport Sci Rev**, n.33, p.114-119, 2005.

FRAGALA, M. S. et al. Neuroendocrine-immune interactions and responses to exercise. **Sports Med**, n.41, p.621-639, 2011.

FRAGALA, M. S. et al. Glucocorticoid receptor expression on human B cells in response to acute heavy resistance exercise. **Neuroimmunomodulation**, n.18, p.156-164, 2011.

FRYSTYK J. Exercise and the growth hormone-insulin-like growth factor axis. **Med Sci Sports Exerc**, n.42, p58-66, 2010.

GILLUM, T. L. et al. A review of sex differences in immune function after aerobic exercise. **Exerc Immunol Rev**, n.17 p.104-121, 2011.

HAKKINEN, K.; PAKARINEN A. Acute hormonal responses to heavy resistance exercise in men and women at different ages. **Int J Sports Med**, n.16, p.507-513, 1995.

HAKKINEN, K. et al. Effects of heavy resistance/power training on maximal strength, muscle morphology, and hormonal response patterns in 60-75-year-old men and women. **Can J Appl Physiol**, n.27, p.213-231, 2002.

HIROSE, L. et al. Changes in inflammatory mediators following eccentric exercise of the elbow flexors. **Exerc Immunol Rev**, n.10, p.75-90, 2004.

IZQUIERDO, M. et al. Cytokine and hormone responses to resistance training. **Eur J Appl Physiol**, n.107, p.397-409, 2009.

KEIZER, H. et al. Changes in basal plasma testosterone, cortisol, and dehydroepiandrosterone sulfate in previously untrained males and females preparing for a marathon. **Int J Sports Med**, n.10, Suppl.3, p.139-145, 1989.

KOISTINEN, H. et al. Effect of marathon run on serum IGF-I and IGF-binding protein 1 and 3 levels. **J Appl Physiol**, n.80, p.760-764, 1996.

KONECNA, L. et al. Modulation of IL-6 production during the menstrual cycle in vivo and in vitro. **Brain Behav Immun**, n.14, p.49-61, 2000.

KRAEMER, W. J. et al. Changes in hormonal concentrations after different heavy-resistance exercise protocols in women. **J Appl Physiol**, n.75, p.594-604, 1993.

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

MATHUR, N.; PEDERSEN, B. K. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. **Mediators of inflammation**, v.2008, 6 p., 2009.

NINDL, B. C. et al. Overnight responses of the circulating IGF-I system after acute, heavy-resistance exercise. **J Appl Physiol**, n.90, p.1319-1326, 2001.

NORTHOFF, H. et al. Gender- and menstrual phase dependent regulation of inflammatory gene expression in response to aerobic exercise. **Exerc Immunol Rev**, n.14, p.86-103, 2008.

PAULSEN, G. et al. Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? **Exerc Immunol Rev**, n.18, p.42-97, 2012.

PEDERSEN, B. K. et al. Role of myokines in exercise and metabolism. **J Appl Physiol** n.103, p.1093-1098, 2007.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. **Physiol Rev**, n.88, p.1379-1406, 2008.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. **Nat Rev Endocrinol**, n.8, p.457-465, 2012.

PETERSEN, A. M.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **J Appl Physiol** , n.98, p.1154-1162, 2005.

PETERSEN, A. M.; PEDERSEN, B. K. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. **J Physiol Pharmacol**, n.57, Suppl. 10, p.43-51, 2006.

SERRANO, A. L. et al. Interleukin-6 is an essential regulator of satellite cell-mediated skeletal muscle hypertrophy. **Cell Metab**, n.7, p.33-44, 2008.

STEENSBERG, A. et al. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, n.285, p.433-437, 2003.

STUPKA, N. et al. Gender differences in muscle inflammation after eccentric exercise. **J Appl Physiol**, n.89, p.2325-2332, 2000.

SZIVAK, T. K. et al. Adrenal Cortical Responses to High Intensity, Short Rest, Resistance Exercise in Men and Women. **J Strength Cond Res**, 2012.

TIMMONS, B. W. et al. Influence of gender, menstrual phase, and oral contraceptive use on immunological changes in response to prolonged cycling. **J Appl Physiol** , n.99, p.979-985, 2005.