Endocrinologia e
Medicina Estética
Edição V

Capítulo 7

IMPACTOS DOS HORMÔNIOS ANABÓLICOS ENDÓGENOS NA SÍNTESE DE MASSA MUSCULAR

MATHEUS PIGNATO WILTEMBURG ALVES[1]
ANA LARA GIMENES OLIANI[1]
ANDRÉ GIMENES OLIANI[1]
BRENO REGINATO RODRIGUES DI FIORE[1]
GIULIA SERINOLI SILVA[1]
GIULIA PIGNATO WILTEMBURG ALVES[1]
MATEUS DANIEL RIBEIRO MEGIOLARO[2]
SAMIA CALED KADRI[1]

[1]Discente – Medicina da Universidade São Francisco
[2]Discente - Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo

Palavras-chave: *Anabolismo; Hipertrofia; Hormônios*

DOI 10.59290/978-65-6029-226-0.7

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Os hormônios anabólicos endógenos desempenham um papel crucial na síntese de massa muscular, regulando o metabolismo proteico e promovendo o crescimento muscular (KRAEMER, 2020).

Os principais hormônios anabólicos incluem a testosterona, que atua através de vias de sinalização genômicas e não genômicas, ativação de células satélites e interação com outros mecanismos anabólicos. A testosterona se liga aos receptores androgênicos no músculo esquelético, promovendo a síntese proteica e o crescimento muscular (KRAEMER, 2020). O hormônio do crescimento (GH) estimula a produção do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) no fígado e em outros tecidos, promovendo diretamente o crescimento muscular. O GH e o IGF-1 são regulados por uma complexa rede de proteínas de ligação que modulam sua atividade biológica, podendo estimular ou inibir suas ações. Esses hormônios operam através de eixos hormonais específicos que influenciam diretamente a síntese e a degradação de proteínas musculares (KRAEMER, 2020).

Por outro lado, os glicocorticóides, como o cortisol, exercem um efeito catabólico que pode contrabalançar os efeitos anabólicos desses hormônios, comprometendo a síntese de massa muscular em determinadas condições metabólicas adversas (KRAEMER, 2020).

O impacto desses hormônios na síntese de massa muscular é significativo, pois regulam o turnover proteico, promovendo a síntese e inibindo a degradação de proteínas musculares. A interação entre esses hormônios, a disponibilidade de aminoácidos e a atividade física são fatores determinantes para a manutenção e o aumento da massa muscular ao longo da vida (KRAEMER, 2020).

Portanto, o equilíbrio hormonal, aliado à prática regular de exercícios físicos, desempenha um papel essencial na manutenção da saúde muscular e na prevenção de condições metabólicas associadas, como a sarcopenia e a obesidade sarcopênica (SILVA *et al*., 2006).

Sabemos que, em homens, a testosterona está fortemente associada ao aumento da massa muscular devido à sua capacidade de ativar receptores androgênicos e promover a síntese proteica muscular (HANDELSMAN *et al*., 2018)

Já no sexo feminino, a produção de testosterona é menor, e sua relação com a massa muscular é mais complexa. Estudos indicam que a testosterona biodisponível, em vez da testosterona total, está associada ao aumento da massa e força muscular na pré-menopausa (ALEXANDER *et al*., 2024). Além disso, há um papel anabólico de testosterona em mulheres, relacionado à propriedade proteica muscular (WANG *et al*., 2012).

Um dos exemplos mais notáveis é a sarcopenia, condição caracterizada pela perda progressiva de massa e força muscular. Um dos fatores contribuintes para esse processo é a redução nos níveis de hormônios anabólicos, como testosterona, GH e IGF-1, que ocorre naturalmente com o envelhecimento. Essa diminuição hormonal leva a um balanço proteico negativo, resultando em atrofia muscular (SILVA *et al*., 2006)

A prática regular de exercício físico é considerada uma intervenção eficaz na prevenção e no tratamento da sarcopenia e da obesidade sarcopênica. O treinamento resistido, em particular, modula significativamente os hormônios anabólicos endógenos, promovendo a liberação de testosterona, GH e IGF-1. Além disso, melhora a sensibilidade à insulina, facilitando a captação de nutrientes pelas células musculares e otimizando o ambiente anabólico

necessário para o crescimento muscular (SILVA *et al*., 2006).

MÉTODOS

A pesquisa foi realizada através das bases científicas de dados PubMed, Scielo e Springer, por meio dos descritores "Anabolismo"; "Hipertrofia"; "Hormônios", respectivamente em inglês. Tais descritores foram selecionados através de sua aplicabilidade na plataforma oficial DeCs/MeSH.

Como resultado da busca para a composição deste estudo de revisão integrativa, foram encontrados 45 artigos, dos quais, todos tiveram a leitura do título e resumo aplicados. Destes, 30 artigos foram minuciosamente avaliados e lidos por completo. A seleção dos artigos utilizados foi feita através da aplicabilidade dos critérios de inclusão: periodicidade de 2005 a 2025, idioma português e inglês, estudos disponibilizados na íntegra e pertinência ao tema abordado. Foram excluídos da pesquisa artigos fora da periodicidade desejada, duplicatas, abordagem fora de pertinência para a temática proposta, artigos disponibilizados apenas na forma de resumo e que não atendiam os demais critérios de inclusão.

Após a conclusão da seleção proposta, foram incluídos nesta pesquisa 22 artigos, dos quais foi possível obter a coleta de dados e informações necessárias para a abordagem dos tópicos propostos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As características dos seres vivos resultam de processos bioquímicos coordenados. O metabolismo é o responsável por diversas funções no organismo, garantindo a manutenção da homeostase (o equilíbrio interno). Dessa forma, o corpo está constantemente realizando reações para executar várias tarefas, como gerar energia para atividades físicas. Em termos simples, o metabolismo é a sequência de reações bioquímicas e processos físicos que envolvem a degradação, síntese ou transformação de moléculas e nutrientes dentro das células vivas. Assim, ele pode ser descrito como o conjunto de reações bioquímicas que controlam a formação e degradação de substâncias no organismo, enquanto as vias metabólicas são grupos específicos de reações que dessempenham funções determinadas.

As funções fundamentais do metabolismo incluem: (1) obtenção e utilização de energia (como para o trabalho mecânico de contração muscular ou o transporte ativo de moléculas e íons); (2) síntese de macromoléculas estruturais e funcionais a partir de compostos simples; (3) crescimento e desenvolvimento celular; e (4) eliminação de produtos excretórios.

Quando realizamos exercícios físicos, nosso corpo necessita de energia para a contração muscular e o metabolismo de cada pessoa reage de forma distinta nesse processo.

Essas reações estão associadas à síntese de compostos orgânicos ou à sua decomposição para a produção de ATP, e são coordenadas e catalisadas por proteínas específicas chamadas enzimas. Em nosso metabolismo, ocorrem dois conjuntos principais de reações: anabolismo e catabolismo.

Vias catabólicas: são processos de degradação, onde moléculas orgânicas (como carboidratos, proteínas e lipídeos não esteroides) ingeridas pelos seres vivos são quebradas em moléculas menores. Essas vias são exergônicas e oxidativas. A energia gerada nessas reações é armazenada principalmente na forma de ATP, que é utilizável biologicamente.

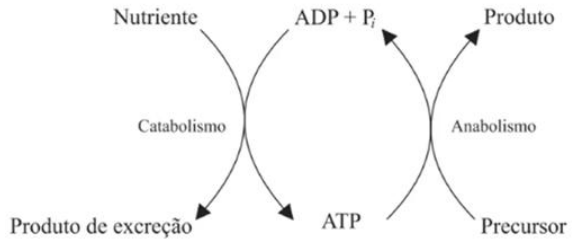
Vias anabólicas: são processos de biossíntese que utilizam pequenas moléculas precursoras para formar compostos maiores e mais complexos. As vias anabólicas são endergônicas, redutivas e requerem energia para ocorrer.

Em síntese, o anabolismo envolve reações químicas responsáveis pela produção de novas moléculas orgânicas nos seres vivos. Ele está relacionado à síntese de compostos orgânicos estruturais e funcionais, como proteínas de membrana, enzimas e hormônios. Essas reações são essenciais para o desenvolvimento e para a reparação celular.

Vale destacar que o anabolismo depende de energia para acontecer. Portanto, o catabolismo influencia diretamente o anabolismo, fornecendo a energia necessária para a síntese de biomoléculas.

A energia livre liberada nas reações catabólicas (processos exergônicos) é utilizada para realizar os processos anabólicos (endergônicos). O catabolismo e o anabolismo, como esquematizado na figura abaixo **(Figura 7.1)**, frequentemente estão acoplados por meio do ATP e do NADPH (nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato, forma reduzida). O ATP é o principal doador de energia para as reações endergônicas, enquanto o NADPH é o principal doador de elétrons para a maioria das biossínteses redutoras.

Figura 7.1 Figura esquemática demonstrando a interação entre catabolismo e anabolismo por meio da transformação da molécula de ATP



Fonte: MOTTA, 2011.

O ATP, ou adenosina trifosfato, é a principal fonte de energia química utilizada pelas células. Sua estrutura é composta pela base nitrogenada adenina, uma molécula de ribose e três grupos fosfato. Quando o ATP sofre hidrólise, libera uma quantidade significativa de energia livre, essencial para a realização de diversas funções vitais. Essa energia é fundamental para manter o equilíbrio interno da célula e garantir o funcionamento adequado dos processos necessários à sua sobrevivência. Dessa forma, o ATP desempenha um papel central nas atividades celulares, sendo indispensável para o bom funcionamento do organismo.

Além de fornecer energia, o ATP funciona como uma "moeda energética" do organismo, sendo responsável, por exemplo, pela contração muscular. Ele também pode transferir um grupo fosfato para outras moléculas, um processo conhecido como fosforilação. A energia armazenada no ATP é usada para diversas atividades, incluindo a contração dos músculos. Uma única molécula de ATP tem energia suficiente para realizar um movimento de força, como o ato de formar pontes cruzadas nas fibras musculares esqueléticas. Nos músculos, a energia derivada do ATP é gerada e consumida para a contração através de sistemas bioquímicos específicos.

Essas reações acontecem o tempo todo em nosso corpo. No entanto, quando não estamos realizando atividades físicas, o organismo ainda precisa gerar energia para manter suas funções vitais, o que é chamado de metabolismo basal. O metabolismo basal é a quantidade mínima de energia necessária para que o organismo, em repouso, consiga manter suas atividades vitais funcionando ao longo de 24 horas.

Apresentação dos Hormônios

Os hormônios são substâncias químicas que, uma vez secretadas, produzem respostas em todo o corpo, regulando os processos de homeostase por meio de células-alvo. Para que esses hormônios sejam secretados, é necessário que as glândulas sejam estimuladas, o que pode ocorrer via três tipos principais de estímulos: humoral, neural e hormonal.

Estímulo humoral: Este estímulo ocorre quando moléculas presentes no sangue (geralmente derivadas de células sanguíneas) alteram a concentração de substâncias plasmáticas, o que induz a liberação hormonal. Além da estimulação, também pode ocorrer inibição em resposta à mesma alteração. Um exemplo disso é a relação entre insulina e glucagon.

Estímulo neural: Nesse caso, a regulação ocorre por meio de neurotransmissores liberados pelos neurônios, que podem aumentar ou inibir a secreção hormonal. Quando estimulam as glândulas, o neurotransmissor aumenta a secreção hormonal; quando inibem, ele impede a liberação hormonal. Em algumas situações, neuropeptídeos são secretados diretamente no sangue para estimular ou inibir outras glândulas.

Estímulo hormonal: Aqui, um hormônio secretado estimula a liberação de outros hormônios, sendo que a inibição ocorre quando a secreção de um hormônio impede a liberação de outros. Ambos os mecanismos (estimulação e inibição) são comuns na regulação hormonal.

Os hormônios são conhecidos como mensageiros químicos, pois transferem informações entre as células e são responsáveis por regular o crescimento, o desenvolvimento, a função reprodutiva e o metabolismo. Eles fazem parte do sistema endócrino, que é a rede de mensageiros químicos do organismo. Os hormônios podem ser classificados em duas categorias químicas: lipossolúveis e hidrossolúveis.

Hormônios lipossolúveis: São moléculas não polares, como os hormônios esteroides (ex: testosterona), derivados do colesterol. Esses hormônios são transportados no sangue por proteínas carreadoras e têm uma vida útil mais longa, podendo durar de dias a semanas. Eles tendem a ter um padrão de secreção crônico, com concentrações relativamente estáveis.

Hormônios hidrossolúveis: São moléculas polares, como o hormônio do crescimento (GH). Esses hormônios circulam no sangue livre ou, alguns menores, ligados a proteína transportadora, que serve como uma proteção para não serem filtrados. Esses hormônios têm uma meia-vida curta, sendo rapidamente degradados por enzimas. Eles têm um padrão de secreção aguda, com concentrações que variam rapidamente e tendem a regular atividades de início rápido e curta duração.

Em resumo, os hormônios desempenham um papel essencial na manutenção da homeostase, regulando a ação de órgãos e sistemas ao longo do corpo. Apesar de serem transportados pelo sangue e, portanto, passarem por todo o corpo, os hormônios afetam apenas os órgãos ou células-alvo, permitindo o sistema endócrino a equilibrar e controlar as funções do organismo.

Discussão dos Hormônios

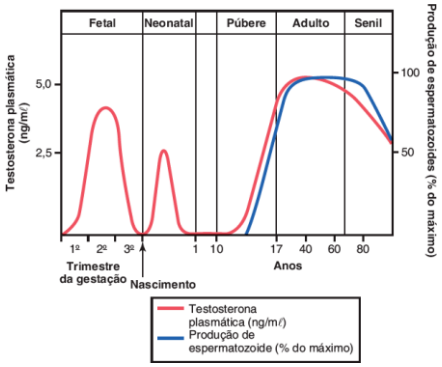
Testosterona

A testosterona é o principal hormônio androgênico produzido pelos seres humanos, sendo significativamente mais abundante nos homens do que nas mulheres, devido à sua produção, expressão gênica e necessidade predominante no sexo masculino. Trata-se de um hormônio esteroide do tipo andrógeno, com fórmula química C19H28O2, sintetizado a partir do colesterol ou diretamente da coenzima A. Sua nomenclatura é originada pela estrutura de ciclopentanoperidrofenantreno, que a classifica como um esteroide, e seus efeitos masculinizantes, que a definem como um andrógeno. A testosterona desempenha várias funções, sendo essencial para a regulação hormonal masculina e feminina, manutenção da massa muscular (tema abordado neste capítulo), equilíbrio hidroeletrolítico e influenciando uma série de outros

hormônios e funções fisiológicas no corpo humano.

Nos homens, como ilustrado no gráfico a seguir **(Gráfico 7.1)**, desde a vida fetal, a principal função da testosterona é a diferenciação sexual, desempenhando seu papel androgênico. Exemplos disso incluem a descida dos testículos, a diferenciação e o desenvolvimento do pênis, saco escrotal e testículos, além do surgimento das características sexuais secundárias durante a puberdade. Durante o período fetal, os testículos são estimulados pela gonadotrofina coriônica, liberada pela placenta, a produzir testosterona. Após o nascimento, por cerca de 10 semanas, sua produção ocorre mesmo sem o estímulo da gonadotrofina, e após esse período, a produção diminui significativamente até a puberdade, quando a produção é reativada pelos hormônios gonadotróficos da adenohipófise. A produção de testosterona se mantém ao longo da vida, com uma redução gradual entre os 50 e 60 anos de idade, quando sua produção tende a diminuir. Existe uma discussão sobre se essa diminuição é de fato relacionada ao envelhecimento ou a distúrbios metabólicos, como a resistência insulínica.

Gráfico 7.1 Gráfico demonstrando a variação da concentração de testosterona plasmática de acordo com a idade



Fonte: GUYTON & HALL, 2021.

A produção de testosterona nos testículos ocorre pelas células intersticiais de Leydig, que representam cerca de 20% da massa testicular em um adulto, sintetizando grandes quantidades do hormônio. Nas glândulas adrenais, a produção de testosterona ocorre no córtex adrenal, mas em quantidades muito menores, o que justifica a diferença na quantidade de testosterona entre os sexos.

Após ser sintetizada, 97% da testosterona é liberada na corrente sanguínea pelos testículos, ligando-se à albumina plasmática ou à globulina de ligação a hormônios sexuais (SHBG). Esse transporte permite que a testosterona seja eficientemente distribuída pelo corpo, atingindo seus órgãos-alvo, com um processo que dura entre 30 minutos e algumas horas, devido ao seu tempo de meia-vida. Parte da testosterona que chega aos tecidos é convertida, principalmente, em di-hidrotestosterona, que possui maior potência de ação que a testosterona. A porção que não exerce esse papel é convertida pelo fígado em deidroepiandrosterona (DHEA) e androsterona, que são conjugadas a sulfatos e outros metabólitos, sendo posteriormente excretadas pela bile e pela urina.

A regulação da testosterona ocorre por meio de diversos hormônios, integrando o eixo hipotálamo-hipófise-testículo, com efeitos tanto inibitórios quanto estimulatórios. No núcleo arqueado do hipotálamo, corpos neuronais produzem LHRH, um hormônio peptídico constituído por uma cadeia de 10 aminoácidos, responsável pela estimulação da produção de LH e FSH pelas células gonadotróficas da adenohipófise. O LHRH é liberado intermitentemente no sistema vascular porta hipotalâmico-hipofisário, formando um padrão pulsátil de liberação, o que resulta em uma liberação pulsátil de LH e FSH. O LH, por sua vez, segue um padrão de variação mais preciso em função do LHRH, enquanto o FSH exibe variações mais sutis e em resposta a mudanças mais persistentes. O LH estimula a produção de testosterona pelas células de Leydig nos testículos, sendo a quantidade

de testosterona liberada proporcional à quantidade de LH disponível. Esse padrão estimulante é mantido pelo feedback negativo da testosterona sobre o hipotálamo, que diminui a produção de LHRH e, consequentemente, de LH, o que reduz a produção de testosterona e mantém o eixo regulado.

Em relação aos mecanismos metabólicos que induzem à hipertrofia muscular, a testosterona desempenha um papel crucial ao estimular a via mTOR (*mammalian target of rapamycin*), uma das principais vias responsáveis pela promoção da síntese de proteínas contráteis no tecido muscular esquelético. A cascata gerada pelo estímulo da testosterona sobre a mTOR ativa outras vias, sendo a principal delas a P70-S6 quinase, responsável por estimular a síntese proteica.

Além de sua modulação muscular, a testosterona possui efeitos sistêmicos significativos, impactando diretamente a saúde óssea ao estimular os osteoblastos, modulando o sistema energético por meio do aumento da taxa metabólica basal, e influenciando o comportamento ao afetar neurotransmissores como dopamina e serotonina, entre outros efeitos metabólicos.

Diversos estímulos influenciam a regulação da testosterona, com destaque para a dieta e o exercício físico. Estudos demonstram que existe uma relação diretamente proporcional entre os níveis séricos de testosterona e o balanço calórico de um indivíduo. Em dietas hipocalóricas, os níveis de testosterona tendem a diminuir, enquanto em dietas hipercalóricas, eles aumentam. Isso pode ser explicado pela necessidade de colesterol ou acetil-CoA para a produção de testosterona, substâncias que estão em menor quantidade em dietas restritas, também utilizadas em outras funções metabólicas. Dietas com 40% de calorias provenientes de gorduras parecem aumentar os níveis de testosterona em comparação com dietas com menores proporções de gorduras, devido ao aumento do substrato disponível. No entanto, elevações nos níveis de testosterona além do fisiológico não parecem impactar diretamente a massa muscular, e dietas hipercalóricas ou hiperlipídicas não são recomendadas com esse intuito. Na realidade, a correlação entre o número de receptores androgênicos no músculo esquelético e o ganho de massa muscular é mais relevante, embora não seja possível, até o momento, aumentar o número de receptores de forma a estimular resultados significativos.

Por fim, a relação entre os níveis de testosterona e a prática de exercícios físicos possui uma correlação significativa, especialmente no contexto da saúde muscular. Diversos estudos indicam que o treinamento resistido, assim como outros tipos de exercício, pode resultar em um aumento transitório nos níveis de testosterona durante e após a atividade física. Esse aumento, por sua vez, estimula a síntese de hormônio de crescimento (GH), e ambos desempenham papéis fundamentais na promoção da síntese de massa muscular.

GH

O hormônio do crescimento (GH) é uma proteína composta por 191 aminoácidos, secretada pelas células somatotróficas da adeno-hipófise. Sua liberação ocorre em picos pulsáteis, sendo a maior parte secretada durante a noite, especialmente durante o sono profundo de ondas lentas.

Embora os mecanismos exatos que controlam essa liberação pulsátil ainda não sejam totalmente compreendidos, acredita-se que fatores como nutrição, metabolismo, esteroides sexuais, além das funções renais e hepáticas, desempenham um papel fundamental, contribuindo para a liberação ideal do GH. A maior parte do GH circulante no sangue está ligada a uma proteína de transporte específica.

Os principais reguladores da liberação do GH são o GHRH (hormônio de liberação do GH) e a somatostatina. O GHRH estimula a secreção de GH, enquanto a somatostatina exerce um efeito inibitório sobre sua liberação. Além disso, o IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina 1), gerado nos tecidos em resposta ao GH e derivado da síntese hepática, também participa da regulação da liberação do hormônio por meio de um mecanismo de feedback negativo.

O GHRH promove a produção de GH ao ativar a adenilato-ciclase nos somatotrofos da hipófise, ligando-se a receptores acoplados à proteína Gas, o que resulta em um aumento do AMPc intracelular. Esse aumento ativa a proteína-quinase A, facilitando a transcrição do gene do GH e, consequentemente, aumentando sua produção. Além disso, o GHRH estimula a produção de receptores específicos, tornando as células mais sensíveis à sua ação.

Por outro lado, a somatostatina, um peptídeo sintetizado em várias regiões do cérebro e em órgãos periféricos, como o pâncreas, exerce um efeito inibitório ao se ligar a receptores específicos nos somatotrofos. Esse processo diminui a atividade da adenilato-ciclase, reduzindo os níveis de AMPc e cálcio intracelulares e promovendo a hiperpolarização das membranas celulares, o que resulta na diminuição da atividade espontânea e da liberação de GH.

Em relação às funções do GH, este hormônio desempenha um papel essencial no crescimento e desenvolvimento dos tecidos, especialmente músculos e ossos. Ele impulsiona a síntese de proteínas em diversas células, estimula a mobilização e o uso de ácidos graxos do tecido adiposo, resultando em maior produção de energia, e reduz o uso de glicose pelo organismo. Dessa forma, o GH ajuda a preservar os carboidratos e favorece o uso de gordura armazenada.

Especificamente na síntese proteica, o GH facilita o transporte de aminoácidos para as células, estimula os ribossomos e aumenta a produção de RNA, o que contribui para a redução do catabolismo proteico. Além disso, o GH favorece a conversão de ácidos graxos em acetil-CoA, tornando a gordura a principal fonte de energia, poupando proteínas e carboidratos.

No metabolismo da glicose, o GH tem três efeitos principais: reduz a utilização de glicose para produção de energia, estimula o armazenamento de glicogênio nos músculos e diminui a captação de glicose pelas células. Para que o GH exerça suas funções de forma eficaz, é necessário a presença de carboidratos, e a insulina desempenha um papel fundamental nesse processo. Caso haja disfunção no pâncreas, o GH não conseguirá exercer adequadamente sua ação.

Além disso, o GH está estreitamente relacionado à prática de atividades físicas. Durante o exercício, os níveis de GH aumentam, sendo que quanto maior o tempo de atividade, maior a liberação do hormônio. Quando atinge seu pico, o GH estimula a liberação do IGF-1, que é o principal agente anabólico do organismo, promovendo a síntese de proteínas.

Mesmo em repouso, após a atividade física, os níveis de GH permanecem elevados por até seis horas, acima dos níveis normais. Isso destaca a importância do descanso para o aumento da massa muscular e a regeneração dos sistemas energéticos.

IGF

Muitos dos efeitos do hormônio do crescimento (GH) sobre o crescimento e o metabolismo são mediados pelos IGFs (fatores de crescimento semelhantes à insulina), também conhecidos como somatomedinas. Esses peptídeos de pequeno porte pertencem a uma família

de proteínas com estrutura semelhante à da insulina.

O IGF-1, principal membro dessa família, é produzido predominantemente pelo fígado em resposta ao GH. Após sua produção, é transportado para outros tecidos, onde exerce suas funções como hormônio endócrino. Quando secretado por tecidos fora do fígado, como as células da cartilagem, o IGF-1 atua localmente de maneira parácrina. A produção de IGF-1 nos ossos é regulada pelo GH, paratormônio e esteroides sexuais, sendo que estes últimos desempenham um papel crucial na regulação local do IGF-1 no sistema reprodutor. As proteínas de ligação têm um papel fundamental no controle da atividade biológica do IGF-1.

Ao contrário da insulina, o IGF-1 mantém o peptídeo C e circula em concentrações mais altas do que a insulina, seja na forma livre, com meia-vida de 15 a 20 minutos, ou ligado a proteínas específicas de ligação, que aumentam sua meia-vida. Essas proteínas são majoritariamente produzidas no fígado, mas também por outros tecidos, atuando de forma autócrina ou parácrina.

O IGF-1 exerce seus efeitos biológicos ao se ligar a receptores específicos localizados na superfície celular. Embora o IGF-1 se ligue principalmente ao seu próprio receptor (IGF-1), alguns de seus efeitos também podem ser mediados pelos receptores de IGF-2 ou insulina (devido à semelhança estrutural entre o IGF-1 e a insulina, o primeiro também se liga ao receptor de insulina, embora com baixa afinidade). Os principais efeitos do IGF-1 incluem a regulação do crescimento corporal, a proliferação celular, a transformação celular e a apoptose.

O IGF-1 é essencial para os efeitos anabólicos e para o crescimento promovido pelo GH. Ele estimula a formação óssea, a síntese de proteínas, a captação de glicose nos músculos, a sobrevivência neuronal e a síntese de mielina. Nas células da cartilagem, o IGF-1 atua de maneira sinérgica com o GH. Ele estimula a replicação das células osteoblásticas, aumenta a síntese de colágeno, a deposição da matriz óssea e reduz a degradação do colágeno. Acredita-se também que o IGF-1 favoreça a reabsorção óssea, recrutando osteoclastos, o que conecta os processos de formação e reabsorção óssea. Além disso, o IGF-1 é capaz de reverter o balanço nitrogenado negativo durante a privação alimentar e de inibir a degradação proteica nos músculos. Sua importância no crescimento linear é evidente, pois crianças com deficiência congênita de IGF-1 enfrentam sérias dificuldades de crescimento.

Os IGFs atuam como mitógenos, estimulando a síntese de DNA, RNA e proteínas, sendo essenciais para o desenvolvimento embrionário, e permanecem na circulação durante a vida adulta. Após o nascimento, o IGF-1 parece ter um papel mais predominante na regulação do crescimento, enquanto o IGF-2 exerce uma função menos conhecida no período pós-natal. As concentrações de IGF-1 são baixas ao nascimento, aumentam significativamente durante a infância e puberdade, e começam a diminuir por volta da terceira década de vida, acompanhando os níveis de GH. Por outro lado, o IGF-2 está presente em concentrações três vezes superiores às do IGF-1 nos adultos, depende pouco do GH e sofre poucas variações com o envelhecimento.

Embora os receptores de insulina e IGF-1 compartilhem semelhanças estruturais e funcionais, suas funções fisiológicas são distintas. Em indivíduos saudáveis, o receptor de insulina está principalmente envolvido em processos metabólicos, enquanto o receptor de IGF-1 medeia o crescimento e a diferenciação celular. A divisão dessas funções é regulada por fatores como a distribuição dos receptores nos tecidos, a afinidade de cada ligante por seu receptor e a

interação do IGF com as IGFBPs (proteínas ligadoras do IGF), que regulam a disponibilidade do IGF-1 para seus receptores nos tecidos-alvo. As IGFBPs geralmente inibem a ação do IGF-1 por ligação competitiva, mas em algumas situações, elas podem aumentar a atividade do IGF-1 ou agir independentemente dele.

Insulina

A insulina é um hormônio anabólico muito potente, do tipo peptídico, composto por duas cadeias de aminoácidos (A e B), conectadas por duas ligações de dissulfeto, totalizando 51 aminoácidos. Ela está diretamente relacionada à disponibilidade de energia no organismo e sua secreção ocorre de forma proporcional à quantidade de calorias absorvidas. Dessa forma, a ingestão de proteínas, gorduras e carboidratos influencia a secreção de insulina, sendo sua relação com os carboidratos a mais estudada, pois esses necessitam da insulina para serem estocados. A principal função da insulina é possibilitar o armazenamento de glicose, principalmente em músculos estriados esqueléticos e tecido adiposo, ativando processos bioquímicos que estimulam o GLUT-4 (transportador de glicose dependente da insulina), responsável pela captação da glicose.

A produção e liberação de insulina ocorre nas células beta do pâncreas, localizadas nas ilhotas de Langerhans, que respondem aos níveis de glicose e outras substâncias que a estimulam para regular a glicemia e outros fatores metabólicos. Quando a glicose é absorvida, ela chega ao pâncreas por meio da corrente sanguínea, onde as células beta, detectam seu aumento. O GLUT-2, transportador específico de glicose no pâncreas, facilita a captação da glicose, desencadeando uma série de reações bioquímicas. O aumento da glicose dentro das células beta provoca o fechamento dos canais de potássio dependentes de ATP, resultando na despolarização celular e na abertura dos canais de cálcio. O influxo de cálcio estimula a fusão da insulina produzida com a membrana plasmática, liberando-a para a corrente sanguínea.

Quando há uma demanda de insulina, geralmente após a ingestão de carboidratos, as células beta liberam insulina para diminuir os níveis de glicose sanguínea. Em contrapartida, quando os níveis de glicose estão baixos, a secreção de insulina diminui para evitar hipoglicemia, enquanto o glucagon, hormônio que antagoniza os efeitos da insulina, entra em ação, promovendo aumento de glicose na corrente sanguínea.

No músculo, a insulina se liga ao GLUT-4, resultando na fosforilação deste receptor e ativando proteínas intracelulares como o IRS-1 (substrato do receptor de insulina 1), que inicia uma cascata de sinalização intracelular. Uma das principais vias ativadas é a fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), que gera a produção de inositol trifosfato (PIP3). O PIP3 ativa a proteína quinase B (AKT), também conhecida como protein kinase B (PKB), cuja ativação é crucial para a translocação do GLUT-4 para a membrana celular, permitindo a captação de glicose. No fígado, a insulina estimula a síntese de glicogênio e inibe a glicogenólise e a gliconeogênese, processos que liberam glicose para a corrente sanguínea, ajudando a manter a estabilidade dos níveis glicêmicos. No tecido adiposo, a insulina favorece o armazenamento de lipídios e inibe sua degradação.

Além disso, a insulina exerce diversos efeitos fisiológicos, como a regulação do apetite ao interagir com centros neuronais no hipotálamo, influenciando neuropeptídeos como o neuropeptídeo Y (NPY) e a pro-opiomelanocortina (POMC). A insulina estimula a POMC e inibe o NPY, promovendo a sensação de saciedade.

Embora a insulina e o IGF-1 compartilhem semelhanças em sua estrutura e mecanismo de ação, elas possuem diferenças significativas. A

insulina também apresenta ação anabólica, embora de forma menos compreendida. Ela aumenta a captação de aminoácidos pelas células musculares, especialmente os aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs), como a leucina, sendo responsável por ativar a via mTORC1. Contudo, ainda não está claro se isso resulta em um aumento direto na síntese de proteínas, embora alguns estudos, tenham mostrado que a insulina reduz a proteólise. (EVERMAN *et al*., 2016). Além disso, a ligação da insulina ao receptor de insulina nas células musculares ativa a cascata de sinalização intracelular, envolvendo a fosforilação da proteína quinase Akt (PKB), que pode também estimular a mTORC1. No entanto, mais estudos são necessários para entender de forma definitiva o mecanismo responsável por seus efeitos anabólicos.

Por outro lado, a insulina é bem estabelecida como um hormônio anti-catabólico, pois inibe a atividade de enzimas proteolíticas, como a caspase-3, o que favorece a manutenção da massa muscular ao evitar seu catabolismo. Estudos mostraram que a insulina regula a caspase-3 via PI3-quinase e MEK, reforçando seu papel na preservação da massa muscular. (GAO *et al*., 2008)

Relação com Quadros Clínicos Específicos

Em diversos quadros clínicos, observa-se a presença de disfunções metabólicas que quebram a homeostase hormonal, impactando a produção e a responsividade hormonal do organismo e, consequentemente, a massa muscular. Entre os principais exemplos estão o envelhecimento e a obesidade, que serão abordados a seguir. É importante ressaltar que a resistência à insulina é o principal fator causal desses distúrbios, embora cada condição possua suas particularidades. Compreender como esse processo ocorre é essencial para o manejo adequado de cada caso. Além disso, será discutido o papel do exercício físico na regulação hormonal e na preservação da massa muscular em diferentes contextos.

A obesidade é uma doença que, em grande parte, resulta em resistência à insulina, o que prejudica as ações do GH, IGF-1 e da própria insulina, uma vez que esses hormônios não conseguem agir corretamente em seus receptores. Isso contribui para a sarcopenia e dificulta o ganho de massa muscular. A testosterona também é afetada, já que o aumento do tecido adiposo e da leptina reduz a pulsação de LH, o que diminui a produção de testosterona. Além disso, outras vias são comprometidas, como a diminuição da SHBG (globulina ligadora de hormônio sexual), o que dificulta o transporte da testosterona no organismo.

No caso dos idosos, diversos fatores contribuem para a sarcopenia, como a redução da atividade física e a presença de doenças crônicas. A resistência à insulina é um dos principais fatores causais, pois está diretamente associada à perda de massa muscular. O envelhecimento por si só já reduz a eficiência metabólica, devido à queda na taxa metabólica basal e à diminuição do gasto energético com atividades físicas. A isso, somam-se maus hábitos ao longo da vida, que favorecem a diminuição da sensibilidade à insulina. O resultado é uma menor ação dos hormônios anabólicos, similar ao que ocorre na obesidade, o que, combinado com a pouca atividade física, a ingestão reduzida de calorias e a baixa eficiência metabólica em absorver e converter nutrientes em energia, leva à perda de massa muscular.

Portanto, a prática regular de atividades físicas é fundamental em ambos os casos, pois é altamente eficaz no combate à resistência à insulina e no estímulo à produção de hormônios anabólicos, como o GH, IGF-1 e testosterona (CIOLAC; GUIMARÃES, 2004).

CONCLUSÃO

Em suma, o capítulo resume e reforça a relevância do tema para a compreensão da fisiologia muscular e suas implicações nas práticas esportivas e clínicas. O estudo aponta que o metabolismo basal, através da interação do anabolismo e catabolismo - que compõem o metabolismo e atuam simultaneamente e de forma integrada - é essencial para o funcionamento das atividades diárias, especialmente por meio da ação hormonal, que influencia diretamente a formação da massa corporal humana. De fato, os hormônios, ao agirem de forma específica em células-alvo e órgãos, desempenham papéis fundamentais na homeostase, permitindo ao sistema endócrino equilibrar e controlar as funções do organismo. O GH, conforme abordado neste capítulo, está diretamente relacionado ao transporte de aminoácidos e ao metabolismo da glicose, sendo o principal agente anabólico do corpo, promovendo a síntese proteica e a liberação de IGF-1, um peptídeo que contribui para o aumento da massa muscular, regulação do crescimento corporal e regeneração dos sistemas energéticos. Na realidade, o IGF-1 também é crucial para os efeitos anabólicos e, de forma paralela, para o aumento do GH. O capítulo esclarece a relação entre hormônios anabólicos, como o GH, que estimula a produção de somatomedinas como o IGF-1, e o bem-estar muscular, por meio de suas diversas atuações, como na formação óssea, síntese de proteínas, captação de glicose nos músculos, sobrevivência neuronal, síntese de mielina e inibição da degradação proteica muscular, entre outras. Dessa forma, fica evidente como uma disfunção metabólica pode impactar a massa muscular, uma vez que o capítulo destaca a importância do equilíbrio hormonal como fator essencial para a funcionalidade e o bem-estar muscular, fornecendo contribuições para estratégias de prevenção e tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, LUA. *et al*. Avaliação da Qualidade da Atenção Primária à Saúde Sob a Perspectiva do Idoso. Ciência & Saúde Coletiva, v. 19, p. 3521, 2014. DOI 10.1590/1413-81232014198.21862013

ALEXANDRE, S.; GATTO, B. *et al* Bioavailable testosterone and androgen receptor activation, but not total testosterone, are associated with muscle mass and strength in females. The Journal of Physiology, v. 0.0, p. 1 – 28, 2024. DOI: 10.1113/JP286803

BODINE, SC. The Role of mTORC1 in the Regulation of Skeletal Muscle mass Faculty reviews, v. 11:32, 2022, DOI: 10.12703/r/11-32.

CARVALHEIRA, JBC.; ZECCHIN, HG.; SAAD, MJA. Vias de Sinalização da Insulina. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 46, n. 4, p. 419–425, ago. 2002.

CIOLAC, E.; GUIMARÃES, G. Exercício Físico e Síndrome Metabólica. Revista Brasileira de Medicina do Esporte, v. 10, 2004. DOI: 10.1590/S1517-86922004000400009

DIABETES MELLITUS E EXERCÍCIO. Revista Brasileira de Medicina do Esporte, v. 6, n. 1, p. 16–22, fev. 2000.

EVERMAN, S.; MEYER, C.; TRAN, L. *et al*. Insulin does not Stimulate Muscle Protein Synthesis During Increased Plasma Branched-chain Amino Acids Alone but Still Decreases Whole Body Proteolysis in Humans, American journal of physiology. Endocrinology and metabolism, v. 311,4, 2016. DOI: 10.1152/ajpendo.00120.2016.

FRYSTYK, J. Exercise and the Growth Hormone-insulin-like Growth Factor Axis. Medicine and science in sports and exercise, vol 42,1, p. 58 – 66, 2010. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3181b07d2d.

GAO, Y.; ORDAS, R.; KLEIN, JD.; PRICE, SR. Regulation of Caspase-3 Activity by Insulin in Skeletal Muscle Cells Involves Both PI3-kinase and MEK-1/2. Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985), v. 105,6, p. 1772 – 1778, 2008. DOI: 10.1152/japplphysiol.90636.2008.

GUILLET, C.; BOIRIE, Y. Insulin Resistance: A Contributing Factor to Age-related Muscle Mass Loss?, Diabetes & metabolism, v. 31 Spec No 2, p. 5S20 – 5S26, 2005. DOI: 10.1016/s1262-3636(05)73648-x.

GUYTON, AC.; HALL, JE. Tratado de Fisiologia Médica. 13. ed. Editora Elsevier, 2017.

HANDELSMAN, D.; HIRSCHBERG, A. *et al*. "Circulating Testosterone as the Hormonal Basis of Sex Differences in Athletic Performance." Endocrine reviews, v. 39,5 p. 803-829, 2018. DOI:10.1210/er.2018-00020

KRAEMER, W.; RATAMESS, N. *et al*. "Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise." Frontiers in endocrinology v. 11 33. 25, 2020. DOI:10.3389/fendo.2020.00033

LONGLAND, TM. *et al*. Higher Compared with Lower Dietary Protein During an Energy Deficit Combined with Intense Exercise Promotes Greater Lean Mass Gain and Fat Mass Loss: A Randomized Trial, The American journal of clinical nutrition, v. 103,3, P. 738 – 746, 2016. DOI: 10.3945/ajcn.115.119339.

MOLINA, PE. Fisiologia Endócrina. 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2021. E-book. p.60. ISBN 9786558040071. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786558040071/. Acesso em: 23 fev. 2025.

MOTTA, V. Bioquímica. 2. ed. Rio de Janeiro: MedBook Editora, 2011. E-book. p.14. ISBN 9786557830208. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786557830208/. Acesso em: 20 fev. 2025.

REVISTA CIÊNCIA E ESTUDOS ACADÊMICOS DE MEDICINA – NÚMERO 14. Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT (Cáceres), p. 92-109, 2021. Impactos da Síndrome Metabólica na Adolescência e na Puberdade: Revisão da Literatura.

SMITH, SJ. *et al*. Examining the Effects of Calorie Restriction on Testosterone Concentrations in Men: A Systematic Review and Meta-analysis. Nutrition reviews, v. 80,5, P. 1222-1236, 2022. DOI: 10.1093/nutrit/nuab072.

SILVA, AOF.; SILVA, JV.; CASTRO, OG.; *et al*. Fisiologia da Atividade Motora. Porto Alegre: SAGAH, 2019. E-book. p.67. ISBN 9788595027541. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/978859-5027541/. Acesso em: 20 fev. 2025.

SILVA, T., FRISOLI, A., *et al*. Sarcopenia associada ao envelhecimento: aspectos etiológicos e opções terapêuticas. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 46, n. 6, p. 391-397, 2006. DOI: 10.1590/S0482-50042006000600006

WANG, X.; SMITH, G. *et al*. Testosterone increases the muscle protein synthesis rate but does not affect very-low-density lipoprotein metabolism in obese premenopausal women. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, v. 302, cap.6, p. E740 – E746.. DOI: 10.1152/ajpendo.00533.2011

YOSHIDA, T.; DELAFONTAINE, P. Mechanisms of IGF-1-Mediated Regulation of Skeletal Muscle Hypertrophy and Atrophy. Cells, V. 9,9, 2020. DOI: 10.3390/cells9091970.