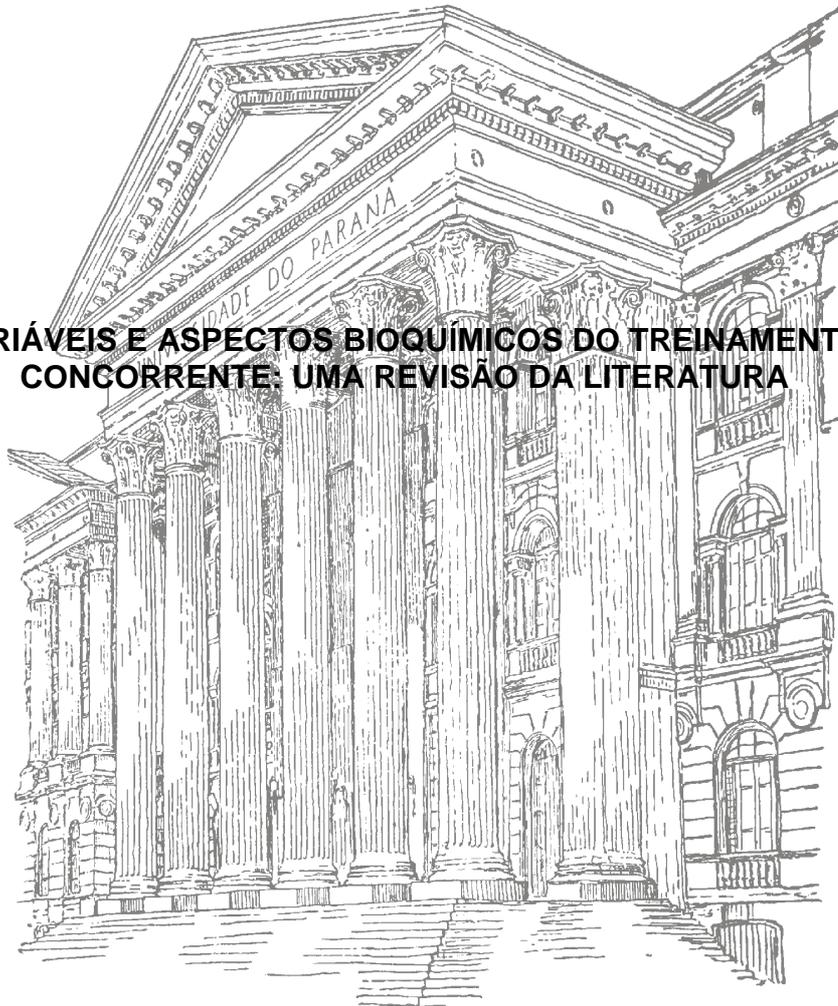


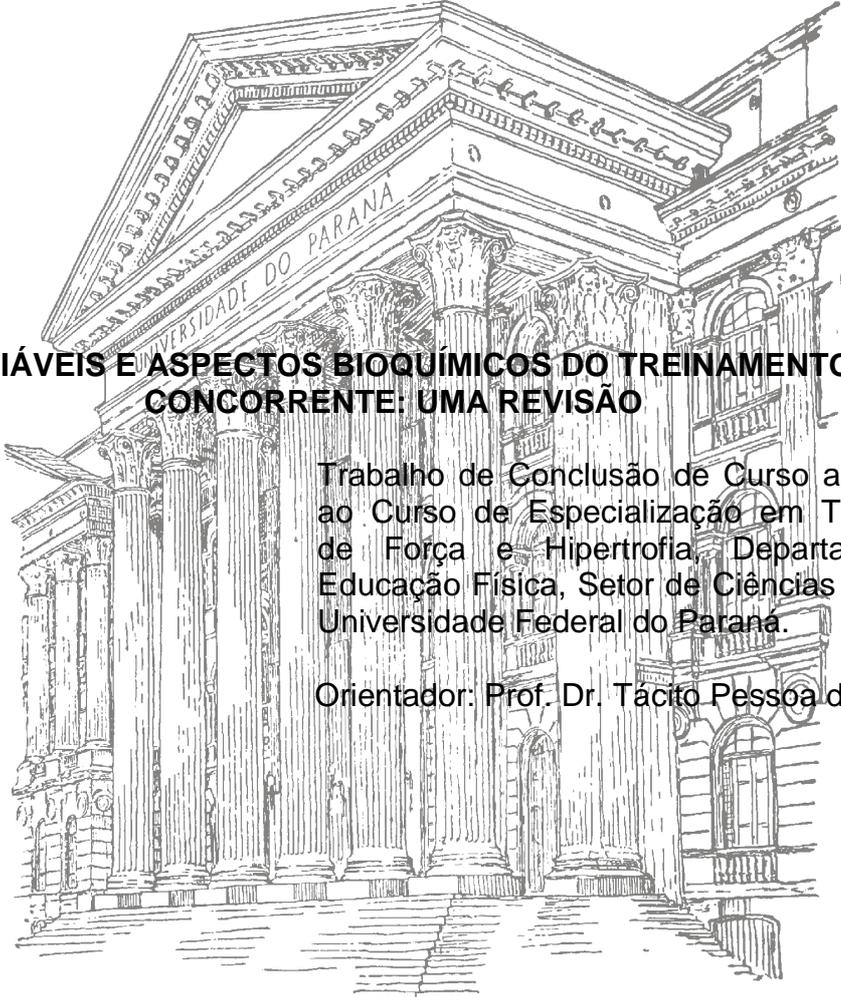
DIOGO SCHIMUNDA NEHER

**VARIÁVEIS E ASPECTOS BIOQUÍMICOS DO TREINAMENTO
CONCORRENTE: UMA REVISÃO DA LITERATURA**



**CURITIBA
2014**

DIOGO SCHIMUNDA NEHER



**VARIÁVEIS E ASPECTOS BIOQUÍMICOS DO TREINAMENTO
CONCORRENTE: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Especialização em Treinamento de Força e Hipertrofia, Departamento de Educação Física, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Tácito Pessoa de Souza Jr

**CURITIBA
2014**

RESUMO

A compreensão do treinamento concorrente e suas implicações no metabolismo celular são de suma importância para o aperfeiçoamento do treinamento de força e seus resultados a curto e longo prazo em resposta ao exercício concomitante. Esse estudo de revisão buscou expor alguns dos achados mais recentes e estudos já consolidados na área de treinamento concorrente. Várias são as hipóteses levantadas à cerca do treinamento concorrente e como ele pode interferir no treinamento de força como no treinamento de aeróbio. Dentre as hipóteses levantadas destaca-se a do *overtraining* como um dos fatores chaves que atenua o efeito da interferência entre ambos os exercícios. Além disso, fatores bioquímicos vêm sendo estudados para aprofundar os conhecimentos a nível celular dos ajustes que ocorrem durante o treinamento concorrente. Fato é que os ajustes intra e extracelulares ocasionadas pelos diferentes estímulos de treinamento concorrente realmente causam um decréscimo do ganho de força a médio e longo prazo, caso os estímulos de treinamento não sejam dados corretamente e com a devida recuperação entre os diferentes treinamentos. Ainda são necessários mais estudos visando uma maior compreensão das interações bioquímicas que ocorrem no organismo humano para que consigamos aprimorar os protocolos de treinamento concorrente, minimizando assim os efeitos causados por ele.

Palavras-chave: Treinamento concorrente. Exercício. Força. Resistência.

ABSTRACT

The concurrent training and understanding of its implications in cellular metabolism are critical for the improvement of strength training and its results in the short and long term in response to exercise concurrently. This review study sought to expose some of the most recent findings and studies already established in the area of concurrent training. There are several hypotheses about the training and competing as it may interfere with strength training and aerobic training in. Among the hypotheses stands out as one of the overtraining of the key factors that attenuates the effect of interference between the two exercises. In addition, biochemical factors have been studied to broaden the knowledge of the cellular level adjustments that occur during concurrent training. Fact is that the adjustments cause by intra- and extracellular stimuli of different concurrent training actually cause a decrease in strength gains in the medium and long term if the stimuli are not training data correctly and with proper recovery between different training. Although further studies are needed in order to better understand the biochemical interactions that occur in the human body so we can improve the concurrent training protocols, thus minimizing the effects caused by it.

Key Words: Concurrent training. Exercise. Endurance. Strength.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
2 - METODOLOGIA.....	6
3 - DEFINIÇÕES DO TREINAMENTO CONCORRENTE.....	7
3.1 DIRETRIZES DO TREINAMENTO DE FORÇA.....	10
3.2 DIRETRIZES DO TREINAMENTO AERÓBIO	13
4 - FATORES BIOQUÍMICOS DO EXERCÍCIO	16
4.1 POTENCIAL DE OXIRREDUÇÃO.....	17
4.2 - POTENCIAL DE FOSFORILAÇÃO	18
4.3 - MENSAGEIROS SECUNDÁRIOS.....	18
4.4 - FATOR DE CRESCIMENTO INSULINA (IGF)	19
4.5 - PROTEÍNA KINASE B (AKT)	20
5 - ASPECTOS BIOQUÍMICOS DO AJUSTE AO TREINAMENTO CONCORRENTE ...	22
6 - CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
7 - REFERÊNCIAS.....	27

1. INTRODUÇÃO

O chamado treinamento concorrente vem sendo muito abordado pela literatura nos últimos anos. Segundo alguns autores, esse tipo de treinamento é assim denominado por mesclar em um mesmo treino ou ciclos de treinamentos, tanto estímulos anaeróbios de força como aeróbios. As diferenças entre os dois tipos específicos de treino são claras e parece haver uma interferência negativa no desempenho quando se combina a resistência aeróbia e a força num mesmo período de treinamento.

Várias modalidades esportivas exigem a estruturação de programas de treinamento que combinem a força e a resistência aeróbia para aperfeiçoar seu desempenho em jogos e competições. Essa otimização depende do tipo, da intensidade, da duração e da frequência de treinamento.

Segundo Vitasovic e Saldanha (2001) o dado mais consistente sobre o treinamento concorrente indica que esta estratégia atenua o ganho de força e potência em comparação ao treinamento de força isolado.

Entretanto, a literatura apresenta resultados controversos. Algumas pesquisas sugerem que não existe interferência do treinamento concorrente sobre o rendimento de força ou potência aeróbica. No entanto, em um estudo conduzido por Nelson et al. (1990) foi demonstrado que a realização do treinamento concorrente prejudica o desenvolvimento da potência aeróbica. Esta controvérsia pode estar relacionada ao nível de ajuste ao estímulo do treino concorrente.

Devemos levar em consideração fatores bioquímicos que estão atrelados aos variados ajustes tanto do treinamento resistido como do treinamento de *endurance*, que exercem forte influencia e tem sido mais estudados na atualidade.

Sendo assim, esse estudo de revisão tem como objetivo fazer um apanhado geral do que vem sendo publicado no meio científico sobre as implicações práticas do treinamento concorrente para possível atenuação do efeito dessa interferência causada pelo treinamento de resistência aeróbica no treinamento de força e vice-versa.

2 - METODOLOGIA

O estudo constitui-se de uma pesquisa analítica de revisão da literatura (THOMAS; NELSON, 2002). Foram analisados artigos científicos originais para verificação de antecedentes e de revisão da literatura para melhor compreensão do tema. As bases de dados das entidades PubMed, SciELO e LILACS utilizando as palavras chaves "Treinamento de força", "Treinamento concorrente", "*Endurance*" e "Resistência" foram usadas para a busca de publicações.

3 – DEFINIÇÕES DO TREINAMENTO CONCORRENTE

O treinamento concorrente pode alterar o balanço hormonal de anabólico para catabólico, reduzindo a hipertrofia muscular e conseqüentemente os ganhos de força (LEVERITT et al., 1999). O impedimento dos ganhos de força com a combinação do treinamento com pesos e de *endurance* segundo Sale et al. (1990) provavelmente depende de vários fatores, incluindo o nível de treinamento dos indivíduos, volume e a frequência do treinamento e a forma como os dois métodos de treinamento estão integrados (POWERS; HOWLEY, 2005).

Uma possível explicação para isso é que o treinamento de força e de resistência realizado no mesmo dia pode acarretar um menor esforço no treinamento de força, particularmente quando é realizada após o treinamento de *endurance*, a fadiga uma das hipóteses estudadas pode reduzir a quantidade de esforço que os indivíduos aplicam no treinamento de força quando os dois são realizados no mesmo dia.

O treinamento de força pode melhorar o desempenho no exercício de resistência intenso prolongado (HICKSON, 1977). Hickson (1980), em seu estudo clássico, demonstrou que um programa de treinamento de força e de *endurance* com duração de 10 semanas resultou em ganhos similares do VO₂max em comparação com um grupo somente de *endurance*, mas houve alguma interferência no ganho de força. O grupo de força apresentou um ganho durante essas 10 semanas (3 dias por semana) a um programa de treinamento de corrida e ciclismo após o grupo ter se estabilizado no desempenho de resistência, o grupo apresentou um ganho de 30% na força mas sem hipertrofia. O VO₂max não foi afetado, mas o tempo da bicicleta, a 80% do VO₂max, até a exaustão aumentou de 71 para 85 minutos.

O treinamento de força intenso aumenta a síntese proteica, resultando em aumento das proteínas contráteis e hipertrofia muscular. Já o estresse oxidativo, promovido pelo treinamento de *endurance*, causa um estímulo adverso no treinamento de força, degradando as proteínas miofibrilares (KRAMER et al., 1995 *apud* Bucci, 2005).

Os efeitos exibidos na hipertrofia muscular, substratos endógenos, atividade de enzimas, estruturação de proteínas contráteis e capilarização, proporcionados pelo treinamento de força são diferentes aos ajustes provocadas pelo treinamento de *endurance*. A atividade das enzimas oxidativas pode estar diminuída com o treinamento de força (LEVERITT et al., 1999), dificultando a otimização dos ajustes das duas modalidades na mesma sessão de treinamento (BUCCI, 2005).

O treinamento concorrente de força e resistência pode impedir a organização de padrões eficientes de recrutamento da unidade motora necessários para contrações musculares vigorosas ao nível do sistema periférico ou central. As mudanças induzidas pelo treinamento anaeróbio ou de treinamento de força são restritas aos ajustes na função metabólica e no tamanho da fibra (HOWALD, 1982), colocando uma grande quantidade de tensão sobre as fibras. O cálcio e a tensão intramuscular alta podem desempenhar um papel importante na repressão de vários processos relativos ao crescimento (ETLINGER et al., 1980). O treinamento de resistência não resulta em desenvolvimento de alta tensão, mas estimula o metabolismo oxidativo a uma maior extensão. Assim sendo, esses dois tipos de treinamento podem ativar vários processos tanto anabólicos como catabólicos a diferentes graus, que são modulados por respostas endócrinas ao exercício e ao treinamento (JOSEPH; DONALD, 1990).

Uma vez que os indivíduos que treinam para força e resistência se exercitam em um volume maior de treinamento que indivíduos que praticam somente treinamentos para força ou para resistência, mostra que o declínio no ganho de força pode estar ligado ao *overtraining*. O *overtraining* pode ser entendido como um declínio ou simplesmente falta de melhora do desempenho físico, acompanhado pelo reforço de mudanças fisiológicas resultando em um volume alto e/ou intensidade de treinamento sem recuperação adequada em um período relativamente longo (JOSEPH; DONALD, 1990).

Um estudo de Bell et al. (1997) submetem um grupo de remadores a um programa de treinamento concorrente com uma frequência de três vezes por semana e não houve diferença na força quando comparado ao grupo treinado especificamente em força o que mostra, possivelmente, que essa frequência de

treinamento não foi suficiente para que o sujeito entrasse em *overtraining* (CAETANO et al., 2005).

É importante salientar que o gênero é um fator chave quando os protocolos de treinamento concorrente são usados. Mulheres tendem a apresentar um nível de cortisol mais alto que o de homens e também níveis mais baixos de testosterona, o que diminuiria a razão testosterona/cortisol, criando um estado mais favorável para o *overtraining* (BELL et al., 1997, 2000).

A interferência nos ganhos de força observada durante o treinamento concorrente realizado em dias alternados sugere que a fadiga residual atrapalharia a recuperação muscular, tornando-a incompleta mesmo após 25 horas de recuperação. Outra possível causa dessa fadiga seria o acúmulo de metabólitos (fosfato inorgânico, lactato e amônia) e a depleção de ATP, creatina fosfato e glicogênio muscular. É sugerido que a queda no pH muscular é a principal causa da fadiga em exercício de curta duração (LEVERITT et al., 1999).

A fadiga neuromuscular pode ser definida como qualquer redução na capacidade de exercer força máxima voluntária, induzida por qualquer tipo de exercício. O acúmulo dessa fadiga ocasionada pelo treinamento de *endurance* no treinamento concorrente, comprometeria a habilidade do músculo em exercer tensão adequada ao treinamento de força. Essa fadiga resultaria em um acúmulo de potássio e amônia, alterando assim os gradientes de concentração da bomba de sódio e potássio, causando prejuízo na excitabilidade das fibras musculares (LEPERS et al., 2002).

O enigma dos resultados encontrados nos diversos estudos sobre treinamento concorrente segundo Coffey e Howley (2007) não é surpreendente, dada a complexidade da sinalização e expressão gênica que acompanha o treinamento. De fato, é razoável sugerir que os ajustes específicos para os modos de exercício divergentes parecem ser incompatíveis pelo menos no nível celular / molecular.

Exercícios de *endurance* prolongado degradam os estoques de glicogênio muscular, o que prejudica o rendimento no treinamento de força. A degradação do cálcio do retículo sarcoplasmático é outro fator importante relacionado à fadiga muscular. O cálcio tem um papel importante na liberação dos sítios ativos das pontes cruzadas de actina-miosina durante a contração muscular. Os íons cálcio são

transportados de volta ao líquido endoplasmático após a contração muscular, entretanto, o exercício aeróbio causaria depleção do conteúdo de cálcio do retículo sarcoplasmático. Dessa forma, não haveria cálcio suficiente para recrutar um número maior de unidades motoras, prejudicando o treinamento de força (LEPERS et.al., 2002). Os efeitos crônicos do treinamento não demonstram prevenção nem melhoria do na depleção de cálcio do retículo sarcoplasmático causada pela fadiga (LI et al., 2002 *apud* BUCCI, 2005).

Em um estudo atual Cardore et. al. (2012) investigou as adaptações neuromusculares em idosos submetidos a um protocolo de treinamento de força em diferentes ordens de treinamento. Após 12 semanas de treinamento em ordem de treinamento resistido e treinamento de *endurance* e vice-versa. Por análise de ultrassonografia ambos os grupos obtiveram aumento da área de secção transversa dos músculos avaliados sem diferença entre os grupos. A realização do treinamento de força antes do treino de resistência resultou em maiores ganhos de força nos músculos da parte inferior do corpo bem como maiores mudanças na economia neuromuscular em idosos.

Diante dessas evidências apresentadas em vários estudos fica claro que o efeito agudo do exercício aeróbico pode inibir a qualidade do treinamento nos exercícios de força aplicados subsequentemente (CRAIG, 1991; ABERNETHY, 1993; LEVERITT, 1999), o que ainda não é claro é se a redução aguda após o treinamento aeróbio é um fator determinante do desenvolvimento de força.

3.1 DIRETRIZES DO TREINAMENTO DE FORÇA

A habilidade do músculo em produzir força é afetada por uma interação de fatores neurais, mecânicos e musculares, alterações de quaisquer uns desses fatores pode resultar em ganhos de força conciliados (ENOKA, 1988).

Tanto o treinamento de força, visando à hipertrofia, como o treinamento aeróbio, utiliza o glicogênio muscular como substrato energético. Os sistemas energéticos Adenosina Trifosfato – Creatina Fosfato (ATP-CP), oxidativo e glicolítico atuam simultaneamente, havendo assim predomínio de um ou outro sistema dependendo da duração ou intensidade do exercício. Apesar de os três sistemas estarem envolvidos na produção de ATP, há um predomínio dos sistemas ATP-CP e

glicolítico no treinamento de força, sendo a atuação do sistema oxidativo se dá entre os períodos de recuperação entre as séries (WILMORE; COSTILL, 2001 *apud* BUCCI, 2005).

Estímulos mecânicos modulam a função celular e afetam diretamente a forma e a função dos tecidos (ALENGHAT; INGBER 2002). Estudos mostram por meio de alongamento passivo *in-vitro* e *in-situ*, demonstra que estímulos mecânicos resultam em numerosos processos de ajustes. Perturbação mecânica do esqueleto medeia à ativação de calcineurina muscular, ativando proteína mitógeno (MAPK) e insulina como fator de crescimento (IGF) (KUMAR et al., 2002).

Kumar et al. (2002) revelaram que a tensão axial em relação a estresse transversal produziu a ativação de distintos intermediários de sinalização, apesar da mesma magnitude de estresse mecânico aplicado a fibra muscular.

O treinamento de força resulta em ajustes neurais e hipertróficos responsáveis pela melhora da força em músculos treinados associado ao aumento da contratilidade, redução da densidade mitocondrial e da atividade das enzimas oxidativas (HAKKNIEN et al., 2003; CHTARA et al., 2007). O ganho de força está diretamente ligado também ao aumento da área de secção transversa do músculo, hipertrofia causada pelo aumento do diâmetro da fibra muscular decorrente do aumento de miofibrilas.

No treinamento de hipertrofia anaeróbio a grande produção de lactato (HOLLANDER et al., 2003), aumento da atividade das enzimas glicolíticas, que são estimuladas entre trinta segundos e um minuto de treino, elevação das proteínas contráteis e produção de força máxima (FLECK; KRAEMER, 1999). Há também estímulo na síntese de testosterona, importante hormônio anabólico, além de estimular a produção do hormônio do crescimento (GH), principalmente em situações onde a produção de lactato estiver elevada (KRAEMER et al., 1990). Mesmo assim o treinamento com pesos não eleva os níveis basais (STARON et al., 1994; McCALL et al., 1999), existem pesquisas que relacionam a magnitude da sua resposta aguda com os ajustes do treinamento de força. O aumento na concentração de GH em virtude do treinamento de força ocorre algumas alterações fisiológicas que estimulam a hipertrofia também são responsáveis pelo aumento do GH, como o acúmulo de metabólitos (GENTIL, 2008).

O ajuste do treinamento de resistência inclui aumento da síntese protéica através de mudanças nos mecanismos de regulação transcricional e translacional, e na produção de células musculares que são adicionadas as miofibrilas já existentes ou combinar e formar novos filamentos contráteis cada um fornecendo maquinário contrátil com a qual gera força (BOLSTER, 2003; RENNIE et al., 2004; COFFEY; HAWLEY, 2007).

Hipertrofia compensatória no músculo esquelético seguido do treinamento de força envolve um aumento na síntese protéica ribossomal (BOLSTER, 2003). A regulação dessa síntese é controlada por eventos de fosforilação alterando a iniciação da tradução do RNAm, alongamento e terminação, e o conteúdo celular ribossômico, que determina a síntese protéica pelo RNAm (WAND et al., 2001; HANNAN, 2003).

Vem sendo muito investigada a atuação do IGF-1 e IGF de ligação, por sua capacidade de reforçar a síntese protéica através da iniciação da tradução do gene da proteína na sequência de um estímulo do exercício, tópico esse que será comentado melhor posteriormente.

A ativação e diferenciação de células satélites não-especializadas em novas células musculares é um mecanismo que contribui para a hipertrofia compensatória. Células satélites localizadas na lâmina basal que circunda uma miofibrila são ativados para reparação e manutenção do meio muscular além de mionúcleos, ambos componentes importantes para regeneração muscular e hipertrofia (ZAMMIT et al., 2004; PETRELLA et al., 2006). Reguladores primários da ativação das células satélites incluem o fator miogênico regulador (MRF) da família de fatores de transcrição e quinase do ciclo celular, que fornecem marcos molecular para transição da quiescência celular para a proliferação de ativação e diferenciação (ZAMMIT et al., 2004). As melhores características dos MRFs são a diferenciação miogênica (MyoD) e fatores de transcrição miogênica (MyoG). Expressão gênica das células satélites funcionalmente sobrecarregando o músculo esquelético revela que tanto MyoD e MyoG são expressos durante o processo de hipertrofia e a ativação de células satélites podem contribuir significativamente para atividade de crescimento muscular. Um único surto de atividade contrátil é suficiente para aumentar as quinases do ciclo celular e a abundância de MyoD e MyoG no músculo esquelético (ADAMS, 1999; HADDAD, 2002; VISSIN, 2005).

Essas respostas parecem não ser atenuadas com o longo prazo de treinamento de resistido (KOSEK et al., 2006) (3 dias na semana durante 16 semanas), que induziu respostas de RNAm MyoD e MyoG igual a uma única sessão de treinamento de resistido. Isso implica na MRF em contribuir para o programa miogênico e resposta da hipertrofia compensatória com treinamento resistido. No entanto, o aumento da expressão MyoD e MyoG também tem sido observada após baixa frequência de estimulação elétrica e exercício de *endurance*.

3.2 DIRETRIZES DO TREINAMENTO AERÓBIO

A capacidade máxima de transportar e utilizar oxigênio durante o exercício (consumo máximo de oxigênio ou VO₂máx) é considerada por muitos estudiosos como a medida mais válida da aptidão cardiorrespiratória. O VO₂máx representa um “teto fisiológico” da capacidade do sistema de transporte de oxigênio de liberar O₂ aos músculos que estão contraindo. Entre os fatores influentes na capacidade do VO₂máx estão, a capacidade máxima do sistema cardiorrespiratório de liberar oxigênio ao músculo que esta contraindo e a capacidade muscular de captar o oxigênio e produzir ATP aerobicamente (ASTRAN; RODHAL, 1986).

O treinamento de *endurance* leva a uma transição mais rápida a uma demanda metabólica estável, influenciada por uma série de alterações bioquímicas que acarretam esses ajustes induzidos pelo treinamento. As alterações bioquímicas e estruturais mais típicas decorrente do treinamento aeróbio incluem os aumentos da quantidade de mitocôndrias (até quatro vezes nas fibras musculares de tipo II) e da densidade capilar (HOLLOSZY; COYLE, 1984). O aumento na quantidade de mitocôndrias está associado ao aumento das enzimas envolvidas no metabolismo oxidativo.

Ainda ocorrem alterações no “sistema de lançadeira” utilizado para mover NADH do citoplasma para as mitocôndrias, e ainda alteração no tipo de enzima LDH a qual se encontra envolvida na conversão de piruvato em lactato.

Repetidos estímulos do exercício de *endurance* altera a expressão de uma multiplicidade de produtos de genes, resultando em alterações no fenótipo muscular com maior resistência a fadiga (ADHINETTY et al., 2003). A mitocôndria é a principal estrutura subcelular que determina a capacidade oxidativa e resistência à fadiga por

tempo prolongado de atividade contrátil do músculo esquelético (HOPPELER; FLUCK, 2003). Exercícios de *endurance* podem aumentar o estado estável do conteúdo protéico mitocondrial em 50-100% em até 6 semanas de treinamento, a melhoria da resistência é geralmente associada com o aumento da densidade mitocondrial e atividade enzimática denominada biogênese mitocondrial. Porém essa mesma capacidade pode ser drasticamente diminuída caso o atleta pare com os treinamentos durante períodos relativamente curtos (duas semanas), devido às rápidas alterações que a mitocôndria sofre em sua capacidade oxidativa (MADSEN et al., 1993).

Um aspecto importante da biogênese mitocondrial é a importação de maquinário que regulam o transporte de proteínas precursoras nucleares codificadas na organela, no entanto, a expressão gênica promovendo biogênese mitocondrial é predominantemente controlada pelos princípios globais de regulação gênica, ou seja, a iniciação de transcrição e interação no promotor do gene (GOFFART, 2003). Sendo assim, esses fatores de transcrição e co-ativadores transcricionais reguladores têm maior representação crítica da biogênese mitocondrial.

De fato é importante salientar a importância de vários fatores de transcrição na regulação da expressão de genes envolvidos na biogênese mitocondrial (ADHIHETTY, 2003). Embora nenhum fator de transcrição foi encontrado só para ser responsável pela coordenação de expressão do gene mitocondrial, vários fatores parecem ser importantes para a biogênese. Estes incluem o gene-1 de resposta rápida de crescimento (Egr-1) e fator respiratório nuclear respiratório 1 e 2 (NRF – 1/2) (HOOD et al., 2006).

O Egr-1 está associado com a promoção da transcrição do transporte de elétrons da cadeia de proteínas citocromo C oxidativa (COX) (FREYSSENET et al., 2004) enquanto NRF-1 e -2 são implicados no controle da transcrição de vários genes mitocondriais, incluindo o fator de transcrição mitocondrial A (Tfam) e recentemente identificados fatores de transcrição mitocondrial de especificidade (CARPULLA, 2002; GLEYZER, 2005). Importante acrescentar ainda que os fatores de transcrição Egr-1 e NRF parecem aumentar em resposta a atividade contrátil no exercício de *endurance* a curto e longo prazo.

Outro fator importante a ser considerado é o papel do proliferador de peroxissoma receptor-y co-ativador -1 α (PGC-1 α) como um importante regulador do

conteúdo mitocondrial no músculo esquelético, devido à sua aparente co-ativação de vários fatores de transcrição mitocondrial (HOOD et al., 2006). Na verdade, o PGC-1 α é o membro fundador de uma família transcricional de co-ativadores que tem sido proposto como um potencial “regulador mestre” de biogênese mitocondrial (ADHIHETTY et al., 2003; SCARPULLA, 2006). Em suporte a essa tese, Lin et al. (2002) observaram a expressão da PGC-1 α no músculo esquelético de camundongos e observaram proporções maiores de fibra tipo I e aumento da capacidade nos exercícios de *endurance*. A biogênese e manutenção da arquitetura mitocondrial são controladas por taxas alteradas de proteínas de fusão e fissão mitocondrial (SANTEL; FULLER, 2001), um papel para no qual a proteína mitofusin tem sido fortemente implicada. A evidência recente indica que a PGC-1 α é mediador de uma via de regulação que envolva mitofusin, e esse caminho foi mostrado para ser regulada após um percurso de 10 km de ciclistas de tempo (CARTONI et al., 2005; SORIANO et al., 2006), isso sugere que a via de PGC-1 α ativado promove um aumento no volume mitocondrial em resposta de exercícios de resistência através da fusão da proteína mitocondrial reforçada. De mesma forma a PGC-1 α medeia à ativação de Tfam, um componente chave na replicação e transcrição do DNA mitocondrial (BENGTSSON et al., 2001; KANKI et al., 2004). O fator de transcrição NFR-1 foi mostrado para ativar Tfam, o que aumenta a capacidade para a montagem de complexos de proteínas dentro da mitocôndria (SCARPULLA, 2006). A atividade da Tfam também parece aumentar em resposta à atividade contrátil e exercício, sugerindo a montagem de proteína mitocondrial reforçada com treinamento de *endurance* (GORDON et al., 2001). Os estudos analisado na revisão de Coffey e Hawley (2007) não só implicam a PGC-1 α na regulação do metabolismo aeróbio, mas também a arquitetura mitocondrial e transformação “rápida para lenta” do tipo de fibra muscular. Sendo assim, os achados mais recentes têm mostrado o exercício de *endurance* como um potente estimulante da expressão do gene e proteína PGC-1 α (PILEGAARD et al., 2000; BAAR et al., 2002; TERADA et al., 2005; COFFEY et al., 2006).

4 - FATORES BIOQUÍMICOS DO EXERCÍCIO

O processo durante o exercício induz uma série de ajustes de mecanismos de sinalização, iniciação da replicação de sequências de DNA genética específica, permitindo posteriormente tradução da mensagem genética e, finalmente, gerando uma série de aminoácidos formando novas proteínas. As conseqüências funcionais desses ajustes como visto anteriormente são determinados por vários fatores como: volume de treino, intensidade e freqüência além do tempo de meia vida da proteína. As especificidades vão além, principalmente quanto ao tipo do treinamento, como resistência aeróbia e o próprio treinamento de força. O treinamento de *endurance* provoca uma variedade de alterações metabólicas e morfológicas, incluindo biogênese mitocondrial, transformação de fibras rápidas em fibras lentas, tipo de substrato e metabolismo. Em contra partida, exercício de resistência anaeróbia como treinamento de força, estimula a síntese de proteínas contrateis responsáveis pela hipertrofia muscular e aumento da contração máxima na produção de força (COFFEY; HAWLEY, 2007).

A influência do cálcio é notória segundo dados apresentado por Coffey e Hawley (2007). A ativação neural do músculo esquelético gera um potencial de ação que resulta em liberação de Ca^{2+} a partir do retículo sarcoplasmático, enquanto a cessação inicia o transporte de Ca^{2+} para fora do citosol voltando para o retículo sarcoplasmático. A taxa e a capacidade de liberação de Ca^{2+} e absorção é alterada por atividade contrátil. Exercício de intensidade moderada prolongada (60-70% do $VO_2máx$) aumenta a captação de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático e o número de bombas ativas no “re-sequestro” de Ca^{2+} (SCHERTZER et al., 2004). Em contra partida, um único treinamento de alta intensidade (>100% do $VO_2máx$) ou até a fadiga gera de 20 à 50% de diminuição transitória na captação de Ca^{2+} e liberação retornando aos níveis basais depois de 60 minutos de recuperação (MATSUNAGA et al., 2002). Pelo que foi mostrado nos estudos propostos por Coffey e Hawley (2007), o conjunto de resultados obtidos sugerem que a amplitude e a duração do fluxo de Ca^{2+} é regulada pela ação e frequência do estímulo contrátil.

O músculo esquelético é um tecido capaz de alterar o tipo e a quantidade de proteínas em resposta a interrupções para homeostase celular. Esse processo de

ajuste induzido pelo exercício em músculo esquelético envolve mecanismos específicos de sinalização iniciando a replicação do DNA que permite a tradução posterior do código genético em uma série de aminoácidos para criação de novas proteínas. Contrações musculares geram um aumento transitório na quantidade de RNA mensageiro (RNAm) que geralmente tem seu pico entre 3 – 12 horas depois do treinamento e retorna aos níveis basais até 24 horas depois (BICKEL et al. 2005). Essa mudança direcional de RNAm, genericamente é a mesma que a proteína codificada durante o ajuste a um nível de equilíbrio (*steady-state*) (BOOTH; BALDWIN, 1996). Consequentemente, em longo prazo são ajustes do treinamento devido aos efeitos cumulativos de curto prazo levando a uma mudança no estado de equilíbrio no nível de proteínas específicas e um novo limite funcional (MAHOONEY et al., 2005).

Portanto, o exercício repetido numa base diária tem um efeito cumulativo, o que leva a uma alteração no nível de estado estacionário de proteína específica e um novo limiar funcional (MacLean et al 2000 ; . Williams e Neuffer 1996).

4.1 POTENCIAL DE OXIRREDUÇÃO

O potencial de oxirredução (dinucleotídeo de nicotinamida e adenina [NAD] forma reduzida do NADH) é predominantemente um resultado das ações catabólicas que ocorrem com o metabolismo glicolítico e lipolítico na mitocôndria. A manutenção desse potencial de oxirredução produz moléculas voláteis de oxigênio livre, essa atividade oxidativa é tamponada por múltiplos sistemas antioxidantes no músculo esquelético, como a glutamina peroxidase, superóxido dismutase de manganês e catalase (ABORGAST; REID, 2004). Por causa da demanda de oxigênio e da atividade das vias metabólicas, o exercício representa um estímulo capaz de gerar altos níveis de radicais livres. O estado de oxirredução, por si só, pode regular as vias de adaptação, podendo agir como mensageiro primário através de um efeito direto sobre a regulação da transição e especificidade de ligação do DNA de fatores de transição (CARREIRO et al. 2000; JINDRA et al., 2004).

4.2 - POTENCIAL DE FOSFORILAÇÃO

A ressíntese de ATP é gerada por fosforilação oxidativa e/ou glicólise. Posteriormente, as concentrações de metabólitos relacionados com a manutenção do potencial muscular de fosforilação $[ATP]/[ADP]$ $[Pi]$ fornece sinais de *feedback* para equilibrar o balanço na produção de ATP com o consumo de ATP (HAWLEY; ZIERATH, 2004).

Assim sendo, as concentrações de adenosina monofostato livre (AMP) são um importante regulador do consumo de energia e vias de regeneração. Evidências apontam uma relação inversa entre as concentrações de metabólitos e intensidade e duração de contração muscular durante o exercício. Qualquer estresse celular que inibe a síntese de ATP ou acelera seu consumo e posteriormente aumente a relação AMP: ATP inicia a jusante de numerosos eventos moleculares no músculo esquelético (HARDIE; SAKAMOTO, 2006). Assim o estado de fosforilação parece exercer seu efeito principalmente através de um potente mensageiro secundário, o 5' adenosina monofosfato proteína quinase ativada (AMPK). Portanto, o potencial de fosforilação ativa da AMPK pode vir posteriormente à regular cascatas de sinalização para múltiplos processos como absorção de glicose, oxidação de ácidos graxos, hipertrofia e expressão gênica.

4.3 - MENSAGEIROS SECUNDÁRIOS

A AMPK é ativada por AMP diretamente e, conseqüentemente, é sensível a mudanças na relação celular AMP: ATP. Ativação aguda da AMPK em resposta à depleção de energia celular inicia ações para conservar e gerar ATP (ASCHENBACH et al., 2004). A AMPK tem sido associada ao controle de expressão gênica pela ativação de fatores de transição associados à oxidação mitocondrial de ácidos graxos, e com a inibição da síntese protéica sinalizada pelos componentes da via de insulina/IGF (LEE et al., 2006). Importante interpretação da literatura disponível em relação à especificidade do tipo de fibra de atividade AMPK é limitada por que muitos estudos têm incorporado protocolos de exercício incompatível para um significativo recrutamento de fibras brancas (IIb), ou seja, exercícios de *endurance* como correr ou nadar. O aumento da ativação da AMPK tem sido

mostrado com o exercício aeróbico submáximo e aumento da velocidade da esteira e potência na bicicleta, essa resposta ao exercício parece estar dependente sobre o estado de ajuste do músculo, a curto e em longo prazo o treinamento aeróbico reduz a resposta aguda da AMPK prolongada e intermitente submáxima do exercício realizado na mesma taxa de trabalho absoluta.

Nesse sentido o treinamento intervalado intenso (90% do VO₂máx) foi mostrado para aumentar a atividade da AMPK em ciclistas altamente treinados (CLARK et al., 2004). Poucos estudos têm investigado a sinalização da AMPK em treinamento resistido como estímulo. Assim o conhecimento da sinalização da AMPK que segue essa modalidade de ativação contrátil é limitado.

Em estudo de Coffey et al. (2005), mostrou que quando atletas realizaram sessões de treinamento não familiares (ou seja, treinamento resistido e bicicleta, respectivamente) observou-se um aumento na fosforilação da AMPK em ambas as amostras, sugerindo que o fenótipo de ajuste e estímulo de sobrecarga, por si só altera o modo do exercício a resposta de sinalização da AMPK. Existe a possibilidade de sinalização de a AMPK poder emergir como um intermediário chave para os ajustes divergentes com estes modos de exercício diferentes.

Em contra partida, a calcineurina tem sido implicada em várias repostas adaptativas induzindo o crescimento da fibra muscular e regeneração lenta de expressão gênica do tipo de fibra muscular. A calcineurina parece agir como um co-regulador de hipertrofia muscular com IGF e também pode contribuir para a proliferação e diferenciação miogênica de células satélites durante a regeneração do músculo esquelético (SAKUMA et al., 2003). Tem sido proposto que a enzima calcineurina induzida por expressão gênica de genes de fibras lentas e oxidativas pode resultar na aquisição de um fenótipo mais eficiente metabolicamente.

4.4 - FATOR DE CRESCIMENTO INSULINA (IGF)

A via de sinalização da insulina/IGF incorpora muitos dos componentes moleculares críticos para nossa compreensão atual da proteólise muscular e regulação dos processos de hipertrofia e atrofia. Além disso, muitos desses componentes têm um papel adicional para a regulação da captação de glicose, síntese de glicogênio, crescimento celular e diferenciação. Atividade contrátil do

músculo esquelético estimula a secreção de IGF-1, que atua como um autócrino fator de crescimento parácrino ligado ao seu receptor na membrana e iniciando uma série de eventos moleculares (GLASS, 2005).

A IGF-1 parece ser capaz de induzir hipertrofia através de um programa reforçado de expressão gênica, aumento ribossômico, tradução e ativação de células satélite. Isto implica fortemente o IGF-1 como um regulador multifuncional de hipertrofia. Músculo esquelético IGF-1 e IGF de ligação aumentam a resposta do RNAm e conteúdo da proteína em resposta a atividade contrátil em uma variedade de modelos de sobrecarga (SPANGENBURD et al., 2002; ADAMS et al., 2004). O genótipo IGF-1 aparece para melhorar a resposta de força para exercícios resistidos, como o IGF-1 promoveu polimorfismo tendo sido associado com maiores ganhos de força após 10 semanas de treinamento de resistência (KOSTEK et al., 2005)

4.5 - PROTEÍNA KINASE B (AKT)

Existem três isoformas da família da serina / treonina Akt, dois dos quais (Akt 1 e 2) são expressos principalmente no músculo esquelético. Além disso, as isoformas Akt parecem ter funções diferentes. Akt 1 tem sido vinculada a hipertrofia muscular enquanto Akt 2 tem sido implicada na sinalização para o transporte de glicose. Após a translocação da membrana celular, a Akt é fosforilada em threonine308, mas requer uma fosforilação secundária em serina473 para ativação completa. A proteína Akt pode ainda melhorar indiretamente a iniciação da tradução e síntese de proteínas através da inibição da AMPK –TSC2 e GSK3 β . Aparentemente a Akt parece ser um dos principais sinalizadores de ajustes ao treinamento específico tanto para endurance quanto para treinamento de resistência no músculo esquelético (COFFEY; HAWLEY, 2007).

Os efeitos mais bem definidos da AKT-mTOR é a sinalização de proteínas implicadas em translação controle: proteína ribossomal S6 quinase (S6K) e eIF4E-BP1 (RUVISKY, 2006). A proteína S6K expressasse de duas formas (S6K 1 e 2). A S6K 1 tem papel fundamental na regulação do tamanho das células no músculo esquelético (OHANNA, 2005). Estudos mostram que o aumento da S6K muscular pode estar ligado a hipertrofia como mostram alguns estudos, porém quanto a exercícios de *endurance* a proteína p70 S6K parece não mostrar aumentos (NADER

et al., 2001; ATHERTON et al., 2005; COFFEY et al., 2005). Os resultados das investigações mostram que o treinamento resistido induz o aumento da síntese protéica via IGF, mas também pode envolver outras quinases desconhecidas atuando sobre mTOR-raptor ou sua quinase a jusante. Além disso, o treinamento resistido promove Akt mediado pelo transporte de glicose, mas não da sinalização de hipertrofia e parece ter efeito negativo sobre as máquinas de translação.

O complexo mTOR integra sinais do status energético da célula e estímulos ambientais (fatores de crescimento, sinais mitocondriais e exercício) para controlar a quebra e a síntese de proteínas (DELDICQUE et al. 2005). Estudos em humanos elucidam um papel para sinalização Akt-mTOR por exercícios de resistência têm mostrado resultados contrastantes (COFFEY et al 2006; DELDICQUE et al 2008) mas, em geral, fornecer suporte para o envolvimento desta via em processos de anabolismo, tanto aguda (DREYER et al 2006) como crônica (LÉGER et al 2006; WIKISON et al. 2008) do treinamento resistido.

5 - ASPECTOS BIOQUÍMICOS DO AJUSTE AO TREINAMENTO CONCORRENTE

Treinamento de força pesado não leva a biogênese mitocondrial e quanto maior a área de secção miofibrilar maior a distância de difusão de oxigênio e substratos (HOOD, 2001). Assim, no que diz respeito a alterações no meio muscular, isto não induz um ajuste favorável para a capacidade de resistência. Da mesma forma, em longo prazo o treinamento de *endurance* não tem um efeito significativo sobre o tamanho da miofibrila e os músculos alterados [AMP/Ca²⁺] e a fadiga residual subsequente pode ter um efeito negativo sobre a síntese protéica muscular e a capacidade de gerar força (HOOD, 2001), assim, não produzindo um ajuste favorável para o tamanho muscular e aumento de força.

A maioria das pesquisas que visam elucidar as respostas adaptativas ao treinamento concorrente foi limitada às medidas do estado final, como força máxima ou capacidade aeróbica máxima. Consequentemente, não é possível deduzir o tempo e a identidade dos eventos regulatórios que originou os ajustes (COFFEY; HOWLEY, 2007).

Seguindo nessa linha de raciocínio, Coffey e Howley (2007), em estudos realizados em seu laboratório, sugerem que o efeito de interferência aparente durante o treinamento concorrente não é simplesmente o resultado da incompatibilidade entre força e fenótipos de *endurance*, mas envolve a interação de eventos moleculares agudos adaptativos quando se alterna repetidamente entre os modos de treinamento. De fato, evidências emergentes fornecem um número de possíveis mecanismos que podem, em partes, oferecer uma razão para especificidades de ajuste e um fenômeno de “interferência” com o treinamento concorrente.

Um possível mecanismo de especificidade do treinamento regular envolve a fase de alongamento da tradução mediada por fatores de alongamento eucariótico, que representam um passo limitante na síntese protéica (BOUCHARD, 1997). Um componente chave desse maquinário de translação é o fator de alongamento eucariótico 2 (eEF2), que medeia a translocação do ribossomo ao longo do RNAm. O eEF2 é fosforilada e inativada por eEF2K em resposta a estímulos que aumentam a demanda de energia ou reduz a oferta de energia (BROWNE; PROUD, 2002).

Além disso, a ativação de eEF2K parece ser regulada a montante via calmodulina e AMPK mediada por sinalizações, que são quinases ativadas em resposta ao exercício de resistência (RYAZANOV, 1987; HORMAN et al., 2002).

Em seu artigo Rose et al. (2005) forneceram fortes evidências para a fosforilação e inativação de eEF2 de maneira cálcio-calmodulina-dependente em resposta a 90 minutos de treinamento de bicicleta submáximo (67% VO₂máx). Isso sugere que a inibição da atividade de eEF2 se dá pelo resultados de exercícios de *endurance* em uma diminuição na tese de tradução, sugerindo também que a inibição da síntese protéica em contração dos músculos esqueléticos é devido ao Ca²⁺ induzida por estimulação de quinase eEF2. Por outro lado, a IGF-1 tem sua sinalização implicada na fosforilação e inibição de eEF2K e ativação subsequente de eEF2 (BROWNIE; PROUD, 2002), alguns dados mostram ainda que a fosforilação por p70 S6K eEF2K inativa, enquanto mTOR também foi mostrada para fosforilar eEF2K diminuindo a atividade da quinase (WANG et al., 2001; BROWNIE, 2004). Aumento na atividade mTOR e p70 S6K seria esperada para promover hipertrofia, através da atividade eEF2 aumentada. Contrastando a regulação de eEF2 alongação mediada pelo treino de *endurance* e resistência pode representar um ponto de divergência para o controle da síntese de proteínas.

Ainda é preciso comentar que o fator de transcrição FoxO tem sido implicado na promoção abundante de RNAm de genes envolvidos em processos tão variados como biogênese mitocondrial e degradação protéica miofibrilar (GLASS, 2005; HOOD, 2006). As funções do fator FoxO sobre as regiões promotoras é iniciar a transcrição de um número de genes, incluindo PGC-1 α e MAFBx e a atividade e abundância nuclear do FoxO é regulada por Akt. Quando a Akt fosforila FoxO, ele transloca o núcleo para o citosol e é impedido de promover a transcrição, podendo também estar sujeito a degradação proteossomal citosólica (MATSUZAKU et al., 2003). A ativação da Akt após exercícios de resistência provavelmente resultaria em fosforilação de FoxO e subsequente inibição da expressão gênica da ubiquitina ligase. Enquanto esses eventos seriam esperados para promover a hipertrofia, um trabalho de Southgate et al. (2005) sugeriram que isso resulta em uma regulação concorrente da expressão gênica do PGC-1 α . Igualmente o exercício de *endurance* é associado com o aumento da expressão do gene PGC-1 α e a biogênese mitocondrial, promovendo um fenótipo oxidativo (IRRCHEER et al., 2003). No entanto,

a localização nuclear do FoxO com exercício de *endurance* podem suprimir a síntese protéica, devido ao aumento da atividade da expressão do gene da ubiquitina e subsequente degradação de proteína. Por tanto a regulação alterada da atividade do FoxO com modos contrastantes de exercício físico pode gerar perfis de expressão gênica contraditória, ou seja, reduzir a especificidade de ajuste.

O mecanismo que atualmente tenta explicar a especificidade da formação e do efeito de interferência posterior com o treinamento concorrente é a hipótese da AMPK-Akt “interruptor principal” de Atherton et al. (2005). Em um estudo realizado onde procurou estimular as fibras musculares de ratos com estímulos elétricos durante longos períodos em baixa frequência (imitando treinamento de *endurance*) e curtos períodos em alta frequência (imitando o treinamento de resistência), foi observada uma relação de reciprocidade na ativação das vias AMPK e Akt em resposta a esses estímulos extremos divergentes. Especificamente após estímulo de baixa frequência observaram um aumento na atividade AMPK-TSC2, expressão gênica PGC-1 α , e inibição da iniciação da translação mTOR mediada. Já após o estímulo de alta frequência, houve um aumento da hipertrofia mediada Akt, sinalização concomitante com uma diminuição da AMPK e supressão da atividade TSC2. Nessa hipótese afirmam que a estimulação de alta frequência ou exercícios de resistência induz um sinal de anabolismo sem a necessidade de processadores de efeitos sistêmicos ou alimentação. Os efeitos observados da alta frequência na PKB-TSC2-mTOR que a sinalização em cascata pode, potencialmente explicar o aumento observado na síntese protéica 3 horas após o estímulo por que as fibras expressão uma ativação PKB construindo um estado de hipertrofia. Com base nesses achados os autores propuseram que quando ativado a sinalização pode representar caminhos divergentes a ajuste do músculo esquelético direta para qualquer fenótipo tanto aeróbio como hipertrofia (COFFEY; HOWLEY, 2007). Porém existem grandes diferenças entre roedores e respostas humanas para o exercício (substrato intramuscular, homogeneidade do tipo de fibra muscular e histórico de treinamento), fazendo que comparações entre modelos animais e humanos sejam mais difíceis.

Em um estudo recente Coffey et. al. (2006), onde colocou atletas de força e *endurance*, para treinarem em exercícios divergentes, mostrou resultados que não suportaram as hipótese da ativação seletiva das vias AMPK- PGC-1 α -Akt em

respostas a estímulos divergentes, mas eles apoiam a noção de que um grau de plasticidade é conservada em extremos opostos da adaptação força-*endurance* .

Em estudo de 2009, Coffey et. al., determinaram as respostas moleculares agudas aos estímulos contráteis divergentes em indivíduos que tinham histórico de treinamento em ambos os modos de exercício. Já os resultados encontrados nesse estudo forneceram suporte para a afirmação de que as respostas agudas do treinamento concorrente não promovem a ativação máxima de vias que atuam simultaneamente em ambas as respostas anabólicas e resistência.

Além disso, a realização de exercícios de modos diferentes um após o outro influencia claramente o perfil molecular tipicamente associado com exercício de qualquer modo por si só (HAWLEY, 2009).

6 - CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como vimos durante esse estudo de revisão, foi possível observar que apesar da quantidade de material produzido na área de treinamento concorrente ainda não é suficiente para explicar de fato como a interferência ocorre no desenvolvimento de força, além disso, as variáveis impostas pelos ajustes do músculo esquelético dependem de diversos fatores, alguns aqui citados.

Do ponto de vista do desempenho, é claro que a alternância de modos de exercício durante o treinamento concorrente reduz a capacidade para a aquisição simultânea de força e respostas de adaptação induzida pelo treinamento de *endurance*, em comparação com o treinamento de modo único. Enquanto o modelo molecular associado com qualquer treinamento baseado em força ou *endurance* é, até certo ponto, original, há muitos fatores que ativam independentemente a iniciação da tradução aguda (e possivelmente cronicamente) alterando o estado de fosforilação de várias proteínas de sinalização (por exemplo, disponibilidade de nutrientes, estado de treinamento).

Os ajustes que acontecem continuamente no organismo vêm fornecendo uma estrutura para que seja possível fazer uma análise das bases moleculares do ajuste ao treinamento.

Fato é que a interferência é fator certo no treinamento concorrente, porém é possível minimizar essa interferência negativa no treinamento se for feita uma periodização onde se priorize o treinamento em que se queira obter maiores resultados.

Ainda é necessário que haja uma correta manipulação do protocolo de treinamento usado, aplicando a correta execução do treinamento de força para a obtenção da melhor desempenho visando diminuir o efeito da concorrência. Para isso é essencial que maiores estudos sejam feitos visando pesquisar a fundo os mecanismos reguladores de ajustes do músculo esquelético e que podem contribuir significativamente para promover a especificidade das respostas ao exercício.

REFERÊNCIAS

ABERNETHY, P.J. **Influence of acute endurance activity on isokinetic strength.** *Journal of Strength and Conditioning Research.* v.7, n.3, p.141-146, 1993.

ADHIHETTY, P.J.; IRRCHER, I.; JOSEPH, A.M. et al. **Plasticity of skeletal muscle mitochondria in response to contractile activity.** *Exp Physiol* 2003; 88 (1): 99-107

ALENGHAT, F.J.; INGBER, D.E. **Mechanotransduction: all signals point to cytoskeleton, matrix, and integrins.** *Sci STKE* 2002; (119):PE6

ATHERTON, P.J.; BABRAJ, J.A.; Smith, K. et al. **Selective activation of AMPK-PGC-1 α ; or PKB-TSC2-mTOR signaling can explain specific adaptive responses to endurance or resistance training like electrical muscle stimulation.** *FASEB J* 2005; 19 (7): 786-8

ASTRAND, P.O.; RODAHL, K. **Textbook of Work Physiology.** New York: McGraw-Hill. 1986

ASCHENBACH, W.G.; SAKAMOTO, K.; GOODYEAR, L.J. **5'-Adenosine monophosphate-activated protein kinase, metabolism and exercise.** *Sports Med* 2004; 34 (2): 91-103

ATHERTON, P.J.; BABRAJ, J.A.; SMITH, K. et al. **Selective activation of AMPK-PGC-1 α ; or PKB-TSC2-mTOR signaling can explain specific adaptive responses to endurance or resistance training-like electrical muscle stimulation.** *FASEB J* 2005; 19 (7): 786-8

BAAR, K.; WENDE, A.R.; JONES, T.E. et al. **Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1.** *FASEB J* 2002; 16 (14): 1879-86

BELL, G. J.; SYROTUIK, D. et al. **Effect of concurrent strength and endurance training on skeletal muscle properties and hormone concentrations in humans.** *Eur J Appl Physiol* 2000, 81(5): 418-427

BELL, G.J.; SYROTUIK, D.; SOCHA, T.; MACLEAN, I.; QUINNEY, H.A. **Effect of strength training and concurrent strength and endurance training on strength, testosterone, and cortisol.** *Journal of Strength and Conditioning Research*, v.11, n.1, p.57-64, 1997.

BENGTSSON, J.; GUSTAFSSON, T.; WIDEGREN, U. et al. **Mitochondrial transcription factor A and respiratory complex IV increase in response to exercise training in humans.** *Pflugers Arch* 2001; 443 (1): 61-6

BICKEL, C.S.; SLADE, J.; MAHONEY, E. et al. **Time course of molecular responses of human skeletal muscle to acute bouts of resistance exercise.** J Appl Physiol 2005; 98 (2): 482-8.

BOLSTER, D.R.; KIMBALL, S.R.; JEFFERSON, L.S. **Translational control mechanisms modulate skeletal muscle gene expression during hypertrophy.** Exerc Sport Sci Rev 2003; 31 (3): 111-6

BOOTH, F.W.; BALDWIN, K.M. **Muscle plasticity: energy demand and supply processes.** In: Rowell LB, Shepherd JT, editors. Handbook of physiology. Section 12. Exercise: regulation and integration of multiple systems. New York: Oxford University Press, 1996: 1075-123

BOUCHARD, C.; MALINA, R.; PERUSSE, L. **On the horizon: molecular biology: a new vista for exercise physiology.** In: **Genetics of fitness and physical performance.** Champaign (IL): Human Kinetics, 1997: 970-1050

BROWNE, G.J.; PROUD, C.G. **Regulation of peptide-chain elongation in mammalian cells.** Eur J Biochem 2002; 269 (22): 5360-8

BROWNE, G.J.; PROUD, C.G. **A novel mTOR-regulated phosphorylation site in elongation factor 2 kinase modulates the activity of the kinase and its binding to calmodulin.** Mol Cell Biol 2004; 24 (7): 2986-97

BUCCI, M.; VINAGRE, E. C.; CAMPOS, G. E. R. et. al. **Efeitos do treinamento concomitante de hipertrofia e endurance no músculo esquelético.** R. bras. Ci. E Mov. 2005; 13(1): 17-28

CADORE, E. L.; IZQUIERDO, M. PINTO, S. S. et al. **Neuromuscular adaptations to concurrent training in the elderly: effects of intrasession exercise sequence.** Age 2013. V. 35 n. 3 p. 891-903.

CARRERO, P.; OKAMOTO, K.; COUMAILLEAU, P. et al. **Redox-regulated recruitment of the transcriptional coactivators CREB-binding protein and SRC-1 to hypoxia-inducible factor α .** Mol Cell Biol 2000; 20 (1): 402-15

CARTONI, R.; LEGER, B.; HOCK, M.B. et al. **Mitofusins 1/2 and ERR α expression are increased in human skeletal muscle after physical exercise.** J Physiol 2005; 567 (1): 349-58

CHTARA, M. C.; CHAMARI, K.; CHAQUACHI, M.; et. al. **Effects of intra-session concurrent endurance and strength training sequence on aerobic performance and capacity.** British Journal of Sports Medicine, Tunísia, V.39, n. 8, jan. 2007, p. 555-560.

CLARK, S.A.; CHEN, Z. P.; MURPHY, K.T. et al. **Intensified exercise training does not alter AMPK signaling in human skeletal muscle.** Am J Physiol Endocrinol Metab 2004; 286 (5): E737-43

COFFEY, V. G.; HOWLEY, J. A. **The Molecular Bases of Training Adaptation.** Sports Med, 2007. 37(9) : 737-763

COFFEY, V.G., PILEGAARD, H., GARNHAM, A.P., O'BRIEN, B.J., HAWLEY, J. A. **Consecutive bouts of diverse contractile activity alter acute responses in human skeletal muscle.** J. Appl. Physiol 2009. 106: 1187–1197.

COFFEY, V. G.; SHIELD, A.; CANNY, B. J. et al. **Interaction of contractile activity and training history on mRNA abundance in skeletal muscle from trained athletes.** Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 290 (5): E849-55

COFFEY, V. G.; ZHONG, Z.; SHIELD, A. et al. **Early signaling responses to divergent exercise stimuli in skeletal muscle from well trained humans.** FASEB J 2005; 20 (1): 190-2

CRAIG, B. W.; LUCAS, J.; POHLMAN, R. **The effects of running, weightlifting and a combination of both on growth hormone release.** Journal of Applied Sport Science Research, v.5, n.4, p.198-203, 1991.

DELDICQUE, L., THEISEN, D., FRANCAUX, M. **Regulation of mTOR by amino acids and resistance exercise in skeletal muscle.** Eur. J. Appl. Physiol 2005. 94: 1–10.

DREYER, H.C., FUJIKI, S., CADENAS, J.G., CHINKES, et al. **Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E–BP1 phosphorylation and protein synthesis in human skeletal muscle.** J. Physiol 2006. 576: 613–624.

ENOKA, R. M. **Muscle strength and its development.** Sport Med. 6(3):146-168. 1988

ETLINGER, J. D.; KAMEYAMA, T.; TONER, K.; WESTHUYZEN D.; MATSUMOTO, K. **Calcium and strength-dependent regulation of protein turnover and myofibrillar disassembly in muscle.** Plasticity of Muscle. D. Pette (ed) New York; Walter de Gruyter. 1980. pp. 541-557

FLECK, S. J.; KRAEMER, W. J. **Fundamentos do Treinamento de Força Muscular.** 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 1999.

FREYSSENET, D.; IRRCHER, I.; CONNOR, M. K. et al. **Calcium-regulated changes in the mitochondrial phenotype in skeletal muscle cells.** Am J Physiol Cell Physiol 2004; 286: C1053-61

GENTIL, P. **Bases Científicas do Treinamento de Hipertrofia.** 3 ed. Rio de Janeiro: Sprint 2008

GLASS, D. J. **Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways.** Int J Biochem Cell Biol 2005; 37 (10): 1974-84

GLEYZER, N.; VERCAUTEREN, K.; SCARPULLA, R.C. **Control of mitochondrial transcription specificity factors (TFB1M and TFB2M) by nuclear respiratory factors (NRF-1 and NRF-2) and PGC-1 family coactivators.** Mol Cell Biol 2005; 25 (4): 1354-66

GOFFART, S.; WIESNER, R. J. **Regulation and co-ordination of nuclear gene expression during mitochondrial biogenesis.** Exp Physiol 2003; 88 (1): 33-40

GORDON, J. W.; RUNGI, A. A.; INAGAKI, H. et al. **Plasticity in skeletal, cardiac and smooth muscle selected contribution: effects of contractile activity on mitochondrial transcription factor A expression in skeletal muscle.** J Appl Physiol 2001; 90: 389-96

HADDAD, F.; ADAMS, G.R. **Exercise effects on muscle insulin signaling and action: selected contribution: acute cellular and molecular responses to resistance exercise.** J Appl Physiol 2002; 93 (1): 394-403

HAKKINEN, K.; ALEN, M. et al. **Neuromuscular adaptations during concurrent strength and endurance training versus strength training.** Eur J Appl Physiol 2003. 89(1): 42-52.

HANNAN, K.; BRANDENBURGER, Y.; JENKIS, A. et al. **mTOR-dependent regulation of ribosomal gene transcription requires S6K1 and is mediated by phosphorylation of the carboxy-terminal activation domain of the nucleolar transcription factor UBF.** Mol Cell Biol 2003; 23 (23): 8862-77

HARDIE, D. G.; SAKAMOTO, K. **AMPK: a key sensor of fuel and energy status in skeletal muscle.** Physiology 2006; 21 (1): 48-60

HASS, C. J.; GARZARELLA, L.; HOYOS, D.; POLLOCK, M. L. **Concurrent improvements and cardiorespiratory and muscle fitness in response to total body recumbent stepping in humans.** European Journal Applied Physiology, v. 85, n.1-2, p. 157-163, 2001.

HAWLEY, J. A. **Molecular responses to strength and endurance training: Are they incompatible?** Appl. Physiol. Nutr. Metab 2009. Vol. 34, p. 355-361.

HAWLEY, J. A.; ZIERATH, J. **Integration of metabolic and mitogenic signal transduction in skeletal muscle.** Exerc Sport Sci Rev 2004; 32 (1): 4-8

HICKSON, R. C. **Interference of strength development by simultaneously training for strength and endurance.** European Journal of Applied Physiology, 1980. 45:255-263

HICKSON, R. C.; DVORAK, B. A.; GOROSTIAGA, E. M.; et. al. **Linear increase in aerobic power induced by a strenuous program of endurance exercise.** Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology, 1977. 42:372-376

HOLLANDER, D. B.; DURAND, R. J.; TRYNICKI, J. L.; LAROCK, D.; CASTRACANE, V. D.; HEBERT, E. P.; KRAEMER, R. R. **Pain, and Physiological Adjustment to Concentric and Eccentric Contractions.** Med. Sci. Sports Exerc. 2003; 35(6): 1017–1025.

HOLLOSZY, J.O.; COYLE, E.F. **Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences.** Journal of Applied Physiology, v.56, n.4, p. 831-838, 1984.

HOOD, D. A. **Plasticity in skeletal, cardiac, and smooth muscle invited review: contractile activity-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle.** J Appl Physiol 2001; 90: 1137-57

HOOD, D. A.; IRRCHER, I.; LJUBICIC, V. et al. **Coordination of metabolic plasticity in skeletal muscle.** J Exp Biol 2006; 209 (12): 2265-75

HOPPELER, H.; FIUCK, M. **Plasticity of skeletal muscle mitochondria: structure and function.** Med Sci Sports Exerc 2003; 35 (1): 95-104

HORMAN, S.; BROWNE, G. J.; KRAUSE, U. et al. **Activation of AMP- activated protein kinase leads to the phosphorylation of elongation factor 2 and an inhibition of protein synthesis.** Curr Biol 2002; 12 (16): 1419-23

HOWALD, H. **Training-induced morphological and functional changes in skeletal muscle.** Int. J. Sport Med 1982, 3(1): 1-12

HUNTER, G.R.; DEMMENT, R.; MILLER, D. **Development of strength and maximum oxygen uptake during simultaneous training for strength and endurance.** Journal of Sports Medicine and Physical Fitness, v. 27, n.3, p. 269-275, 1987.

IRRCHER, I.; ADHIHETTY, P. J.; JOSEPH, A. M. et al. **Regulation of mitochondrial biogenesis in muscle by endurance exercise.** Sports Med 2003; 33 (11): 783-93

JINDRA, M.; GAZIOVA, I.; UHLIROVA, M. et al. **Coactivator MBF1 preserves the redox-dependent AP-1 activity during oxidative stress in Drosophila.** EMBO J 2004; 23 (17): 3538-47

JOSEPH, A. C.; DONALD, R. M. **A Review: The Effects of Combined Strength and Endurance Training of Strength Development.** J Appl Sport Science Research, 1990. Vol 4, n 2, pp 55-60

KANKI, T.; OHGAKI, K.; GASPARI, M. et al. **Architectural role of mitochondrial transcription factor A in maintenance of human mitochondrial DNA.** Mol Cell Biol 2004; 24 (22): 9823-34

KOSEK, D. J.; KIM, J. S.; PETRELLA, J. K. et al. **Efficacy of 3 D/WK resistance training on myofiber hypertrophy and myogenic mechanisms in young versus older adults.** J Appl Physiol 2006; 101 (2): 531-44

KOSTEK, M. C.; DELMONICO, M. J.; REICHEL, J. B. et al. **Muscle strength response to strength training is influenced by insulin-like growth factor 1 genotype in older adults.** J Appl Physiol 2005; 98 (6): 2147-54

KRAEMER, W. J.; PATTON, J. F.; GORDON, S. E.; HARMAN, E. A.; DESCHENES, M. R.; REYNOLDS, K.; NEWTON, R. U.; TRIPLETT, N. T.; DZIADOS, J. E. **Compatibility of high-intensity strength and endurance training on hormonal and skeletal muscle adaptations.** Journal of Applied Physiology, v.78, n.3, p. 976-989, 1995.

KUMAR, A.; CHAUDHRY, I.; REID, M. B. et al. **Distinct signaling pathways are activated in response to mechanical stress applied axially and transversely to skeletal muscle fibers.** J Biol Chem 2002; 277 (48): 46493-503

LEE, J. L.; KIM, M.; PARK, H. S. et al. **AMPK activation increases fatty acid oxidation in skeletal muscle by activating PPAR α and PGC-1.** Biochem Biophys Res Commun 2006; 340: 291-5

LÉGER, B., CARTONI, R., PRAZ, M., LAMON, S., et al. **Akt signalling through GSK-3 β , mTOR and Foxo1 is involved in human skeletal muscle hypertrophy and atrophy.** J. Physiol 2006. 576: 923–933.

LEPERS, R.; MAFFIULETTI, N.A.; ROCHETTE, L.; BRUGNIAUX, J.; MILLET, G. Y. **Neuromuscular fatigue during a long-duration cycling exercise.** J. Appl. Physiol. 2002; 92:1487–1493.

LEVERITT, M.; ABERNETHY, P. J.; BARRY, B. K. et al. **Concurrent strength and endurance training: a review.** Sports Med 1999; 28 (6): 413-27

LEVERITT, M.; ABERNETHY, P.J. **Acute effects of high-intensity endurance exercise on subsequent resistance activity.** Journal of Strength and Conditioning Research, v.13, n.1, p. 47-51, 1999.

LI, J. L.; WANG, X. N.; FRASER, S. F.; CAREY, M. F.; WRIGLEY, T. V.; MCKENNA, M. J. **Effects of fatigue and training on sarcoplasmic reticulum Ca $^{2+}$ regulation in human skeletal muscle.** J. Appl. Physiol. 2002; 92: 912–922.

MACLEAN, P.S., ZHENG, D., e DOHM, G.L. **Muscle glucose transporter (GLUT 4) gene expression during exercise.** Exerc. Sport Sci 2000. Rev. 28: 148–152.

MADSEN, K.; PEDERSEN, P. K.; DJURHUUS, M. S.; KLITGAARD N. A. **Effects of detraining on endurance capacity and metabolic changes during prolonged exhaustive exercise.** J. of Applied Physiology, 1993. vol. 75, n. 4 1444-1451

MAHONEY, D.J.; PARISE, G.; MELOV S. et al. **Analysis of global mRNA expression in human skeletal muscle during recovery from endurance exercise.** FASEB J 2005; 19 (11): 1498-500

MANIURA-WEBER, K.; GOFFART, S.; GARSTKA, H. L. et al. **Transient overexpression of mitochondrial transcription factor A (TFAM) is sufficient to stimulate mitochondrial DNA transcription, but not sufficient to increase mtDNA copy number in cultured cells.** Nucl Acid Res 2004; 32 (20): 6015-27

MATSUNAGA, S.; INASHIMA, S.; TSUCHIMOCHI, H. et al. **Altered sarcoplasmic reticulum function in rat diaphragm after high-intensity exercise.** Acta Physiol Scand 2002; 176: 227-32

MATSUZAKI, H.; DAITOKU, H.; HATTA, M. et al. **Insulin-induced phosphorylation of FKHR (Foxo1) targets to proteasomal degradation.** PNAS 2003; 100 (20): 11285-90

MCCARTHY, J. P.; AGRE, J. C.; GRAF, F. K.; POZNIAK, M. A.; VAILAS, A. C. **Compatibility of adaptive responses with combining strength and endurance training.** Medicine and Science in Sports and Exercises, v. 27, n.3, p. 429-436, 1995.

NADER, G. A.; ESSER, K. A. **Intracellular signaling specificity in skeletal muscle in response to different modes of exercise.** J Appl Physiol 2001; 90:

NELSON, A. G.; ARNALL, D. A.; LOY, S. F.; SILVESTER, L. J.; CONLEE, R. K. **Consequences of combining strength and endurance training regimens.** Phys Ther 1990; 70: 287-94.

OHANNA, M.; SOBERING, A.K.; LAPOINTE, T. et al. **Atrophy of S6K1^{-/-} skeletal muscle cells reveals distinct mTOR effectors for cell cycle and size control.** Nat Cell Biol 2005; 7 (3): 286-94

PETRELLA, J. K.; KIM, J. S.; CROSS, J. M. et al. **Efficacy of myonuclear addition may explain differential myofiber growth among resistance trained young and older men and women.** Am J. Physiol Endocrinol Metab 2006; 291 (5): E937-46

PILEGAARD, H.; ORDWAY G. A.; SALTIN, B. et al. **Transcriptional regulation of gene expression in human skeletal muscle during recovery from exercise.** Am J Physiol Endocrinol Metab 2000; 279: E806-14

POWERS, S. K.; HOWLEY, E. T. **Fisiologia do Exercício: Teoria e Aplicação ao Condicionamento e ao Desempenho.** 5 ed. Barueri: Manole, 2005. Pg. 269

POWERS, S. K.; HOWLEY, E. T. **Fisiologia do Exercício: Teoria e Aplicação ao Condicionamento e ao Desempenho.** 5 ed. Barueri: Manole, 2005. Pg. 252

ROSE, A. J.; BROHOLM, C.; KIILLERICH, K. et al. **Exercise rapidly increases eukaryotic elongation factor 2 phosphorylation in skeletal muscle of men.** J Physiol (Lond) 2005; 569 (1): 223-8

ROSE, A. J.; HARGREAVES, M. **Exercise increases Ca²⁺ calmodulin- dependent protein kinase II activity in human skeletal muscle.** J Physiol (Lond) 2003; 553 (1): 303-9

RUVINSKY, I.; MEYUHAS, O. **Ribosomal protein S6 phosphorylation from protein synthesis to cell size.** Trends Biochem Sci 2006; 31 (6): 342-8

RYAZANOV, A. G. **Ca²⁺/calmodulin-dependent phosphorylation of elongation factor 2.** FEBS Lett 1987; 214 (2): 331-4

SAKUMA, K.; NISHIKAWA, J.; NAKAO, R. et al. **Calcineurin is a potent regulator for skeletal muscle regeneration by association with NFATc1 and GATA-2.** Acta Neuropathol 2003; 105 (3): 271-80

SANTEL, A.; FULLER, M. **Control of mitochondrial morphology by a human mitofusin.** J Cell Sci 2001; 114 (5): 867-74

SCARPULLA, R. C. **Nuclear control of respiratory gene expression in mammalian cells.** J Cell Biochem 2006; 97 (4): 673-83

SCARPULLA, R. C. **Transcriptional activators and coactivators in the nuclear control of mitochondrial function in mammalian cells.** Gene 2002; 286 (1): 81-9

SCHERTZER, J. D.; GREEN, H. J.; FOWLES, J. R. et al. **Effects of prolonged exercise and recovery on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ cycling properties in rat muscle homogenates.** Acta Physiol Scand 2004; 180: 195-208

SORIANO, F. X.; LIESA, M.; BACH, D. et al. **Evidence for a mitochondrial regulatory pathway defined by peroxisome proliferator- activated receptor- γ coactivator-1 α , estrogen-related receptor- α , and mitofusin 2.** Diabetes 2006; 55 (6): 1783-91

SPANGENBURG, E. E.; ABRAHA, T.; CHILDS, T. E. et al. **Skeletal muscle IGF-binding protein-3 and -5 expressions are age, muscle and load dependent.** Am J Physiol Endocrinol Metab 2002; 284: E340-50

SPORER, B. C.; WENGER, H. A. **Effects of aerobic exercise on strength performance following various periods of recovery.** Journal of Strength and Conditioning Research, v.17, n.4, p. 188-192, 638-644, 2003.

TERADA, S.; KAWANAKA, K.; GOTO, M. et al. **Effects of high-intensity intermittent swimming on PGC-1 α protein expression in rat skeletal muscle.** Acta Physiol Scand 2005; 184 (1): 59-65

VIANA, M. V.; FERNANDES F. J.; DANTAS, E.; PEREZ, A. J. **Efeitos de um programa de exercícios físicos concorrentes sobre a massa muscular, a potência aeróbica e a composição corporal em adultos aeróbicos e anaeróbicos.** Fit Perf J. 2007; 6 (3): 135-139.

VITASOVIC, G. R.; SALDANHA, A. M. **Suplementação de creatina anula o efeito adverso do exercício de *endurance* sobre o subsequente desempenho de força.** Rev Bras Med Esporte vol.11 no.2 Niterói Mar./Apr. 2005.

VISSING, K.; ANDERSEN, J. L.; HARRIDGE, S. D. R. et al. **Gene expression of myogenic factors and phenotype-specific markers in electrically stimulated muscle of paraplegics.** J Appl Physiol 2005; 99 (1): 164-72

WANG, X.; LI, W.; WILLIAMS, M. et al. **Regulation of elongation factor 2 kinase by p90(RSK1) and p70 S6 kinase.** EMBO J 2001; 20 (16): 4370-9

WILKISON, S. B., PHILLIPS, S. M., ATHERTON, P.J., et al. **Differential effects of resistance and endurance exercise in the fed state on signalling molecule phosphorylation and protein synthesis in human muscle.** J. Physiol 2008. 586: 3701–3717.

WILLIAMS, R.S., e NEUFER, P.D. **Regulation of gene expression in skeletal muscle by contractile activity.** No Handbook of physiology 1996. Section 12. Exercício: regulation and integration of multiple systems. Oxford University Press, New York. pp. 1124–1150.

ZAMMIT, P. S.; GOLDING, J. P.; NAGATA, Y. et al. **Muscle satellite cells adopt divergent fates: a mechanism for self-renewal?** J Cell Biol 2004; 166 (3): 347-57