

RESPOSTAS AGUDAS E ADAPTAÇÕES CRÔNICAS NO METABOLISMO DO TECIDO MUSCULAR ESQUELÉTICO AO TREINAMENTO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE: UMA ABORDAGEM MOLECULAR

Diego Viana-Gomes^{1*}, Fabio L. C. Cahuê^{1*}, Luciane C. Barcellos¹ e Verônica P. Salerno¹

¹ Universidade Federal do Rio de Janeiro

Correspondência para: vpsalerno@yahoo.com.br

Submetido em 18 de Dezembro de 2016

Primeira decisão editorial em 17 de Janeiro de 2017

Aceito em 24 de Março de 2017

RESUMO

O Treinamento Intervalado de Alta Intensidade (HIIT) tem sido bastante explorado na literatura em função da eficácia em gerar resultados semelhantes aos do exercício aeróbio de longa duração, todavia, com duração muito inferior. HIIT é um modelo de treino que envolve estímulos máximos ou submáximos de esforço intercalado com períodos de recuperação. Investigações avaliam as diferentes evidências no tecido muscular, de forma aguda e crônica dessa prática, entretanto, poucos treinadores compreendem como ocorrem as adaptações em nível molecular. A contração do músculo esquelético aumenta a hidrólise de ATP, o fluxo de cálcio e inicia a transdução de sinais que modulam o aumento da densidade mitocondrial, como AMPK, CaMK, p38MK, SIRT1 e PGC1 α . O objetivo desta revisão é descrever as respostas agudas nível molecular, assim como as adaptações crônicas do treinamento intervalado de alta intensidade que modulam as respostas do tecido muscular esquelético.

Palavras Chave – Treinamento intervalado de alta intensidade; HIIT; metabolismo; PGC1 α ; músculo esquelético

* Os autores contribuíram igualmente para a elaboração do manuscrito.

ACUTE RESPONSES AND CHRONIC ADAPTATIONS OF MUSCULAR METABOLISM TO HIGH INTENSITY INTERVAL TRAINING: A MOLECULAR APPROACH

Correspondence to: ypsalerno@yahoo.com.br

Submitted in December 18th 2016

First editorial decision in January 17th 2016

Accepted in March 24th 2016

ABSTRACT

High Intensity Interval Training (HIIT) has been extensively explored in the literature due to its effectiveness in generating results similar to long-term aerobic exercise, but with much shorter duration. As a training model, HIIT involves maximum or submaximal stimuli of an intercalated effort with periods of recovery. Investigations have evaluated differences in muscular tissue from the acute and chronic application of this practice, however, few trainers understand the adaptations that occur at a molecular level. Considering that skeletal muscle contraction increases ATP hydrolysis, calcium flux, and initiates the transduction of signals that modulate mitochondrial density increases, such as AMPK, CaMK, p38MK, SIRT1 and PGC1 α , this review aims to describe the acute molecular level responses to HIIT. In addition, the chronic adaptations to high intensity interval training are explored that modulate skeletal muscle tissue response.

Key Words - High intensity interval training; HIIT; metabolism; PGC1 α ; skeletal muscle.

INTRODUÇÃO

O treinamento intervalado de alta intensidade, conhecido na literatura internacional como *High Intensity Interval Training* (HIIT ou HIT), tem se tornado muito popular em função da divulgação de resultados experimentais. O HIIT promove adaptações semelhantes aos exercícios de longa duração e baixa intensidade (30-60min). Entretanto, no HIIT, estas adaptações são obtidas com duração muito inferior em intensidades máximas ou submáximas, com segundos ou poucos minutos de intervalo (Gibala *et al.*, 2006). Este tipo de treinamento pode levar o voluntário a uma maior depleção dos estoques energéticos e à intensidade máxima de exercício (Laursen *et al.*, 2010). Como exemplos disponíveis na literatura estão alguns manuscritos como os de Gibala *et al.* (2006) e Burgomaster *et al.* (2008), nos quais os voluntários realizam de 4 à 6 testes de Wingate, que consiste em 30 segundos pedalando em intensidade máxima com um intervalo de 4 min; outro exemplo bem explorado é o protocolo de Terada e Tabata (2001) que corresponde à estímulos de 20s em intensidade máxima e 10s de intervalo. Existem vários formatos de HIIT, dentre eles o *Sprint Interval Training* (SIT) e o *Repeated-Sprint Training* (RST). Uma das principais diferenças está na intensidade em que estes formatos são executados, no caso do SIT entre 160-180% da velocidade associada ao VO₂ Máximo (vVO_{2Max}) e em relação ao RST entre 120 e 160% da vVO_{2Max} (Buchheit e Laursen, 2013).

O treinamento intervalado é realizado por atletas olímpicos desde o início do século XX. Atletas como Hannes Kolehmainen em 1912 realizava 5 a 10 estímulos de 1000 metros e tornou-se campeão olímpico dos 10000 metros, Pavo Nurmi na década de 20, fazia tiros de 400 metros como parte de seus treinos de 10 à 20 quilômetros e surpreendentemente correu os 5000 metros abaixo de 15 minutos e finalmente, em 1952, Emil Zatopek, conhecido na época como Locomotiva humana, venceu os 5000 metros, os 10000 metros e a maratona na mesma olimpíada realizando treinos com 100 estímulos de 400 metros e intervalos de 200 metros (Billat *et al.*, 2001). Embora os atletas já fizessem uso, mesmo que empiricamente, dos treinos intervalados, os mesmos só foram descritos cientificamente pela primeira vez pelos alemães Rendell H and Roskamm H. em 1959. Nesta época, investigações em nível molecular ainda eram escassas, pois o objetivo prioritário era identificar a melhora no desempenho e correlacioná-las a adaptações fisiológicas, tal como alterações no VO₂máx. e lactacidemia (Astrand *et al.*, 1960; Christensen *et al.*, 1960).

Com o desenvolvimento de técnicas capazes de extrair e quantificar DNA, RNA, e proteínas, tornou-se possível elucidar o processo de adaptação sistêmica ao treinamento físico. Em 1967, Holloszy descreveu adaptações bioquímicas nas proteínas mitocondriais no músculo de ratos treinados, e a partir deste resultado, o interesse em identificar as modificações positivas decorrentes do exercício físico tem crescido progressivamente, não só objetivando a compreensão do processo molecular, mas também buscando novas abordagens de treinamento que aprimorem as adaptações, que irão refletir positivamente no desempenho físico. As adaptações musculares, envolvem ativação de diferentes cascatas de sinalização que podem modificar a expressão e modular a atividade de proteínas, que por sua vez terão influência direta no desempenho. Coffey e Hawley (2007) descrevem 4 eventos importantes, porém não essenciais, para a expressão de RNAm e transcrição de uma proteína durante e após uma sessão de exercícios: contração muscular; aumento das espécies reativas de oxigênio, aumento na concentração de cálcio muscular que ocorre no processo de contração e alteração no estado muscular energético, como baixa concentração de ATP (Laursen *et al.*, 2010; Coffey e Hawley, 2007).

Apesar do avanço científico e tecnológico, muitas dúvidas e controvérsias ainda pairam sobre as respostas agudas e adaptações crônicas do exercício físico em nível molecular. Esta revisão tem por objetivo descrever os achados da literatura no que diz respeito às respostas agudas, ou seja, que acontecem durante e após uma única sessão de exercício físico, assim como as adaptações crônicas, àquelas adaptações que persistem após várias sessões em consequência da prática do HIIT e que culminam na melhora do desempenho.

HIIT – VARIÁVEIS DO TREINAMENTO

As adaptações que levam a melhora do desempenho são consequência de modificações em nível molecular e são moduladas por uma série de fatores. Desta forma, é importante que se leve em conta na prescrição do exercício as diferentes variáveis tais como, o estímulo, tempo de intervalo, treinabilidade do indivíduo, dentre outros fatores imprescindíveis para o treinamento intervalado de alta intensidade (Figura 1). Essa figura representa um exemplo de uma sessão de HIIT com nove variáveis possíveis que interferem na resposta ao treinamento, o que exemplifica a complexidade envolvida nas diferentes propostas e respostas bioquímicas/fisiológicas promovidas pelo exercício (Buchheid, 2013). Na parte inferior da figura, observa-se que uma sessão de treinamento pode ser composta por mais de uma série com vários intervalos, e é importante levar em consideração a duração da série, o tempo entre as mesmas, assim como a intensidade e a duração do intervalo. Na parte superior da figura, visualiza-se os interferentes de cada estímulo, inicialmente é preciso considerar a modalidade trabalhada, depois designar a intensidade do trabalho, o tempo de duração, assim como a intensidade e duração de recuperação.

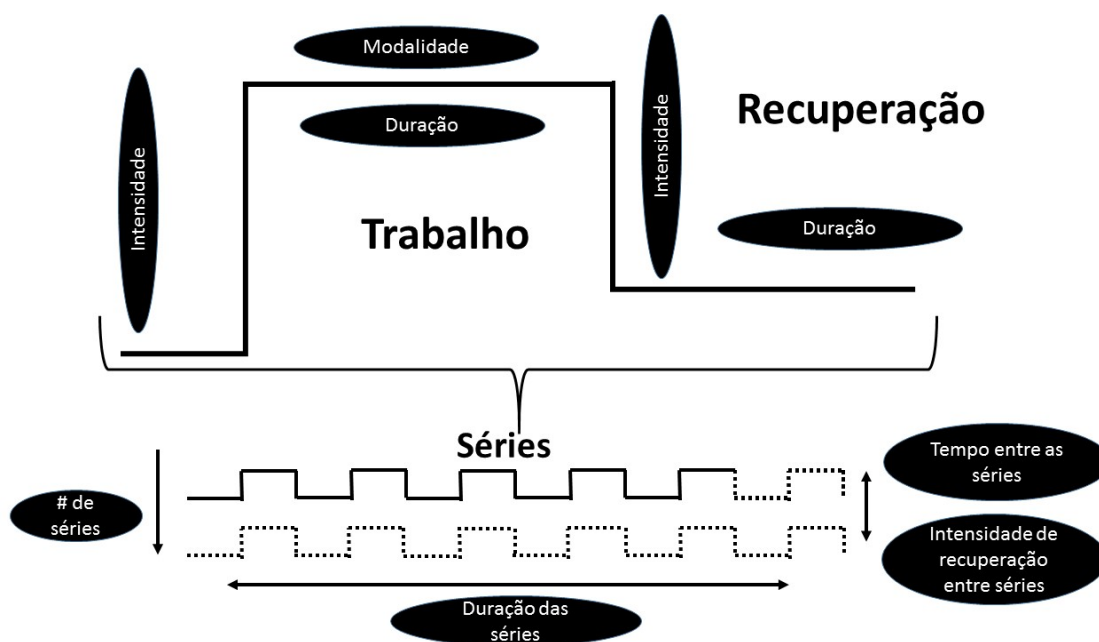


Figura 1 - Definição das 9 variáveis de uma sessão do HIIT. A intensidade é a quantidade de trabalho executado no estímulo, a modalidade é o componente específico do tipo de treinamento escolhido. A duração do estímulo, juntamente com a intensidade, refletirá o tipo de treinamento intervalado de alta intensidade que foi escolhido para a sessão. O número de séries (# de séries), somando a duração de cada série e o tempo de intervalo entre séries terão influência no tempo total do treinamento, a intensidade e o tempo de recuperação entre as séries terão influência na intensidade média da sessão. Adaptado de Buchheid (2013).

RESPOSTAS AGUDAS APÓS UMA SESSÃO DE HIIT

AMPK, GLUT4 e captação de glicose

As respostas moleculares agudas à uma sessão de HIIT estão intimamente associadas à fosforilação da cinase dependente de AMP (AMPK) em seu sítio catalítico, mais precisamente no aminoácido treonina 172 (Thr 172). A AMPK, primariamente ativada pelo aumento da razão AMP/ATP, tem sido discutida com uma reguladora do metabolismo energético, promovendo maior atividade da fosfofrutoquinase 1 (PFK-1), da carnitina palmitoil transferase 1 (CPT1) e maior translocação do transportador de glicose 4 (GLUT 4) para a membrana celular, estimulando a via glicolítica, a beta-oxidação e a entrada de glicose para o citoplasma respectivamente (Carling, 2004). A AMPK é dividida em 3 subunidades: alfa, possui o sítio de fosforilação Thr172; beta, possui domínio sensível aos estoques de glicogênio; gama, possui o sítio de ligação para AMP. A três subunidades possuem isoformas, que são encontradas em maior ou menor magnitude dependendo do tecido, e podem regular a ativação da AMPK de formas diferentes (Viollet *et al.*, 2009). Neste contexto, Kristensen *et al.* (2015) estudaram o perfil de expressão das subunidades da AMPK em diferentes tipos de fibra. A nível constitutivo, a expressão da AMPK γ 3 é maior nas fibras do tipo II, ao passo que a expressão da AMPK β 1 é maior nas fibras do tipo I. A subunidade γ 3 é sensível à razão AMP:ATP e isso pode indicar, em parte, um perfil de ativação da AMPK mediado pela alta taxa de hidrólise de ATP nas fibras do tipo II em resposta a uma sessão de exercício físico de alta intensidade e curta duração. Egan *et al.* (2010) mostraram que a fosforilação da AMPK α Thr172 em amostras retiradas do vasto lateral de humanos é maior em resposta ao HIIT comparado ao treinamento contínuo. Vale ressaltar que o vasto lateral é um músculo composto majoritariamente por fibras do tipo II (58% de fibras do tipo II contra 42% de fibras do tipo I) (Staron *et al.*, 2000).

Existem evidências na literatura demonstrando que o HIIT promove adaptações na célula muscular que afetam diretamente a captação de glicose e o metabolismo de ácidos graxos (Egan *et al.*, 2010; Hetlelid *et al.*, 2015). A resposta da via sequencial à fosforilação da AMPK em uma sessão de HIIT também parece ser diferenciada em comparação ao treinamento contínuo de intensidade moderada. A fosforilação da acetil-CoA carboxilase (ACC), enzima importante na síntese de ácidos graxos e da TBC1D1 em resposta à AMPK é maior nas fibras do tipo II comparada ao tipo I (Kristensen *et al.*, 2015), o que potencializa o transporte de ácidos graxos para a mitocôndria pela CPT1 e a translocação de GLUT4 para a membrana, aumentando a captação de glicose a partir de sinalização independente de insulina. Tanto TBC1D1 quanto TBC1D4 são proteínas importantes para a sinalização de captação de glicose estimulada pela contração muscular (Vichaiwong *et al.*, 2010). A resposta de fosforilação da TBC1D1 é semelhante ao que se verifica em exercícios contínuos (Kristensen *et al.*, 2015), sugerindo que uma sessão de HIIT é capaz de promover maior captação de glicose da mesma forma que se verifica no treinamento contínuo.

Outra proteína importante na cascata de sinalização para translocação do GLUT4 é a p38 MAPK. Geiger *et al.* (2005) verificaram em músculos isolados que após 3 horas de contrações induzidas por estímulos elétricos, houve um aumento da sensibilidade à insulina promovida pelo aumento da fosforilação da p38 MAPK. Bartlett *et al.* (2012) mostraram um aumento da fosforilação da p38 MAPK em resposta ao HIIT (6 séries de 3 minutos a 90% VO₂Max com 3 minutos de intervalo a 50% VO₂Max), similar à resposta ao treinamento

contínuo (50 minutos a 70% VO₂Max). Cochran *et al.* (2014) encontraram resultados similares aos de Bartlett *et al.* (2012) a partir de estímulos ainda mais curtos (4 séries de 30 segundos com resistência de 7,5% do peso corporal seguidos de 4 minutos de intervalo com resistência de 30 W). No treinamento contínuo o nível de fosforilação destas proteínas é similar, dessa forma é possível que o recrutamento de fibras do tipo II em intensidades elevadas, modifique a razão AMP:ATP, levando a fosforilação da AMPK no seu terminal catalítico, desencadeando uma cascata de fosforilação que levará a inibição da síntese de ácidos graxos, promovido pela fosforilação da ACC, a translocação do GLUT4 para a membrana, promovido pela fosforilação da TBC1D1 e da p38 MAPK.

AMPK e ressíntese de glicogênio

A ativação da AMPK, majoritária em fibras do tipo II em resposta à uma sessão de HIIT, também leva à uma resposta diferenciada na sinalização para ressíntese de glicogênio. Kristensen *et al.* (2015) mostraram que a fosforilação da Glicogênio Sintase em dois dos seus sítios de inibição (2 e 2a – sensíveis à AMPK) é maior nas fibras do tipo I em resposta à sessão de HIIT. Este resultado sugere que a AMPK, uma das responsáveis pela inibição da ressíntese de glicogênio durante uma sessão de exercícios, parece modular de maneira mais branda a Glicogênio Sintase em fibras do tipo II, sugerindo um mecanismo que possibilite uma rápida recuperação dos estoques de glicogênio, principalmente na primeira fase, onde não há sinalização de insulina.

Influência da utilização de substratos energéticos na tríade AMPK-PGC-1 α -SIRT1

Além dos ajustes metabólicos mediados pela ativação da AMPK, o HIIT modula a ativação do coativador-1 alfa de receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1 α), que leva ao aumento da expressão de genes relacionados à função e estrutura mitocondrial, dentre eles a *Pdk4* (Piruvato Desidrogenase Quinase 4) e *Cpt1b* (Carnitina Palmitoil Transferase 1b), portanto extremamente relacionado com a biogênese mitocondrial, além de contribuir para o aumento da expressão do gene associado ao transportador de glicose no tecido muscular, *Glut4* (Canto *et al.*, 2009). Sua expressão é regulada por proteínas que se seguem na cascata de sinalização da p38 MAPK (pMEF, pATF2 e pCREB), da proteína calmodulina quinase IV dependente de cálcio (CaMKIV) (Handschin *et al.*, 2003) e pela AMPK (Irrcher *et al.*, 2008). Bartlett *et al.* (2012), quando analisaram amostras musculares do vasto lateral de humanos, verificaram um aumento da expressão de RNAm de PGC-1 α três horas após a execução do HIIT, compatível com o que foi encontrado no treinamento contínuo (50 minutos de corrida a 70% VO₂ máximo). Em paralelo, também foi verificado uma maior ativação da AMPK imediatamente após a sessão do HIIT.

A ativação do PGC-1 α parece estar relacionada não apenas a AMPK, mas também a atividade da Sirtuína 1 (SIRT1), uma deacetilase dependente da razão NAD⁺/NADH+H⁺. A SIRT1, no músculo esquelético, está envolvida no metabolismo de ácidos graxos e na regulação das vias glicolítica e de fosforilação oxidativa, atuando com AMPK, PGC-1 α e PPAR α (Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma α) na regulação dessas vias (Chang e Guarente, 2014). Canto *et al.* (2009) demonstraram, em camundongos, que o aumento da ativação da AMPK aumenta a razão NAD⁺/NADH+H⁺ 3 horas após uma sessão de exercícios de alta intensidade (40 minutos, teste máximo iniciando em 18 cm.s⁻¹ aumentando 3 cm.s⁻¹ a cada 5 min), e esta modulação coincidia com uma maior atividade da SIRT1 e consequente deacetilação da PGC-1 α no músculo tibial anterior, de característica glicolítica, sugerindo uma interdependência entre AMPK e SIRT1 na ativação da PGC-1 α . Ainda neste trabalho verificou-se, em experimento *in vitro* que o aumento da razão NAD⁺/NADH+H⁺ está relacionada com

uma maior utilização de ácidos graxos, sendo este aumento modulado, de maneira indireta, pela atividade da AMPK, já que nesse mesmo trabalho foi visto, também *in vitro*, que a AMPK não foi capaz de fosforilar SIRT1. Contudo não se pode ignorar a participação da via glicolítica no aumento da razão $\text{NAD}^+/\text{NADH}+\text{H}^+$. Scribbans *et al.* (2014) mostraram uma diminuição no conteúdo de glicogênio após o exercício, independente do tipo de fibra e da intensidade do exercício. Bartlett *et al.* (2012) verificaram diminuição do conteúdo de glicogênio tanto após uma sessão de HIIT quanto após uma sessão de treinamento contínuo, porém a produção de lactato foi maior após a sessão de HIIT. A conversão de piruvato a lactato pela enzima Lactato Desidrogenase (LDH), oxida a molécula de $\text{NADH}+\text{H}^+$ a NAD^+ , potencializando o aumento da razão $\text{NAD}^+/\text{NADH}+\text{H}^+$, dessa forma o aumento da utilização da via glicolítica, evidenciado pela depleção dos estoques de glicogênio, levaria a aumento da atividade da SIRT1 e por consequência, da PGC-1 α .

Outra proteína que parece estar relacionada com a resposta muscular a uma sessão de HIIT é a HIF-1 α (Fator Induzido por Hipóxia 1 α). Esta proteína foi inicialmente identificada como um fator de transcrição que tem sua atividade modulada pela hipóxia (Semenza e Wang, 1992), contudo a literatura vem mostrando o efeito da mesma sobre a via glicolítica (Mason *et al.*, 2004; Forment *et al.*, 2010). No trabalho de Abe *et al.* (2015) foi verificado em gastrocnêmios de ratos ICR que, 3 horas após uma única sessão de HIIT (20 séries de 20 segundos de natação com 10% do peso corporal de sobrecarga, 10 segundos de intervalo ou até chegar à exaustão) a concentração de HIF-1 α foi aumentada e, este aumento foi seguido de um aumento da expressão de RNAm de enzimas relacionadas ao metabolismo glicolítico, como a hexoquinase, a lactato desidrogenase e a fosfofrutoquinase-1, sugerindo que esta proteína pode estar envolvida nas respostas metabólicas no músculo esquelético após uma sessão de HIIT.

p53 e regulação da ativação de PGC-1 α

Existe uma relação da ativação da PGC-1 α com a fosforilação da p53, uma proteína com função pró-apoptótica. Park *et al.* (2009) mostraram que camundongos nocaute para p53 possuíam menor capacidade aeróbia, associada a uma maior produção de lactato. Esses resultados foram associados a uma menor quantidade de mitocôndrias. Matoba *et al.* (2006) mostraram que animais nocaute para p53 tiveram menor quantidade de proteínas associadas à respiração mitocondrial, como a citocromo c oxidase 2 (SCO2), promotora da expressão de Citocromo c Oxidase (COX). O PGC-1 α possui um sítio de ligação com afinidade para a p53 (Irrcher *et al.*, 2008), que por sua vez, tem sua fosforilação aumentada após 3 horas em resposta a uma sessão de HIIT e de treinamento contínuo (Bartlett *et al.*, 2012), sugerindo a participação da p53 no aumento da atividade do PGC-1 α .

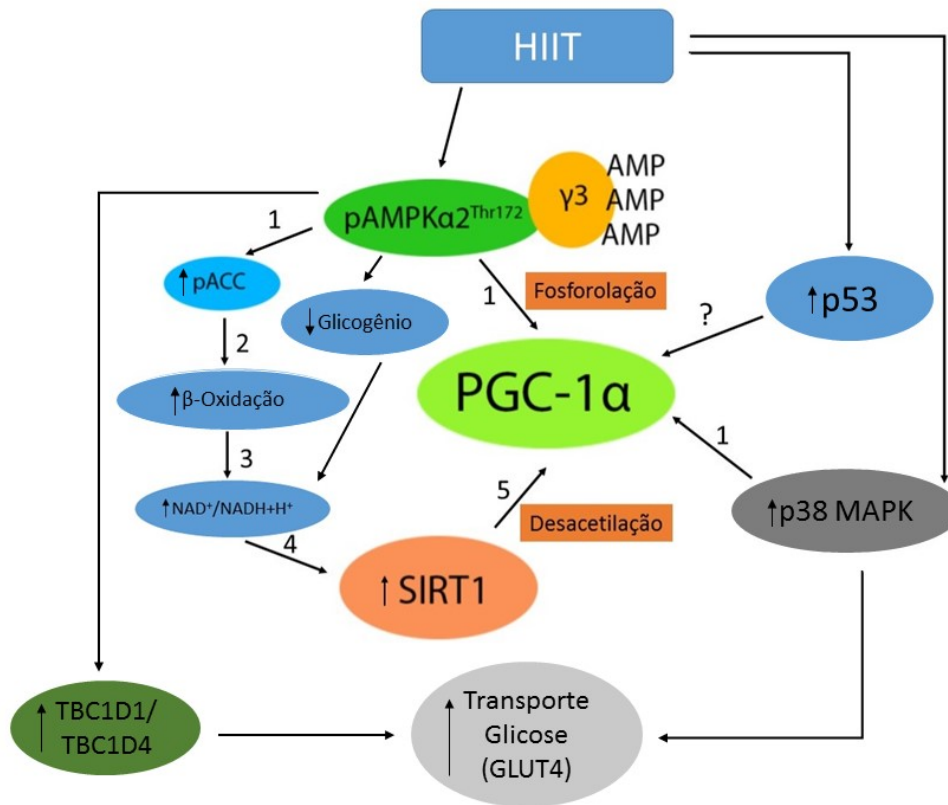


Figura 2 - Esquema ilustrativo da cascata de sinalização no músculo esquelético. Após uma sessão de HIIT, ocorre um aumento na concentração de AMP, que gera uma mudança conformacional na subunidade alfa da AMPK pela sensibilidade da subunidade gama 3 à esse aumento, gerando a fosforilação do sítio catalítico. Em conjunto a isso, aumenta-se a fosforilação da p53 e da p38 MAPK, que terão como alvos a PGC-1 α e o GLUT4, respectivamente. Com a ativação da AMPK dispara-se uma cascata de sinalização que levará à fosforilação da PGC-1 α , inibição da atividade da ACC (1), que leva a um aumento da beta-oxidação (2) gerando, em conjunto com um aumento da depleção de glicogênio através da via glicolítica um aumento na razão NAD⁺/NADH+H⁺ (3), aumentando enfim a atividade da SIRT1 (4), promovendo a deacetilação da PGC-1 α (5), e, por consequência, aumentando sua atividade. A ativação da AMPK também leva à fosforilação de TBC1D1 e TBC1D4, que sinalizam para que as vesículas de GLUT4 migrem para a membrana, aumentando a captação e transporte de glicose.

As respostas agudas do metabolismo energético após uma sessão de HIIT estão associadas principalmente a fibras do tipo II, já que estas são majoritariamente recrutadas neste tipo de exercício devido à sua intensidade (Figura 2). A fosforilação da AMPK em seu sítio promotor, em resposta ao aumento da razão AMP:ATP, promove a fosforilação de diversas proteínas alvo que terão como fim o aumento da captação de glicose (TBC1D1/TBC1D4/p38 MAPK). Adicionalmente ocorre uma regulação negativa mais branda da atividade da Glicogênio Sintase em comparação com a redução de atividade observada nas fibras do tipo I, além de uma regulação positiva da expressão de PGC-1 α em resposta à ativação da AMPK, da p38 MAPK e, também, da p53.

ADAPTAÇÕES CRÔNICAS AO HIIT

Observações gerais

O músculo esquelético se adapta e remodela-se com o treinamento físico através de mudanças na atividade contrátil e função de proteínas, assim como na função mitocondrial, regulação metabólica, sinalização intracelular e mudança em fatores transcripcionais (Figura 3) (Egan *et al.*, 2013). Uma sessão de exercício físico promove como respostas agudas alterações bioquímicas de grande amplitude comparada ao nível basal dos marcadores analisados, porém, com o passar dos dias, semanas ou meses o perfil basal é modificado e a capacidade para realizar um esforço máximo é aumentada. Por outro lado, se observa redução da amplitude das alterações moleculares após uma sessão de exercício em resposta a meses de treinamento (Egan *et al.*, 2013) (Figura 3).

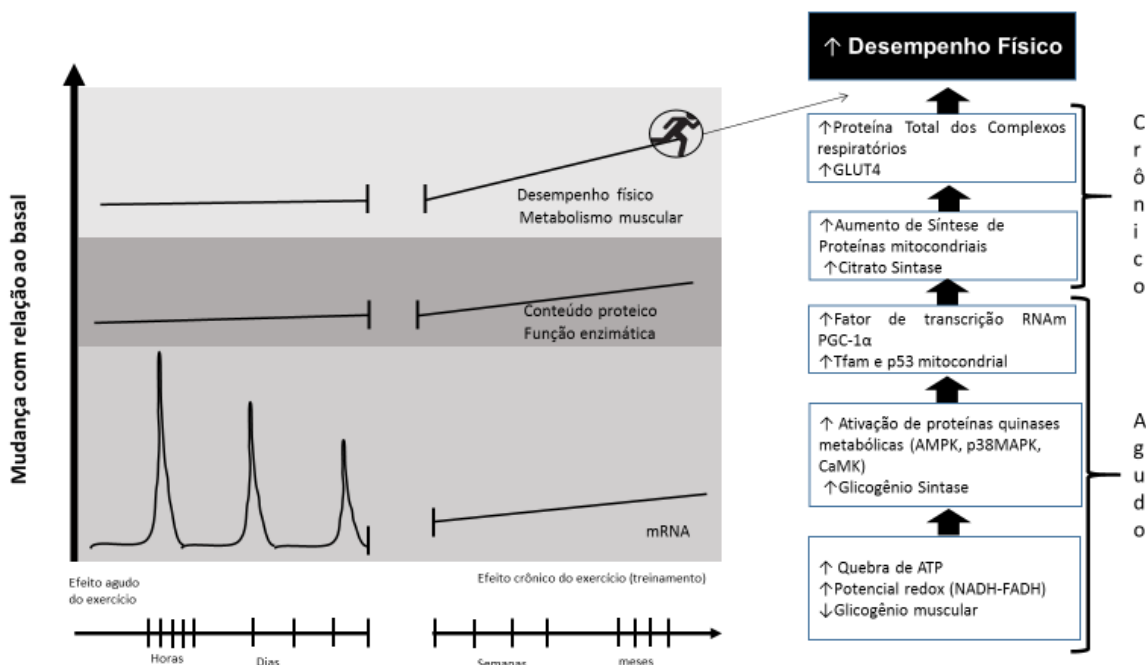


Figura 3 – Gráfico, à esquerda, sistematiza a melhora do desempenho físico a partir das respostas agudas do exercício, que levam as adaptações crônicas no RNAm, conteúdo protéico e função enzimática; Com a prática constante de exercício físico, observa-se uma diminuição das respostas agudas, ao passo que se verifica um aumento das adaptações como maior expressão de RNAm e de conteúdo protéico de enzimas envolvidas em processos metabólicos e regulatórios, que resultam em melhora do metabolismo muscular e, conseqüentemente, aumento do desempenho físico. À direita, exemplo de algumas modificações que culminam na melhora do desempenho. Adaptada de Egan et al. (2013).

As adaptações ao treinamento físico, que produzem a melhora do desempenho, iniciam-se após os primeiros sinais gerados pela contração muscular, como aumento da concentração de Ca^{2+} sarcoplasmático, aumento da concentração de AMP, redução dos estoques de creatina fosfato e glicogênio, aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, dentre outros fatores. O efeito cumulativo de cada sessão é responsável pela transcrição do RNAm em proteínas como descrito no esquema da figura 3 (Egan *et al.*, 2013). Porém, a proteína formada pode variar em função do estímulo, o que direciona as sinalizações para vias diferentes. Após o treinamento de força, por exemplo, há aumento da ativação da via Akt/mTOR que está relacionada as proteínas

contráteis (Drummond, 2009), já o treinamento aeróbio ou HIIT levam ao aumento da expressão de RNAm e a síntese de PGC-1 α , o que está associado com o aumento da densidade e atividade mitocondrial (Lin, 2005).

Adaptações em Enzimas da Via Glicolítica e na Captação de Glicose.

Diferentes modelos de treinamento intervalado, com períodos e intensidades de estímulos variáveis, assim como diferentes períodos de recuperação, tem sido descritos como promotores de significativas modificações no desempenho físico e são semelhantes ao treinamento aeróbio, como demonstrado pelo método descrito por Gibala *et al.* (2006) e Burgomaster *et al.* (2008). Todavia, as adaptações bioquímicas possuem certas peculiaridades. Scribbans *et al.* (2014) ao compararem o treinamento aeróbio de 30 minutos de treino contínuo (65% VO₂ de pico) e HIIT (8 séries de 20 segundos a 170% VO₂pico com 10 segundos de recuperação), ambos em bicicleta, encontraram aumento significativo na atividade da enzima glicerolfosfato desidrogenase, enzima que converte diidroxiacetona-fosfato em gliceraldeído-3-fosfato, importante passo para a via glicolítica, em fibras do tipo I nos dois tipos de treinamento. Contudo, somente o HIIT modulou positivamente o conteúdo desta enzima nas fibras do tipo IIA, ao contrário do treino contínuo de intensidade inferior, que reduziu o conteúdo de glicerolfosfato desidrogenase nestas fibras, mostrando que o HIIT, a longo prazo, otimiza a via glicolítica nas fibras do tipo II. Estes autores também demonstraram aumento da capacidade glicolítica e melhora no teste anaeróbio (4 séries de teste de Wingate – 30 segundos em velocidade máxima – com 2 minutos de descanso ativo) somente com o HIIT.

Terada et al (2004), após submeter ratos Sprague Dawley à um protocolo de treinamento contínuo (6 horas por dia, 2 séries de 3 horas, 2% do peso corporal – baixa intensidade – com 45 minutos de intervalo passivo) ou ao HIIT (14 séries de 20 segundos com 14% do peso corporal – alta intensidade – e 10 segundos de intervalo passivo) por 10 dias, verificaram aumento na atividade da hexoquinase, primeira enzima da via glicolítica e responsável pela fosforilação da glicose em glicose-6-fosfato, em ambos os grupos treinados (HIIT e contínuo) em comparação com o grupo controle no músculo tríceps. Os mesmos autores, em 2001, ao treinarem ratos Sprague Dawley por 8 dias, utilizando os mesmos protocolo de HIIT e de treinamento contínuo de baixa intensidade, observaram, no músculo epitroclear dos animais, em ambos os modelos de treinamento, um aumento de GLUT4 e maior transporte de glicose estimulado por insulina. Abe *et al.* (2015) verificaram que, após submeter ratos ICR a 6 semanas de HIIT (20 séries de 20 segundos de natação com 10% do peso corporal de sobrecarga, 10 segundos de intervalo ou até chegar à exaustão, 5 vezes por semana) houve aumento dos níveis basais de HIF-1 α e aumento do conteúdo de glicogênio e da atividade da LDH no músculo gastrocnêmio. Essas evidências sugerem que o HIIT é capaz de otimizar o transporte de glicose bem como a utilização da via glicolítica, além de aumentar os estoques de glicogênio intramuscular.

PGC-1 α , função e biogênese mitocondriais

Uma das principais adaptações promovidas pelo HIIT no músculo esquelético é a melhora da capacidade oxidativa, promovida principalmente pelo aumento do conteúdo de PGC-1 α (Lehman *et al.*, 2000). A ativação constante da PGC-1 α em várias sessões de treino leva ao aumento do conteúdo desta proteína (Burgomaster *et al.*, 2008). Gibala *et al.* (2009) não observaram aumento da síntese da proteína PGC-1 α de forma aguda, somente o aumento da sua expressão gênica (RNAm). No entanto AMPK α 1, AMPK α 2 e p38 MAPK, que sinalizam para o aumento da atividade de PGC-1 α apresentam maior fosforilação após os estímulos de alta

intensidade, o que justificaria o aumento da síntese de PGC-1 α de forma crônica como visto por Egan *et al.*, (2010).

Outro protocolo de HIIT que tem ganhado muita repercussão devido a sua duração de apenas 4min. é o descrito por Ma *et al.* (2013), no qual os pesquisadores avaliaram adultos que treinaram 4 vezes por semana, por 4 semanas, com 8 estímulos de 20 segundos (170% pico de potência aeróbia) e 10s de recuperação. Houve melhora no VO₂ de pico e potência anaeróbia, não foi observado aumento da atividade da enzima citrato sintase, primeira enzima do ciclo do ácido cítrico, mas houve aumento de outros constituintes mitocondriais após o treinamento, como COX I, COX IV e PDK2, enzimas essenciais no sistema de transporte de elétrons e para a regulação da oxidação de carboidratos, respectivamente. A quantidade de PGC-1 α total e nuclear também apresentaram aumento significativo.

Ramos *et al.* (2015) mostraram que ratos Wistar submetidos ao treinamento de natação com apenas 7 minutos por sessão (14 repetições de 20 segundos com carga de 9% e incremento de 1% do peso corporal por semana, por 6 semanas – o que equivale a intensidade moderada a alta – e 10 segundos de descanso passivo, 3 dias por semana em dias alternados), apresentaram maior tempo de nado até exaustão, diminuição do peso total, diminuição de gordura visceral, sem perda de massa muscular quando comparado ao grupo controle (sedentários). A enzima Citrato Sintase, que também é utilizada como marcador do conteúdo mitocondrial mostrou-se aumentada somente no músculo tibial anterior, e não no sóleo e gastrocnêmio, mostrando que existe seletividade na adaptação no que se refere ao tipo de fibra, neste modelo. Outras adaptações mitocondriais importantes vistas no trabalho foram o aumento do Complexo I e II, e da síntese de ATP. O HIIT foi capaz de aumentar a fosforilação oxidativa nos músculos tibial anterior e gastrocnêmio, porém no sóleo foi reduzida.

Um resultado notável nos trabalhos que envolvem HIIT é a semelhança nos achados quando comparados aos treinamentos de longa duração, como descrito por Terada et al (2004), que verificaram aumento na atividade das enzimas citrato sintase e 3-beta-hidroxil-CoA-desidrogenase, esta última essencial na oxidação de ácidos graxos tanto no grupo que executou o HIIT quanto nos animais que foram submetidos ao protocolo contínuo de longa duração.

Estes resultados sugerem que, apesar de haver particularidades nas adaptações do músculo esquelético dependente do tipo de fibra em resposta ao HIIT, o aumento crônico do conteúdo e da atividade da PGC-1 α leva a adaptações que melhoram a função mitocondrial pela melhora da atividade e aumento da quantidade de proteínas que compõem as reações da fosforilação oxidativa, bem como aumenta a quantidade de mitocôndrias, otimizando a utilização de ácidos graxos e de glicose para a produção de energia.

Mudanças na composição de fibras musculares

O músculo esquelético é composto de fibras musculares com características distintas, com respostas contráteis e metabólicas dependentes do tipo de ativação, o que está intimamente relacionado à força e ao tempo necessário para se executar determinada ação. Shiaffino e Reggiani (2011), em uma extensa revisão, detalham com clareza as características neurais, bioquímicas e morfológicas dos diferentes tipos de fibra, e descrevem o remodelamento muscular dependente do tipo de estímulo. As fibras do tipo I são mais resistentes à fadiga quando ativadas por tempo prolongado, porém não desempenham grande produção de força, enquanto as fibras do tipo IIA, IIX e IIB, apesar de serem pouco efetivas em requisições prolongadas, possuem grande capacidade de geração de força. As fibras musculares I-IIA são transitórias entre as fibras do tipo I e IIA, as fibras IIAX são transitórias entre as fibras IIA e

IIX, e as fibras IIXB são intermediárias entre as fibras IIX e IIB. A esses três subtipos de fibras se dá o nome de híbridas e são extremamente suscetíveis ao remodelamento promovido pelo treinamento físico tanto para um perfil mais oxidativo (com maior percentual de fibras do tipo I) quanto glicolítico (aumentando o percentual de fibras do tipo IIA, IIX e IIB) (Wilson *et al.*, 2012).

Simoneau *et al.* (1985) mostraram que 15 semanas de um programa de treinamento que consistiu em 25 sessões de treinamento contínuo associado com 35 sessões do protocolo de HIIT (19 sessões, 10 a 15 séries de 15 a 30 segundos; 16 sessões, 4 a 5 séries de 60 a 90 segundos com tempo de recuperação baseado na frequência cardíaca – 120 a 130 batimentos por minuto para retorno ao estímulo) foi capaz de aumentar a área ocupada pelas fibras do tipo I e diminuir o percentual de fibras do tipo IIB. Contudo, nesse estudo, o aumento relativo da área só foi verificado quando analisado as fibras de contração lenta, com uma diminuição relativa no percentual da área ocupada pelas fibras do tipo IIB, sem nenhuma modificação nas fibras do tipo IIA. Scribbans *et al.* (2014) verificou que tanto o HIIT quanto o treinamento contínuo foram capazes de aumentar a densidade capilar, a capacidade oxidativa, aumento do percentual de fibras tipo I e diminuição na fibra tipo IIX/IIX. Luginbuh *et al.* (1984) verificaram o efeito de um programa de HIIT (4 séries de 3-5 minutos de corrida a 55 m/min e 10% inclinação e 4-5 minutos de intervalo) na distribuição das fibras musculares dos músculos Sóleo, Plantar e nas porções superficial e profunda do Vasto Lateral de ratos Sprague-Dawley. Após o programa de treinamento houve uma redistribuição com aumento percentual das fibras do tipo I (Plantar, aumento de duas vezes e porção profunda do Vasto Lateral, aumento de 3 vezes) com uma diminuição relativa do percentual de fibras do tipo II, além de um aumento nas subpopulações intermediárias entre as fibras IIB e IIA. Allemeier *et al.* (1994) verificaram um aumento da quantidade de miosinas de cadeia pesada (MHC) do tipo IIB, concomitante a uma diminuição de MHC Ia. Esses resultados sugerem que o HIIT é capaz de promover remodelamento das fibras musculares no sentido IIB → IIA → IA, resultando em maior capacidade oxidativa, o que vai ao encontro com as adaptações promovidas à nível metabólico.

CONCLUSÃO

O Treinamento Intervalado de Alta Intensidade (HIIT) parece ser bastante promissor quando comparado ao treinamento contínuo no que diz respeito à melhoria de desempenho e adaptações moleculares. Evidências preliminares sugerem que a sinalização de AMPK, p38 MAPK e CaMKIV levam ao aumento de PGC1 α , que pode explicar parcialmente as adaptações metabólicas suscitadas por esse método de treinamento. Entretanto, vale ressaltar que a soma dos estímulos agudos levam a adaptação de longo prazo, e que não há grandes evidências que sustentam mudança da composição corporal no modelos de curta duração.

PERSPECTIVAS

Os mecanismos associados às respostas e adaptações do músculo esquelético ao HIIT ainda precisam de maiores esclarecimentos. Algumas proteínas, como a p53 e a HIF-1 α precisam ter seus mecanismos de ação associados ao HIIT plenamente elucidados, tanto no que diz respeito ao metabolismo energético quanto às suas outras funções já descritas na literatura, como regulação do processo de apoptose, no caso da p53 e regulação do aporte de oxigênio, no caso da HIF-1 α . Com relação à mecanismos já bem esclarecidos na literatura, cabe verificar se existe alguma interação importante entre as proteínas citadas no presente manuscrito, para elucidar as respostas e adaptações verificadas no músculo esquelético.

REFERÊNCIAS

- ABE, T. et al. High-intensity interval training-induced metabolic adaptation coupled with an increase in Hif-1 α and glycolytic protein expression. **J Appl Physiol** (1985), v. 119, n. 11, p. 1297-302, Dec 01 2015.
- ALLEMEIER, C. A. et al. Effects of sprint cycle training on human skeletal muscle. **J Appl Physiol** (1985), v. 77, n. 5, p. 2385-90, Nov 1994.
- ASTRAND, I. et al. Intermittent muscular work. **Acta Physiol Scand**, v. 48, p. 448-53, Apr 1960.
- BARTLETT, J. D. et al. Matched work high-intensity interval and continuous running induce similar increases in PGC-1 α mRNA, AMPK, p38, and p53 phosphorylation in human skeletal muscle. **J Appl Physiol** (1985), v. 112, n. 7, p. 1135-43, Apr 2012.
- BILLAT, L. V. Interval training for performance: a scientific and empirical practice. Special recommendations for middle- and long-distance running. Part I: aerobic interval training. **Sports Med**, v. 31, n. 1, p. 13-31, 2001.
- BUCHHEIT, M.; LAURSEN, P. B. High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle: Part I: cardiopulmonary emphasis. **Sports Med**, v. 43, n. 5, p. 313-38, May 2013.
- BURGOMASTER, K. A. et al. Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. **J Physiol**, v. 586, n. 1, p. 151-60, Jan 2008.
- CANTO, C. et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity. **Nature**, v. 458, n. 7241, p. 1056-60, Apr 23 2009.
- CARLING, D. The AMP-activated protein kinase cascade--a unifying system for energy control. **Trends Biochem Sci**, v. 29, n. 1, p. 18-24, Jan 2004.
- CHRISTENSEN, E. H.; HEDMAN, R.; SALTIN, B. Intermittent and continuous running. (A further contribution to the physiology of intermittent work.). **Acta Physiol Scand**, v. 50, p. 269-86, Dec 1960.
- CHANG, H. C.; GUARENTE, L. SIRT1 and other sirtuins in metabolism. **Trends Endocrinol Metab**, v. 25, n. 3, p. 138-45, Mar 2014.
- COCHRAN, A. J. et al. Intermittent and continuous high-intensity exercise training induce similar acute but different chronic muscle adaptations. **Exp Physiol**, v. 99, n. 5, p. 782-91, May 01 2014.
- COFFEY, V. G.; HAWLEY, J. A. The molecular bases of training adaptation. **Sports Med**, v. 37, n. 9, p. 737-63, 2007.
- DRUMMOND, M. J. et al. Rapamycin administration in humans blocks the contraction-induced increase in skeletal muscle protein synthesis. **J Physiol**, v. 587, n. Pt 7, p. 1535-46, Apr 2009.
- EDGETT, B. A. et al. The effect of acute and chronic sprint-interval training on LRP130, SIRT3, and PGC-1 α expression in human skeletal muscle. **Physiol Rep**, v. 4, n. 17, Sep 2016.
- EGAN, B. et al. Exercise intensity-dependent regulation of peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 mRNA abundance is associated with differential activation of upstream signalling kinases in human skeletal muscle. **J Physiol**, v. 588, n. Pt 10, p. 1779-90, May 2010.
- EGAN, B.; ZIERATH, J. R. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. **Cell Metab**, v. 17, n. 2, p. 162-84, Feb 2013.
- FORMENTI, F. et al. Regulation of human metabolism by hypoxia-inducible factor. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 107, n. 28, p. 12722-7, Jul 13 2010.

GEIGER, P. C. et al. Activation of p38 MAP kinase enhances sensitivity of muscle glucose transport to insulin. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 288, n. 4, p. E782-8, Apr 2005.

GIBALA, M. J. et al. Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1alpha in human skeletal muscle. **J Appl Physiol (1985)**, v. 106, n. 3, p. 929-34, Mar 2009.

GIBALA, M. J. et al. Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. **J Physiol**, v. 575, n. Pt 3, p. 901-11, Sep 2006.

HANDSCHIN, C. et al. An autoregulatory loop controls peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1alpha expression in muscle. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 100, n. 12, p. 7111-6, Jun 10 2003.

HETLELID, K. J. et al. Rethinking the role of fat oxidation: substrate utilization during high-intensity interval training in well-trained and recreationally trained runners. **BMJ Open Sport Exerc Med**, v. 1, n. 1, p. e000047, 2015.

HOLLOSZY, J. O. Biochemical adaptations in muscle. Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. **J Biol Chem**, v. 242, n. 9, p. 2278-82, May 1967.

IAIA, F. M.; BANGSBO, J. Speed endurance training is a powerful stimulus for physiological adaptations and performance improvements of athletes. **Scand J Med Sci Sports**, v. 20 Suppl 2, p. 11-23, Oct 2010.

IRRCHEER, I. et al. AMP-activated protein kinase-regulated activation of the PGC-1alpha promoter in skeletal muscle cells. **PLoS One**, v. 3, n. 10, p. e3614, 2008.

LAURSEN, P. B. Training for intense exercise performance: high-intensity or high-volume training? **Scand J Med Sci Sports**, v. 20 Suppl 2, p. 1-10, Oct 2010.

LIN, J.; HANDSCHIN, C.; SPIEGELMAN, B. M. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. **Cell Metab**, v. 1, n. 6, p. 361-70, Jun 2005.

LINDSAY, F. H. et al. Improved athletic performance in highly trained cyclists after interval training. **Med Sci Sports Exerc**, v. 28, n. 11, p. 1427-34, Nov 1996.

LUGINBUHL, A. J.; DUDLEY, G. A.; STARON, R. S. Fiber type changes in rat skeletal muscle after intense interval training. **Histochemistry**, v. 81, n. 1, p. 55-8, 1984.

KRISTENSEN, D. E. et al. Human muscle fibre type-specific regulation of AMPK and downstream targets by exercise. **J Physiol**, v. 593, n. 8, p. 2053-69, Apr 15 2015.

MA, J. K. et al. Extremely low-volume, high-intensity interval training improves exercise capacity and increases mitochondrial protein content in human skeletal muscle. **Open Journal of Molecular and Integrative Physiology**, v. 3, p. 202-210, 2013.

MASON, S. D. et al. Loss of skeletal muscle HIF-1alpha results in altered exercise endurance. **PLoS Biol**, v. 2, n. 10, p. e288, Oct 2004.

MATOBA, S. et al. p53 regulates mitochondrial respiration. **Science**, v. 312, n. 5780, p. 1650-3, Jun 16 2006.

PARK, J. Y. et al. p53 improves aerobic exercise capacity and augments skeletal muscle mitochondrial DNA content. **Circ Res**, v. 105, n. 7, p. 705-12, 11 p following 712, Sep 25 2009.

RAMOS-FILHO, D. et al. High Intensity Interval Training (HIIT) Induces Specific Changes in Respiration and Electron Leakage in the Mitochondria of Different Rat Skeletal Muscles. **PLoS One**, v. 10, n. 6, p. e0131766, 2015.

SCRIBBANS, T. D. et al. Fibre-specific responses to endurance and low volume high intensity interval training: striking similarities in acute and chronic adaptation. **PLoS One**, v. 9, n. 6, p. e98119, 2014.

SCHIAFFINO, S.; REGGIANI, C. Fiber types in mammalian skeletal muscles. **Physiol Rev**, v. 91, n. 4, p. 1447-531, Oct 2011.

SEMENZA, G. L.; WANG, G. L. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. **Mol Cell Biol**, v. 12, n. 12, p. 5447-54, Dec 1992.

SIMONEAU, J. A. et al. Human skeletal muscle fiber type alteration with high-intensity intermittent training. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**, v. 54, n. 3, p. 250-3, 1985

SMITH, T. P.; COOMBES, J. S.; GERAGHTY, D. P. Optimising high-intensity treadmill training using the running speed at maximal O₂ uptake and the time for which this can be maintained. **Eur J Appl Physiol**, v. 89, n. 3-4, p. 337-43, May 2003.

STARON, R. S. et al. Fiber type composition of the vastus lateralis muscle of young men and women. **J Histochem Cytochem**, v. 48, n. 5, p. 623-9, May 2000

TERADA, S.; TABATA, I.; HIGUCHI, M. Effects of high-intensity swimming training on fatty acid oxidation enzyme activity in rat skeletal muscle. **Jpn J Physiol**, v. 54, n. 1, p. 47-52, Feb 2004.

TERADA, S. et al. Effects of high-intensity swimming training on GLUT-4 and glucose transport activity in rat skeletal muscle. **J Appl Physiol (1985)**, v. 90, n. 6, p. 2019-24, Jun 2001. ISSN 8750-7587.

VICHAIWONG, K. et al. Contraction regulates site-specific phosphorylation of TBC1D1 in skeletal muscle. **Biochem J**, v. 431, n. 2, p. 311-20, Oct 15 2010.

VIOLLET, B. et al. AMPK: Lessons from transgenic and knockout animals. **Front Biosci (Landmark Ed)**, v. 14, p. 19-44, Jan 01 2009.

WILSON, J. M. et al. The effects of endurance, strength, and power training on muscle fiber type shifting. **J Strength Cond Res**, v. 26, n. 6, p. 1724-9, Jun 2012.

LISTA DE ABREVIACÕES

HIIT - *High Intensity Interval Training*

SIT - *Sprint Interval Training*

RST - *Repeated-Sprint Training*

VO₂Max – Consumo máximo de Oxigênio

vVO₂Max - velocidade associada ao VO₂ Máximo

RNA – ácido ribonucleico

RNA_m – RNA Mensageiro

DNA – ácido desoxirribonucleico

ATP – Adenosina Trifosfato

AMP – Adenosina Monofosfato

AMPK – Cinase dependente de AMP

Thr – Treonina

PFK-1 - Fosfofrutoquinase 1

CPT1 - Carnitina Palmitoil Transferase 1

GLUT 4 – Transportador de Glicose 4

ACC - Acetil-CoA Carboxilase

TBC1D1/TBC1D4 – Membro da Família do Domínio TBC1 1/4

p38 MAPK – Proteína Cinase Ativada por Mitógenos P38

PGC-1 α – Coativador-1 alfa de Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma

Pdh4 - Piruvato Desidrogenase Quinase 4 (Gene)

Cpt1b - Carnitina Palmitoil Transferase 1b (Gene)

Glut4 - Transportador de Glicose 4 (Gene)

pMEF - Fator Estimulador de Miócitos Fosforilado

pATF2 – Fator Ativador de Transcrição 2 Fosforilado

pCREB – Elemento Ligante em Resposta a AMP Cíclico

CaMKIV - proteína calmodulina quinase IV dependente de cálcio

SIRT1 – Sirtuína 1

NAD⁺ - Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina (Forma Oxidada)

NADH+H⁺ - Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina (Forma Reduzida)

GST – Glutathiona-S-Transferase

LDH - Lactato Desidrogenase

HIF-1 α - Fator Induzido por Hipóxia 1 α

SCO2 – Citocromo c Oxidase 2

COX – Citocromo c Oxidase

Ca²⁺ - Cálcio

Akt (PKB) – Proteína Cinase B

mTOR – Alvo Mecanístico da Rapamicina

COX IV – Subunidade IV da Citocromo c Oxidase

PDK2 – Piruvato Desidrogenase Cinase 2

MHC – Cadeia Pesada de Miosina