



Pedro Miguel da Cruz Teixeira

**O efeito de diferentes tipos de exercício sobre o conteúdo e/ou expressão genética da
PGC-1 no vastos lateral em humanos: Uma Revisão Sistemática**

Orientação: Professora Doutora Inês Aleixo

Abril 2022



Pedro Miguel da Cruz Teixeira

O efeito de diferentes tipos de exercício sobre o conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 no vastos lateral em humanos: Uma Revisão Sistemática

Dissertação de Mestrado em Exercício e Saúde

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona do Porto no dia 19/07/2022 perante o júri seguinte:

Presidente: Prof. Doutora Lucimere Bohn
(Professora Auxiliar da Universidade Lusófona do Porto)

Arguente: Prof. Doutor José Magalhães
(Professor Auxiliar da Faculdade de desporto da Universidade do Porto)

Orientadora: Prof. Doutora Inês Marques Aleixo
(Professora Auxiliar da Universidade Lusófona do Porto)

julho 2022

É autorizada a reprodução integral desta tese/dissertação apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

AGRADECIMENTOS

Os agradecimentos não fariam sentido se não começasse por me mostrar grato a professora doutora Inês Aleixo orientadora da presente dissertação que devido ao seu profissionalismo, carácter, rigor e conhecimento científico, nunca tive dúvidas que seria a pessoa indicada para me auxiliar neste trabalho. Agradeço por todo o apoio e empenho que teve para comigo ao longo desta fase.

Agradeço a minha família em especial a minha mãe que me apoiou, incentivou e motivou sempre não só no meu percurso académico, como em todos os desafios a que me propus.

Em geral agradeço todos aqueles que ao longo desta fase interagiram comigo e deram também o seu contributo para que esta dissertação fosse concretizada.

O efeito de diferentes tipos de exercício sobre o conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 no vastos lateral em humanos: Uma Revisão Sistemática

RESUMO

Introdução: O exercício físico é apontado como um potente estimulador da biogénese mitocondrial. Adicionalmente, tem sido descrito que diferentes tipos de exercício têm impactos distintos na biogénese mitocondrial. Contudo, do nosso conhecimento, não existe uma revisão sistemática sobre o efeito de diferentes tipos de exercício (contínuo, intervalado, de força e combinado ou misto) no conteúdo e /ou expressão genética da PGC-1 α , um dos principais intervenientes no processo de biogénese mitocondrial.

Objetivos: Verificar e analisar o potencial impacto de diferentes tipos de treino sobre o conteúdo PGC-1 α e/ou da sua expressão genética em humanos, através de uma revisão sistemática da literatura.

Metodologia: Foi realizada uma revisão sistemática de acordo com as diretrizes do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta – Analyses*). A pesquisa de ensaios controlados randomizados foi efetuada nas bases de dados científicas da área da saúde, nomeadamente a MEDLINE utilizando como interface a PubMed. Foram utilizados critérios de pesquisa visando artigos publicados entre 2000 e 2020 sobre os efeitos de diferentes tipos de exercício no conteúdo e ou expressão genética da PGC1 α no vastos lateral de humanos. A lista de artigos foi posteriormente refinada usando critérios específicos de inclusão e exclusão. Foi estimada a qualidade metodológica e potencial risco de viés usando RoB-2 (*Cochrane risk-of-bias tool*).

Resultados: Foram incluídos 22 estudos. Os programas de exercício (agudos e crónicos) dividiram-se em exercício contínuo, intervalado, de força e combinado. Foram reportados aumentos significativos do conteúdo e ou expressão genética da PGC-1 α : i) em 81% dos estudos com exercício contínuo; ii) 100% dos estudos com exercício intervalado; iii) 40% dos estudos com exercício de força; i) 100% dos estudos com exercício combinado.

Conclusão: Os resultados sugerem que o exercício contínuo, intervalado e combinado parecem ser eficazes no aumento do conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α .

Palavras chave: Vasto lateral; biogénese mitocondrial; exercício físico; treino; PGC-1 α .

The effect of different types of exercise on PGC-1 α content and/or gene expression in the vastus lateralis in humans: A Systematic Review

ABSTRACT

Introduction: Physical exercise has been considered a potent stimulator of mitochondrial biogenesis. Additionally, different types of exercise have been reported to have different impacts on mitochondrial biogenesis. However, to our knowledge, there is no systematic review on the effect of different types of exercise (continuous, interval, strength and combined or mixed) on the content and/or gene expression of PGC-1 α , one of the main players in the process of mitochondrial biogenesis.

Aims: To verify and analyze the potential impact of different types of training on PGC-1 α content and/or its gene expression in humans, through a systematic literature review.

Methodology A systematic review was performed according to PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta – Analyzes) guidelines. The search for randomized controlled trials was carried out in scientific databases in the health area, namely MEDLINE, using PubMed as an interface. Search criteria were used targeting articles published between 2000 and 2020 on the effects of different types of exercise on the content and/or gene expression of PGC-1 α in the vastus lateralis of humans. The list of articles was further refined using specific inclusion and exclusion criteria. Methodological quality and potential risk of bias were estimated using RoB-2 (Cochrane risk-of-bias tool).

Resulted: 22 studies were included. The exercise programs (acute and chronic) were divided into continuous, interval, strength and combined exercise. Significant increases in PGC-1 α content and/or gene expression were reported: i) in 81% of studies with continuous exercise; ii) 100% of studies with interval exercise; iii) 40% of the studies with strength exercise; i) 100% of studies with combined exercise.

Conclusion: The results suggest that continuous, interval and combined exercise seem to be effective in increasing the content and/or gene expression of PGC-1 α .

Key-words: Vastus lateralis; mitochondrial biogenesis; physical exercise; training; PGC-1 α .

ÍNDICE

RESUMO	vii
ABSTRACT	ix
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1. A mitocôndria como modelo energético.....	5
2.2. A rede mitocondrial.....	9
2.3. Biogénese mitocondrial.....	12
2.3.1. Exercício físico como promotor da biogénese mitocondrial	15
3. DEFINIÇÃO DO PROBLEMA E OBJETIVOS	19
3.1. Objetivo geral.....	19
3.2. Objetivo específico.....	19
4. MATERIAL E METODOS	21
4.1. Estratégia de Pesquisa e Critérios de Elegibilidade.....	21
4.2 Extração de dados	22
4.3 Análise da qualidade metodológica/Risco de viés dos estudos	22
5. RESULTADOS.....	25
5.1. Pesquisa Bibliográfica e Características dos Estudos Elegíveis.....	25
5.1.1 Análise de viés.....	26
5.2. Alterações promovidas pelos diferentes tipos de treino na PGC-1	28
5.2.1. Efeito do exercício contínuo na expressão da PGC-1 α	28
5.2.2. Efeito do exercício intervalado na expressão da PGC-1 α	29
5.2.3. Efeito do exercício de força na expressão da PGC-1 α	31
5.2.4. Efeito do exercício combinado expressão da PGC-1 α	32
6. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	34
6.1. Metodologia.....	34
6.2. Discussão dos Resultados	35
6.3. Efeito do exercício/treino contínuo no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α	37
6.4. Efeito do exercício/treino intervalado no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α	38
6.5. Efeito do exercício/treino de força no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α	39
6.6. Efeito do exercício/treino combinado no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α	40
6.7. Limitações do estudo	41
7. CONCLUSÕES	43
8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	45

Anexo I: PRISMA 2020 item checklist	54
Anexo II: Checklist for Measuring Study Quality (RoB-2)	58
Anexo III: Resumo dos estudos incluídos na RS.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS

AMPK:	Proteína quinase ativada por AMP
AMP:	Adenosina monofosfato
ADP:	Adenosina difosfato
ATP:	Adenosina trifosfato
CaMKKβ:	Ca ²⁺ /proteína dependente da calmodulina quinase- β
Ca²⁺:	Ião de cálcio
DPR1:	Dapper1
ERR:	recetor relacionado ao estrogénio
Fe-S:	Ferro-enxofre
GDP:	Guanosina difosfato
GTP:	Guanosina trifosfato
HIIT:	Treino Intervalado de Alta Intensidade
LKB1:	Quinase Hepática B1
MET:	Medida de energia e intensidade de tarefa
mito PS:	síntese de proteína mitocondrial
MMI:	Membrana mitocondrial interna
MPP:	Processo peptidase mitocondrial
mtDNA:	DNA mitocondrial
nDNA:	DNA nuclear
NFAT:	Fator nuclear de células T ativadas
NRF1:	Fator respiratório nuclear
O₂:	Oxigénio
OXPHOS:	Fosforilação oxidativa
PGC-1α:	Recetor ativado por proliferador de peroxissoma e co-ativador 1 α
PARK2:	Parkin 2
Pi:	Fosfato inorgânico
Q:	Ubiquinona
RCT:	Ensaio controlado randomizado
RoB 2:	Risco de viés em ensaios clínicos randomizado
RS:	Revisão sistemática
SIT:	Treino intervalado de sprint

SIE: Exercício intervalado de sprint

TFEB: Fator de transcrição EB

TIM: Translocase de membrana interna

TOM: Translocase de membrana externa

$\Delta\Psi_m$: Potencial de membrana mitocondrial

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esquema simplificado dos complexos proteicos da Cadeia Transportadora de Electrões e a ATP sintase.....7

Figura 2: Alteração da síntese de proteínas mitocondriais decorrentes do conjunto de processos de remodelação mitocondrial (fusão e fissão mitocondrial) bem como eventos catabólicos, mitofagia e apoptose (adaptado de Bishop et al., 2019). ROS (do inglês reactive oxygen species) - espécies reativas de oxigénio; AMP – adenosina monofosfato; ATP- Adenosina trifosfato; CaMK – abreviatura de classe de enzimas proteína quinase dependente do Ca^{2+} /calmodulina (do inglês Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase class of enzymes); p38 MAPK (do inglês mitogen-activated protein kinase) proteína quinase ativada por mitogénese; AMPK (do inglês AMP-activated protein kinase) -proteína quinase ativada por AMP; PGC-1 α (do inglês Peroxisome proliferator-activated receptor – 1 α) - a co-activadora 1 α do recetor ativado por proliferadores de peroxissoma; NFR1 e NFR2 (do inglês Nuclear Respiratory Factor 1 and 2) - fatores de respiratórios nucleares 1 e 2; TFAM (do inglês transcription factor A mitochondrial) fator de transcrição mitocondrial A; TOM (do inglês translocase of the outer membrane) Translocase da membrana externa; TIM (do inglês translocase of the inner membrane) Translocase da membrana interna; OPA1 (do inglês Optic Atrophy 1) proteína de atrofia ótica; MFN1 e MFN2 (do inglês Mitofusin 1 and Mitofusin 2) mitofusinas 1 e 2; DRP 1 (do inglês Dynamin-related protein 1)- proteína relacionada com a dinamina 1; mtDNA – DNA mitocondrial.....11

Figura 3: Esquema resumo da biogenese mitocondrial, o papel central da PGC-1 α e a contribuição de proteínas codificadas pelos genomas nuclear e mitocondrial (nDNA e mtDNA) para aumentar o conteúdo de proteínas mitocondriais (adaptado de Popov, 2020). AMPK proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina; ERR, o recetor relacionado ao estrogénio; NFR 1/2, fator respiratório nuclear 1/2; PGC-1 α , coactivador 1- α do recetor ativado por proliferadores de peroxissoma; SIRT-1, sirtuína – 1; TFAM, fator de transcrição mitocondrial A; TIM 23, translocase da membrana interna 23.....13

Figura 4: Esquema simplificado dos mecanismos associados ao papel do exercício físico como promotor da biogénese mitocondrial (adaptado de Memme, Erlich, Phukan, & Hood, 2021). ROS (do inglês reactive oxygen species) - espécies reativas de oxigénio; AMP – adenosina monofosfato; ATP- Adenosina trifosfato; CaMK – abreviatura de classe de enzimas proteína quinase dependente do Ca²⁺ /calmodulina (do inglês Ca²⁺ /calmodulin-dependent protein kinase class of enzymes); SIRT1 (do inglês silent information regulator 1) - regulador de informação silenciosa 1; AMPK (do inglês AMP-activated protein kinase) -proteína quinase ativada por AMP; PGC-1 α (do inglês Peroxisome proliferator-activated receptor – 1 α) - a co-activadora 1 α do recetor ativado por proliferadores de peroxissoma; TFAM (do inglês transcription factor A mitochondrial) fator de transcrição mitocondrial A; mtDNA – DNA mitocondrial; TF's (do inglês transcription factors) - fatores de transcrição.

.....18

Figura 5: Fluxograma representativo da seleção de estudos.....25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Risco de viés em estudos individuais	27
Tabela 2: Resumo dos estudos sobre as adaptações induzidas pelo exercício contínuo no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α do músculo vastos lateral em humanos.....	29
Tabela 3: Resumo dos estudos sobre as adaptações induzidas pelo exercício intervalado no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α do músculo vastos lateral em humanos.....	30
Tabela 4: Resumo dos estudos sobre as adaptações induzidas pelo exercício de força no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α do músculo vastos lateral em humanos.....	31
Tabela 5: Resumo dos estudos sobre as adaptações induzidas pelo exercício combinado no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α do músculo vastos lateral em humanos.....	32
Tabela 6: PRISMA 2020 item checklist.....	54
Tabela 7: Checklist for Measuring Study Quality (RoB-2).....	58
Tabela 8: Resumo dos estudos incluídos.....	64

1. INTRODUÇÃO

A prática de atividade física e desportiva, tem um lugar de destaque quando falamos em saúde e bem estar, seja físico ou mental. Hoje em dia, a redução da atividade física e o sedentarismo têm sido considerados como uma pandemia crescente com graves implicações na saúde das populações a nível mundial (Andersen, Mota, & Di Pietro, 2016). De fato, são cada vez mais os estudos, que tem surgido e demonstrado inúmeros benefícios do exercício físico regular para a saúde, tais como o controle da glicemia (Sigal et al., 2007), a composição corporal, (Vanhees et al., 2012) e em diversos fatores de risco cardiovascular (Colberg et al., 2010) entre outras patologias epidémicas.

De acordo com o princípio da especificidade, diferentes tipos de exercício, promovem diferentes adaptações a nível celular e funcional nos diferentes órgãos e tecidos. Por exemplo, o exercício aeróbio contínuo, também designado de resistência está associado à melhoria do metabolismo energético aeróbio e à resistência à fadiga, enquanto o treino de força está ligado à hipertrofia muscular e ao aumento da capacidade de geração de força (Egan & Zierath, 2013). O exercício intervalado, pode ser definido como períodos intermitentes de exercício intenso, separados por períodos de recuperação (Fox et al., 1973) e dependendo do protocolo aplicado, este tipo de treino pode provocar adaptações que se assemelham ao treino de resistência ou ao treino de força ou até mesmo a uma combinação dos de ambos. Por exemplo, protocolos de exercício intervalado semelhantes aos testes anaeróbios de Wingate, no qual o atleta recebe uma determinada carga por um curto período de tempo (geralmente 30 segundos) parece ser um estímulo potente para aumentar o conteúdo mitocondrial e o pico da capacidade aeróbia (VO_2 pico; Macdougall et al., 1998), enquanto que o exercício repetido intervalado de resistência pode aumentar o VO_2 pico e a força muscular (Mcrae et al., 2012).

O treino intervalado de alta intensidade (HIIT, do inglês high intensity interval training) consiste em realizar séries repetidas de esforços de alta intensidade (geralmente entre o segundo limiar ventilatório e o VO_2 máx/pico) intercalados com períodos de recuperação de baixa intensidade. Posteriormente surgiram variações de protocolos de HIIT aplicando intensidades ou cargas acima do VO_2 máx/pico em períodos de tempo muito reduzidos que são denominados treino intervalado em sprint (SIT, do inglês sprint interval training) ou exercício intervalado em sprint (SIE, do inglês sprint interval exercise) (de Oliveira-Nunes, Castro, Sardeli, Cavaglieri, & Chacon-Mikahil, 2021) o termo sprint abrange muitos tipos

diferentes de intervenções que podem variar na duração de séries, relação carga/recuperação e volume total de trabalho (Ross & Leveritt, 2001).

Vários estudos têm relatado que os diversos tipos de treino induzem alterações na morfologia e funcionalidade mitocondrial (Perry et al., 2010), um organelo capaz com diversas funções entre as quais o fornecimento de adenosina trifosfato (ATP) (Irrcher, Adhihetty, Joseph, Ljubicic, & Hood, 2003), fundamental para a contração muscular e para a sobrevivência das células. Genericamente, entre as inúmeras adaptações destes organelos induzidas pelo exercício físico podemos destacar a melhoria da capacidade de oxidação de substratos, aumento e melhoria da respiração da celular e produção de ATP, assim como, o aumento da densidade da rede mitocondrial, um fenómeno designado por biogénese mitocondrial (Bishop, Granata, & Eynon, 2014).

É incontornável falar da proteína co-ativadora 1 alfa do recetor gama ativado por proliferadores de peroxissoma (PGC-1 α do inglês Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha), quando falamos de biogénese mitocondrial. De fato, tem sido sugerido que a PGC-1 α é um regulador chave da biogénese mitocondrial (Puigserver & Spiegelman, 2003), assim como um forte modelador da transcrição genética nuclear (Wu et al., 1999) com a capacidade de coordenar e amplificar a expressão genética de proteínas mitocondriais e com influencia metabólica (J. Lin, Handschin, & Spiegelman, 2005).

Apesar de o exercício de resistência aeróbio ter vindo a ser apontado, como um poderoso estímulo para biogénese mitocondrial (Granata, Jamnick, & Bishop, 2018), estudos indicam que estas respostas são influenciadas pela natureza do exercício (Granata, Oliveira, Little, Renner, & Bishop, 2017) e que as alterações induzidas pelo exercício na expressão genética da PGC-1 α são dependentes da intensidade do mesmo (Ferri et al., 2018). Assim, é plausível aceitar que diferentes tipos de exercício possam influenciar a biogénese mitocondrial, particularmente o conteúdo e/ou expressão da PGC-1 α de forma distinta. Contudo, do nosso conhecimento não existem estudos de revisão que de uma forma sistemática descrevam o efeito de diferentes tipos de exercício (contínuo, intervalado, de força e combinado ou misto) no conteúdo e /ou expressão genética da PGC-1 α . Particularmente, estudos conduzidos com humanos. esta forma, definimos como principal objetivo da presente revisão sistemática (RS) verificar o efeito de diversos tipos de exercício, sejam eles de resistência, intervalados, de força ou combinados sobre a biogénese mitocondrial, nomeadamente sobre o conteúdo ou expressão genética da PGC-1 α em

humanos.

A primeira parte deste trabalho, pressupõem o enquadramento teórico do tema acerca da estrutura e funcionamento mitocondrial, no que diz respeito ao seu papel no metabolismo energético e produção de ATP, posteriormente a sua organização em rede e os processos genéricos e mecanismos que regulam a qualidade dessa mesma rede e por fim a biogénese mitocondrial, particularmente no contexto do exercício físico. Esta contextualização culmina no objetivo do presente trabalho.

Seguidamente apresentamos a metodologia subjacente à seleção dos estudos que serviram de base para a constituição o presente trabalho, assim como a sua análise de potencial risco de viés. Posteriormente, mostramos os resultados e discussão dos vários estudos envolvidos. Terminamos com a conclusão geral.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. A mitocôndria como modelo energético

O metabolismo aeróbio é a principal via de produção e ressíntese de adenosina trifosfato (ATP) que por sua vez é fundamental para a sobrevivência de todas as células eucarióticas. Do ponto de vista energético o metabolismo aeróbio é capaz de produzir energia durante períodos de tempo mais longos do que o metabolismo anaeróbio. Estes podem partilhar uma parte do processo da glicólise (respeitante ao metabolismo da glicose) e depois o metabolismo aeróbio continua a degradação do ácido pirúvico através do ciclo de Krebs e da fosforilação oxidativa, que decorre nas mitocôndrias das células eucariotas e no citoplasma das células procariotas. Assim, este sistema é predominante em atividades físicas de longa duração com intensidades reduzidas. Dada a importância do sistema aeróbio para a bioenergética do trabalho muscular, é crucial a compreensão do seu funcionamento e regulação.

As mitocôndrias são organelos responsáveis pela produção de ATP. Para as mitocôndrias utilizam nutrientes e o oxigénio (O_2) num processo de transferência energética, designado de oxidação fosforilativa (OXPHOS), resultando como produto final o ATP. Paralelamente, as mitocôndrias assumem um papel preponderante em processos fundamentais para funcionalidade de todas as células, incluindo, a regulação osmótica e a homeostasia do cálcio, regulam o funcionamento de cascatas de sinalização intracelular e transdução de sinal, geram espécies reativas de oxigénio (ROS, abreviatura em inglês *Reactive Oxygen Species*), regulam o estado redox celular, controlo do pH citosólico, executam a β -oxidação de ácidos gordos, participam do metabolismo de aminoácidos, e são fundamentais na sobrevivência, senescência e morte celular (Popov, 2020; Wallace, Eells, Madeira, Cortopassi, & Jones, 1997)

As mitocôndrias são constituídas por duas membranas lipoproteicas funcionalmente distintas e separadas pelo espaço intermembranar: uma membrana externa (membrana mitocondrial externa, MME) e outra interna (membrana mitocondrial interna MMI). A MMI é altamente seletiva quanto à sua permeabilidade e contém sub compartimentos denominados de cristas mitocondriais (Palade, 1953). As cristas da MMI, são unidades bioenergéticas que se projetam na matriz mitocondrial (Wolf et al., 2019) e, contêm, para além da ATP sintase, os complexos da cadeia transportadora de eletrões (CTE, Figura 1):

Complexo I (NADH: ubiquinona oxirredutase), o complexo II (succinato: ubiquinona oxirredutase), o complexo III (ubiquinona: citocromo c oxirredutase), o complexo IV (citocromo c oxidase). As mitocôndrias são também caracterizadas por terem o seu próprio DNA mitocondrial (mtDNA) que se encontra na matriz mitocondrial.

O metabolismo aeróbio que decorre nas mitocôndrias começa com a produção de acetil-CoA a partir da degradação de três biomoléculas: i) glicose, ii) ácidos gordos, e iii) aminoácidos. A acetil-CoA é posteriormente metabolizada no ciclo de Krebs (ou ciclo de ácido cítrico) que é composto por um conjunto de 8 reações que ocorrem na matriz mitocondrial (Berg, Tymoczko, & Stryer, 2002). Durante a conversão de biomoléculas em acetil-CoA ou durante as reações do ciclo de Krebs, o dinucleótido de nicotinamida e adenina (NAD⁺, do inglês nicotinamide adenine dinucleotide) e o dinucleótido de flavina e adenina (FAD, do inglês flavin adenine dinucleotide), coenzimas transportadoras de eletrões livres (i.e. não ligadas a membranas), são reduzidas a NADH e FADH₂. De fato, as formas reduzidas destas coenzimas podem ter origem em vários bioprocessos, entre os quais a glicólise, a conversão de piruvato em acetil-CoA (pela piruvato desidrogenase), o ciclo de Krebs ou a β -oxidação (Deshpande & Mohiuddin, 2020). Nas cristas mitocondriais, o NADH e FADH₂ transferem os eletrões para os complexos proteicos da CTE e assim contribuem para a síntese de ATP.

Segundo Peter Mitchell (1961) a hipótese quimiosmótica, decorrente do processo de OXPHOS, sugere que o transporte de eletrões através da CTE, leva ao bombeamento de H⁺ (protões) para o espaço intermembranar mitocondrial. Como anteriormente referido, a MMI é extremamente seletiva e não permite a passagem indiscriminada de H⁺, criando uma diferença de potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$) entre a matriz mitocondrial e o espaço intermembranar. Esta $\Delta\Psi_m$ criada é a principal força motriz para a reentrada de H⁺ da matriz para o espaço Intra membranar (P. Mitchell & Moyle, 1969; Peter Mitchell, 1961), através da ATP sintase, impulsionando assim a síntese de ATP (Berg et al., 2002). A ejeção de protões é efetuada por 3 complexos proteicos localizados na MMI: Complexo I (NADH: ubiquinona oxidoreductase), o complexo III (ubiquinona: citocromo c oxidoreductase) e finalmente o complexo IV (citocromo c oxidase).

Na Figura 1, é possível verificar os complexos proteicos da membrana da cadeia respiratória, complexos de transporte de eletrões I (NADH/ubiquinona oxirredutase), II (succinato desidrogenase), III (citocromo c redutase) IV (citocromo c oxidase) e a ATP sintase mitocondrial (também por vezes designada de complexo V).

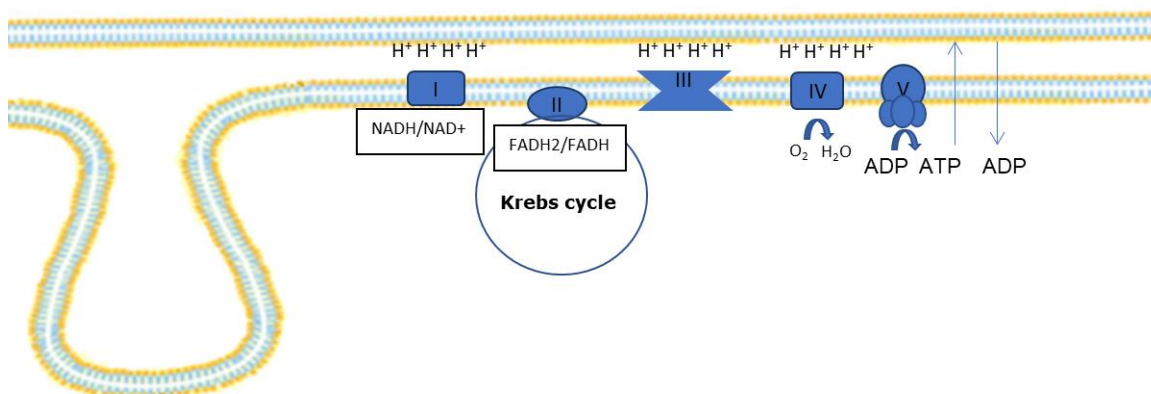


Figura 1: Esquema simplificado dos complexos proteicos da Cadeia Transportadora de Electrões e a ATP sintase.

O Complexo I é designado como NADH desidrogenase devido ao seu papel na oxidação de NADH em NAD⁺. Este complexo possui atividade enzimática que permite a transferência de 2 eletrões do NADH para a ubiquinona (Q). Os 2 eletrões são transportados para a NADH desidrogenase pelo mononucleotideo de flavina (FMN, acrónimo em inglês *flavin mononucleotide*). Dentro do complexo I os 2 eletrões são transferidos sequencialmente de um aglomerado de ferro-enzofre (Fe-S) para outro, até à ubiquinona (Q), que fica reduzida a ubiquinol (QH₂). O resultado é a libertação de 4 iões H⁺ para o espaço intermembranar (Letts & Sazanov, 2017).

O complexo II também é designado como succinato desidrogenase devido ao seu papel de oxidação do succinato a fumarato no ciclo do ácido tricarboxílico. Este complexo, é também o ponto de transferência dos eletrões provenientes do FADH₂ para uma molécula de ubiquinona. Este pequeno complexo, contém aglomerados de Fe-S que transportam os eletrões para a ubiquinona. Nesta etapa não é bombeado H⁺ para o espaço intermembranar mitocondrial. Uma vez que o FADH₂ “ignora” o complexo I e entra diretamente no complexo II, não contribui na mesma medida para o gradiente de prótons como o NADH. Devido a este facto o NADH produz 2,5 moléculas de ATP enquanto o FADH₂ produz 1,5 moléculas de ATP (Boyman, Karbowski, & Lederer, 2020).

Já no complexo III (citocromo c redutase) que inclui o citocromo B e vários aglomerados de Fe-S todos envolvidos no transporte de eletrões para o citocromo c. A ação enzimática do complexo III envolve uma transferência de eletrões do ubiquinol para o citocromo c e subsequente bombeamento de 4H⁺ para o espaço intermembranar mitocondrial. Contudo,

embora o ubiquinol possa fornecer dois elétrons, o citocromo c só pode transportar elétron de cada vez e para o complexo IV (Deshpande & Mohiuddin, 2020).

No citocromo c oxidase (complexo IV) os íons metálicos nos grupos heme (cobre e ferro) sequestram um átomo de oxigênio para dentro do complexo. A ação enzimática deste complexo permite a transferência de elétrons das moléculas do citocromo c para o átomo de oxigênio que funciona como o último aceitador dos elétrons. Durante a redução do oxigênio, dois íons H^+ são extraídos da matriz e transferidos para o átomo de oxigênio reduzido formando água (H_2O). Simultaneamente o complexo bombeia 4 íons H^+ para o espaço intermembranar mitocondrial (Deshpande & Mohiuddin, 2020).

Por fim, a ATP sintase é constituído por numerosas subunidades de proteínas incluindo F0 e F1. A porção F0 é hidrofóbica, esta enraizada na bicamada fosfolipídica e contém um canal para os íons H^+ passarem para a porção F1. Esta estrutura permite a conversão de energia potencial em energia mecânica e energia química, ao fazer girar a subunidade F1 usando a força motriz proveniente dos íons H^+ ao tentarem entrar novamente na matriz mitocondrial. Assim, os íons H^+ viajam da porção F0 para a porção F1, e ao potenciarem rotação da mesma catalisam a ligação do ADP e do fosfato inorgânico (P_i) para produzir ATP.

A energia disponível para a síntese de ATP é derivada diretamente do $\Delta\Psi_m$ (P. Mitchell & Moyle, 1969; Peter Mitchell, 1961). Assim sendo, a despolarização da MMI traduz-se diretamente na diminuição de energia para síntese de ATP (Wolf et al., 2019). Segundo o mesmo autor, o $\Delta\Psi_m$ não é homogêneo ao longo de toda a MMI e sugere diferenças significativas entre cristas, demonstrando uma descontinuidade eletroquímica das membranas fisicamente conectadas. Sendo assim, os complexos da CTE não são fios condutores de energia, mas assemelham-se à configuração de baterias interconectadas.

2.2. A rede mitocondrial

As mitocôndrias são organelos que constituem uma rede reticular dinâmica e tridimensional no citoplasma das células que varia em tamanho, forma e complexidade (Giovanni Benard & Rossignol, 2008). A dinâmica desta rede mitocondrial é regulada por dois conjuntos de processos opostos: fusão e fissão mitocondrial, assim como a biogénese e degradação mitocondrial, incluindo a mitofagia) e outros processos como o transporte intracelular. De facto, o grau e nível, com que as redes de mitocôndrias estão interligadas resulta de um equilíbrio dinâmico entre a fusão e a fissão. Da mesma forma o conteúdo mitocondrial de uma célula é um equilíbrio dinâmico entre a biogénese mitocondrial (ou mitobiogénese) e a degradação autofágica mitocondrial (mitofagia) (Meyer, Leuthner, & Luz, 2017).

Todos estes processos contribuem para a manutenção da homeostase da rede mitocondrial e para o “controlo de qualidade” da mesma. De fato, a dinâmica mitocondrial, é um processo crítico na regulação da morfologia, densidade, distribuição subcelular e função mitocondrial, e cada vez mais entendida como um componente crítico da resposta ao stress celular. A dinâmica mitocondrial é dependente de fatores como a idade, tipo de célula, fatores ambientais e genéticos (Meyer et al., 2017).

As mitocôndrias fundem-se num processo que requer GTPases (enzimas hidrólases ligadas ao GTP) da MMI e MME (van der Bliek, Shen, & Kawajiri, 2013). Em humanos essas proteínas são denominadas de atrofia ótica 1 (OPA1 do inglês Optic Atrophy 1; MMI) e mitofusinas 1 e 2 (MFN1 e MFN2 do inglês Mitofusin 1 and Mitofusin 2) (Figura 2). A alteração na função ou conteúdo de mitofusinas bloqueia a fusão de MMI e MME enquanto a alteração da proteína OPA1 bloqueia a fusão de MMI (Song, Ghochani, McCaffery, Frey, & Chan, 2009). A fissão mitocondrial é mediada por diversas proteínas, sendo a GTPase proteína relacionada com a dinamina 1 (DRP1, do inglês Dynamin-related protein 1) uma das mais centrais, ou pelo menos a melhor compreendida (Chan, 2012). No entanto estas proteínas podem desempenhar papéis em outros processos celulares. Por exemplo, a MFN2 também está envolvida na mitofagia (Chen & Dorn, 2013) e na ligação entre as mitocôndrias e retículo endoplasmático, o que é importante em estádios iniciais da fissão mitocondrial (Friedman et al., 2011). A OPA 1 contribui para a manutenção das estruturas das cristas (Olichon et al., 2003) e parece ser imprescindível para a manutenção da integridade do mtDNA (Elachouri et al., 2011). Adicionalmente, tem sido descrito que o bloqueio completo

da fusão mitocondrial (pela remoção de Mitofusinas e OPA I) em culturas celulares e diversos tecidos em ratos, resulta num decréscimo acentuado do conteúdo de mtDNA e perda de potencial de membrana e redução da função da cadeia respiratória. (Mishra & Chan, 2016).

A fusão e fissão podem ocorrer em minutos ou mesmo segundos, particularmente no caso da fissão rápida induzida por stress ou eventos transitórios de fusão parcial (Dalmasso, Zapata, Brady, & Hamacher-Brady, 2017; Duarte et al., 2012; Liu, Weaver, Shirihai, & Hajnóczky, 2009). Parece que uma rede mitocondrial mais interligada e complexa é, geralmente, mais eficiente na geração de aeróbia de ATP (G. Benard et al., 2010; Correia-Melo & Passos, 2015; Mishra & Chan, 2016). A fusão pode permitir a “complementação funcional” e os efeitos nocivos de componentes mitocondriais danificados/disfuncionais ou mutações do mtDNA, podem ser compensados pela integração de componentes funcionais de outras mitocôndrias (Nakada et al., 2001; Schon & Gilkerson, 2010). A fissão permite a distribuição das mitocôndrias por toda a célula e facilita a apoptose (morte celular programada) através, por exemplo, da libertação mitocondrial do citocromo c (Mishra & Chan, 2014). Finalmente, a fissão pode permitir a identificação de mitocôndrias disfuncionais e a sua subsequente remoção por degradação lisossomal (mitofagia) quando combinada com a inibição da fusão de mitocôndrias danificadas ou disfuncionais (Mouli, Twig, & Shirihai, 2009; Youle & Van Der Bliek, 2012) (Figura 2).

Na geralidade, a fusão e a fissão mantêm o número de cópias do mtDNA, a integridade (remoção do mtDNA danificado e/ou mutado) e a sua distribuição (Amati-Bonneau et al., 2008; Elachouri et al., 2011), mas também permitem a tolerância de mutações do mtDNA (Kowald & Kirkwood, 2011; Y. F. Lin et al., 2016) presumivelmente por meio dos processos de complementação e mitofagia anteriormente referidos.

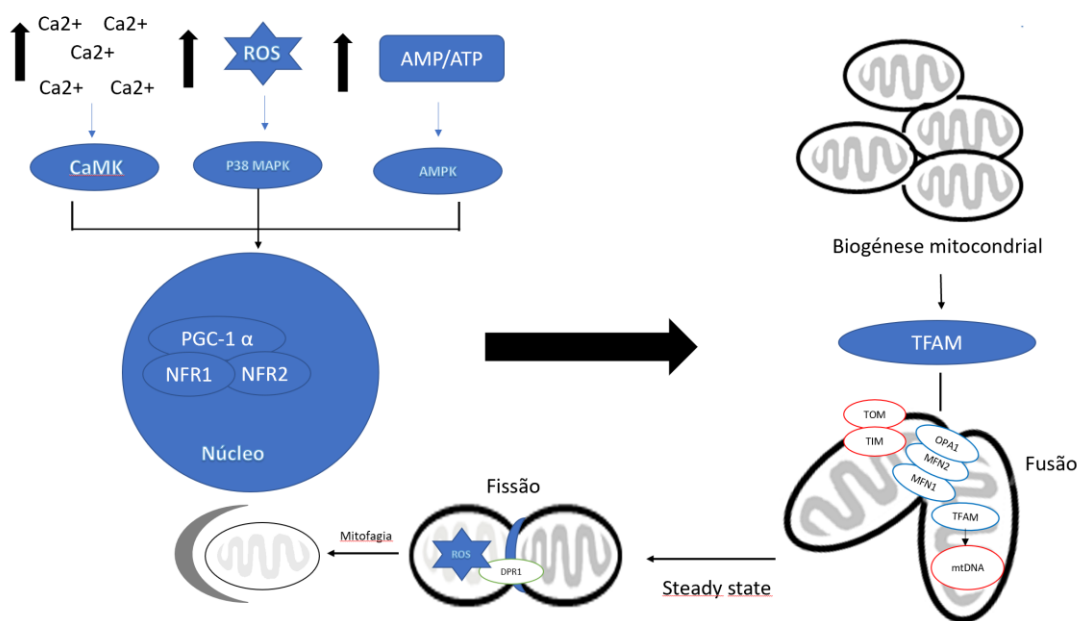


Figura 2: Alteração da síntese de proteínas mitocondriais decorrentes do conjunto de processos de remodelação mitocondrial (fusão e fissão mitocondrial) bem como eventos catabólicos, mitofagia e apoptose (adaptado de Bishop et al., 2019). ROS (do inglês reactive oxygen species) - espécies reativas de oxigênio; AMP – adenosina monofosfato; ATP- Adenosina trifosfato; CaMK – abreviatura de classe de enzimas proteína quinase dependente do Ca^{2+} /calmodulina (do inglês Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase class of enzymes); p38 MAPK (do inglês mitogen-activated protein kinase) proteína quinase ativada por mitogénese; AMPK (do inglês AMP-activated protein kinase) -proteína quinase ativada por AMP; PGC-1 α (do inglês Peroxisome proliferator-activated receptor – 1 α) - a co-ativadora 1 α do recetor ativado por proliferadores de peroxissoma; NFR1 e NFR2 (do inglês Nuclear Respiratory Factor 1 and 2) - fatores de respiratórios nucleares 1 e 2; TFAM (do inglês transcription factor A mitocondrial) fator de transcrição mitocondrial A; TOM (do inglês translocase of the outer membrane) Translocase da membrana externa; TIM (do inglês translocase of the inner membrane) Translocase da membrana interna; OPA1 (do inglês Optic Atrophy 1) proteína de atrofia ótica; MFN1 e MFN2 (do inglês Mitofusin 1 and Mitofusin 2) mitofusinas 1 e 2; DRP 1 (do inglês Dynamin-related protein 1)- proteína relacionada com a dinamina 1; mtDNA – DNA mitocondrial.

2.3. Biogénese mitocondrial

Podemos considerar que a homeostase mitocondrial é preservada pela estreita coordenação entre os dois processos opostos: geração de novas mitocôndrias (biogénese mitocondrial) e a remoção de mitocôndrias danificadas (mitofagia) (Golpich et al., 2017). A biogénese mitocondrial é uma via de autorrenovação, pela qual novas mitocôndrias são geradas a partir de outras pré-existentes. Atualmente, é reconhecido que a biogénese mitocondrial assume um papel importante no aumento da capacidade da fosforilação oxidativa, na diminuição do stresse oxidativo patológico e na reparação de algumas alterações da função mitocondrial (Cameron, Beeson, & Schnellmann, 2017).

Sabendo que o mtDNA apenas codifica uma pequena porção de proteínas mitocondriais, a maior parte do proteoma mitocondrial [com alguns autores a referirem cerva de 60%-70% (Moulin, Caumont-Sarcos, & Ieva, 2019) e outros mais de 95% (Bruggisser, Käser, Mani, & Schneider, 2017)] é codificado no núcleo, traduzido nos ribossomas citosólicos e importados para a localização intra-mitocondrial apropriada. Desta forma, a biogénese mitocondrial é um processo complexo que implica a coordenação entre os genomas mitocondrial e nuclear num processo complexo com várias etapas (Figura 3)

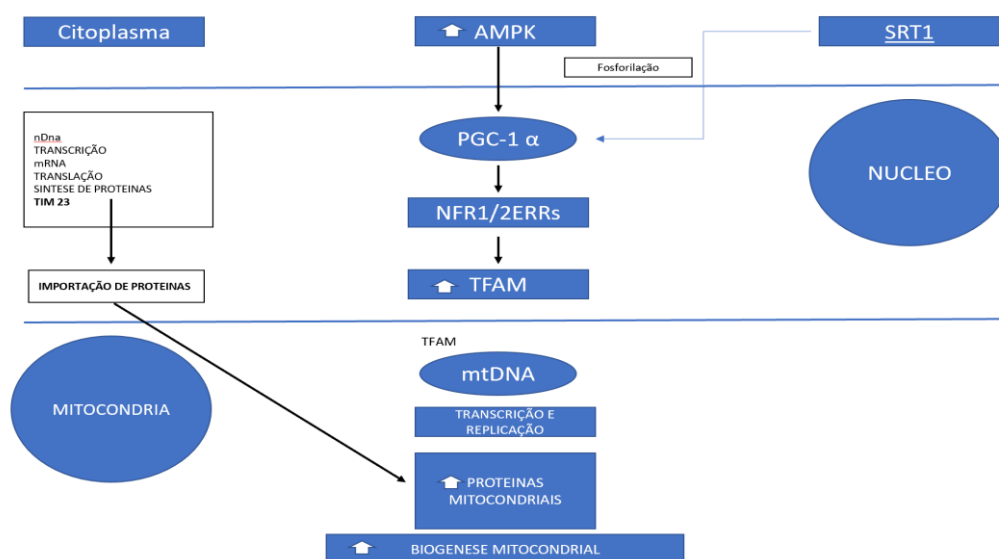


Figura 3: Esquema resumo da biogênese mitocondrial, o papel central da PGC-1 α e a contribuição de proteínas codificadas pelos genomas nuclear e mitocondrial (nDNA e mtDNA) para aumentar o conteúdo de proteínas mitocondriais (adaptado de Popov, 2020). AMPK proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina; ERR, o recetor relacionado ao estrogénio; NFR 1/2, fator respiratório nuclear 1/2; PGC-1 α , coactivador 1- α do recetor ativado por proliferadores de peroxissoma; SIRT-1, sirtuína – 1; TFAM, fator de transcrição mitocondrial A; TIM 23, translocase da membrana interna 23.

Numa elegante revisão narrativa elaborada por Popov (2020), podemos constatar que a biogénese mitocondrial inclui a transcrição e tradução do mtDNA e a síntese e importação de proteínas mitocondriais codificadas pelo DNA nuclear. No processo de síntese de proteínas codificadas pelo mtDNA a transcrição do mtDNA é ativada pelas proteínas nucleares recetoras ativadas por proliferadoras de peroxissoma (PPARs, do inglês Peroxisome proliferator-activated receptor incluindo a co-ativadora 1 alfa do recetor gama ativado por proliferadores de peroxissoma (PGC-1 α , do inglês Peroxisome proliferator-activated receptor – 1 α) que é considerada uma das principais reguladoras da biogénese mitocondrial. De fato, esta via é iniciada pela ativação da PGC-1 α (por fosforilação ou desacetilação), que por sua vez estimula os fatores de respiratórios nucleares 1 e 2 (NFR1 e NFR2, do inglês Nuclear Respiratory Factor 1 and 2), e o recetor relacionado com o estrogénio a (ERR-a, do inglês Estrogen-Related Receptor a), e pelo aumento da expressão do fator de transcrição mitocondrial A (TFAM, do inglês Mitochondrial Transcription Factor

A). Depois de importado para as mitocôndrias, o TFAM assume uma importância relevante na eficiência da transcrição de genes de proteínas codificadas pelo mtDNA assim como a replicação do mtDNA. Finalmente a tradução dos genes codificados pelo mtDNA em proteínas ocorre com a ajuda de fatores de tradução específicos codificados pelo nDNA (para refs ver Cameron et al., 2017; T. W. Dos Santos et al., 2018) (pág. 4893).

Sabendo que a grande maioria das proteínas mitocondriais provém do nDNA, uma das etapas fundamentais da biogénese mitocondrial é a síntese e importação de proteínas mitocondriais codificadas pelo nDNA. De fato, as proteínas mitocondriais codificadas pelo nDNA sintetizadas no citoplasma das células são designadas de proteínas precursoras. Estas proteínas possuem uma sequência de sinalização que permite a sua importação para os compartimentos mitocondriais específicos. As mitocôndrias possuem um mecanismo sofisticado de importação de proteínas, envolvendo canais seletivos da MME e MMI, conhecidos com a maquinaria de importação de proteína (PIM, abreviatura do inglês *Protein import machinery*) (Oliveira et al., 2022). Os complexos proteicos, translocase da membrana externa (TOM, do inglês *Translocase of the Outer Mitochondrial Membrane*) e translocase da membrana interna (TIM, do inglês *Translocase of the Inner Mitochondrial Membrane*), permitem a movimentação das proteínas precursoras para a matriz ou para a membrana interna mitocondrial. Na matriz as proteínas precursoras são restruturadas na sua conformação madura por chaperonas mitocondriais, como as proteínas de choque térmico mitocondrial de 70KDa (mtHSP70, do inglês *Heat Shock Proteins 70*) as proteínas de choque térmico de 60KDa (HSP60, do inglês *Heat Shock Proteins 60*) ou chaperoninas de 10KDa (CPN10, do inglês *Chaperonin 10*) e pode ser incorporada com outras proteínas codificadas no núcleo ou mitocondrial para formar complexos funcionais e consequentemente contribuir para a expansão da rede mitocondrial (Memme, Erlich, Phukan, & Hood, 2021) um complexo proteico que translocase do complexo da membrana mitocondrial externa (TOM) de importação de A energia necessária para esta via de importação é fornecida pelo potencial de membrana mitocondrial e pelo ATP produzidos via fosforilação oxidativa (Demishtein-Zohary & Azem, 2017; Moulin et al., 2019).

Importa ainda referir, no que diz respeito à medição/avaliação da biogénese mitocondrial, que geralmente são usadas técnicas bioquímicas que quantificam ou avaliam a magnitude da síntese de mtDNA e de fosfolipídeos da membrana mitocondrial. Neste contexto, deve-se ter em consideração que: i) a alteração do número de mitocôndrias não é indicativa de biogénese, uma vez que a sua quantidade não se deve exclusivamente ao aumento da sua

síntese (Miller & Hamilton, 2012); e ii) o aumento da biogénese mitocondrial nem sempre é exclusivamente benéfica, uma vez que pode conduzir à importação de proteínas mal dobradas e ao silenciamento da via da resposta às proteínas mal dobradas (UPR, do inglês Unfolded Protein Response), uma resposta citoprotetora desencadeada pelo acumular de proteínas mal dobradas no lúmen do retículo endoplasmático (Shcherbakov et al., 2019). (pág. 4893)

A medição da biogénese mitocondrial pode ser importante para a determinação dos processos patológicos e de envelhecimento, assim como para aferir medidas que possam mitigar estes mesmos processos (Miller & Hamilton, 2012). Tem sido relatado que o comprometimento da biogénese mitocondrial é um componente importante de diferentes patologias como a diabetes tipo 2 e a doença de Alzheimer (Jornayvaz & Shulman, 2010). Por outro lado, tem sido sugerido que diferentes tipos de exercício (Holloszy, 1967; MacInnis et al., 2017; Meinild Lundby et al., 2018; Serpiello et al., 2012), com diferentes intensidades (Jornayvaz & Shulman, 2010) podem fornecer estímulos poderosos para a biogénese mitocondrial. No entanto, a caracterização do tipo e intensidade ótima do exercício é ainda difícil de descrever, o que tem causado alguns conflitos na interpretação sobre os efeitos do exercício na biogénese mitocondrial (Bishop et al., 2019).

2.3.1. Exercício físico como promotor da biogénese mitocondrial

Na generalidade, está bem estabelecido que as mitocôndrias facilmente se adaptam e remodelam para atender a novas exigências energéticas imposta por uma rotina de exercício físico. Por exemplo, são sintetizadas mais proteínas encarregadas de regular as funções mitocondriais, alongam-se, potencializam a degradação de estruturas danificadas (mitofagia), replicam o seu DNA e aumentam o seu conteúdo no citoplasma (Gan, Fu, Kelly, & Vega, 2018; Holloszy, 1967; Hughes, Ellefsen, & Baar, 2018). Assim sendo, compreender os mecanismos que regulam o aumento da densidade e volume mitocondrial associados ao exercício físico, pode ser importante para compreender não só os mecanismos preventivos associados a patologias relacionadas com a atividade mitocondrial, como também o rendimento desportivo.

Apesar de alguns autores sugerirem que a taxa de síntese proteica mitocondrial (mitoPS do inglês *mitochondrial protein synthesis*) pode ser utilizada como indicador de que a biogênese mitocondrial foi incrementada (Atherton, Phillips, & Wilkinson, 2015; Miller & Hamilton, 2012), a relação entre mudanças em mitoPS e alterações subsequentes no conteúdo mitocondrial ou função respiratória permanecem por estabelecer.

A atividade contrátil, parece aumentar a síntese de mRNA e de diversos fatores de transcrição, possuindo um papel preponderante nas alterações resultantes do exercício (Bergeron et al., 2001). A proteína quinase ativada por AMP (AMPK do inglês AMP-activated protein kinase) desempenha um papel importante na mediação do metabolismo energético, é geralmente ativada em resposta ao exercício físico (Mantovani & Roy, 2011) e a sua fosforilação e ativação pode ocorrer por duas principais quinases: serine/threonine quinase hepática B1 (LKB1 do inglês liver kinase B1) e proteína quinase quinase- β dependente do Ca^{2+} /calmodulina (CaMKK β do inglês Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase kinase- β) (Morales-Alamo & Calbet, 2016). Particularmente um dos mecanismos envolvidos na ativação da AMPK em sequência da contração muscular é o aumento do conteúdo de Ca^{2+} intracelular, após despolarização da membrana sarcoplasmática, induzindo a fosforilação da CaMKK β , que por sua vez pode fosforilar e ativar a AMPK (Tokumitsu, Iwabu, Ishikawa, & Kobayashi, 2001). De outra forma, o regulador de informação silenciosa 1 (Sirt1, silent information regulator 1) uma histona/proteína desacetilase dependente de NAD^+ , que pode desacetilar o LKB1 e ativar a AMPK (Thirupathi & de Souza, 2017). O AMPK afeta diretamente a atividade de PGC-1 α através da sua fosforilação, aumentando também a ativação transcricional do promotor PGC-1 α através de mecanismos de autorregulação (Chin, 2005; Combes et al., 2015).

No mesmo sentido, a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS do inglês reactive oxygen species) durante o exercício pode modelar positivamente muitos coativadores e fatores de transcrição, mas os mecanismos de coordenação não estão completamente estabelecidos. Entre esses fatores de transcrição, a PGC-1 α para além do seu papel central na biogênese mitocondrial, participa também no aumento de antioxidantes via diversas quinases de sinalização, incluindo AMPK e p38- proteína quinase ativada por mitogênese (MAPK do inglês mitogen-activated protein kinase). (Thirupathi & de Souza, 2017).

À medida que o processo de contração ocorre e a procura de energia celular aumenta, a utilização de grupos fosfatos de ATP aumenta a quantidade de ADP e AMP. A AMP interage com AMPK que por sua vez é inibida por elevados níveis de ATP (Hardie, 2004). A AMPK,

é assim sensível ao “combustível” e a sua ativação é regulada pela proporção de AMP-ATP, como por exemplo a contração muscular (Thirupathi & de Souza, 2017). Adicionalmente, o exercício físico, para além da alteração da relação ATP/AMP intramuscular, induz também alterações na relação entre fosfocreatina (PCr)/ creatina (Cr). Por sua vez, o aumento das concentrações de Cr ativa a AMPK (Jornayvaz & Shulman, 2010).

Como referido anteriormente, a biogénese e a função mitocondrial, requerem TFAM para proteger o mtDNA de, por exemplo, de ROS, enquanto esta ativa a transcrição de proteínas específicas do mtDNA (Theilen, Kunkel, & Tyagi, 2017).

Um estudo em ratos, revelou após quatro dias de exercício níveis aumentados de TFAM mRNA assim como da proteína TFAM mitocondrial. Este estudo, sugere que um aumento de TFAM, precede os processos de biogénese mitocondrial e o papel intrincado que esta proteína desempenha neste processo promovido a atividade contrátil muscular (Gordon, Rungi, Inagaki, & Hood, 2001).

A PGC-1 α desempenha um papel crucial na resposta a estímulos externos, para aumentar a biogénese mitocondrial (Thirupathi & de Souza, 2017), e este é um regulador chave na adaptação do fenótipo induzido pelo exercício nos músculos (Lira et al., 2010). A expressão desta proteína aumenta a capacidade das fibras oxidativas nos músculos (Thirupathi & de Souza, 2017), o que pode inclusive, explicar a alteração do tipo de fibras (em direção a fibras com características mais oxidativas) promovido pelo treino aeróbio (Zhang et al., 2002). Na Figura 3 podemos observar um esquema resumido sobre os principais mecanismos associados à biogénese mitocondrial induzida pelo exercício físico.

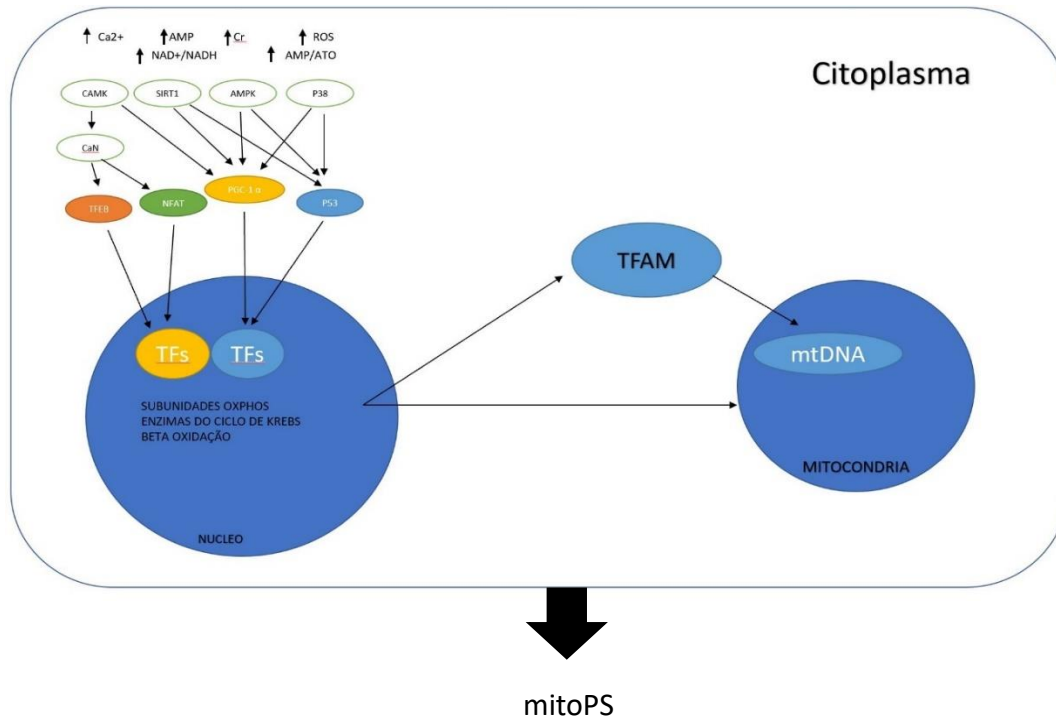


Figura 4: Esquema simplificado dos mecanismos associados ao papel do exercício físico como promotor da biogênese mitocondrial (adaptado de Memme, Erlich, Phukan, & Hood, 2021). ROS (do inglês reactive oxygen species) - espécies reativas de oxigênio; AMP – adenosina monofosfato; ATP- Adenosina trifosfato; CaMK – abreviatura de classe de enzimas proteína quinase dependente do Ca^{2+} /calmodulina (do inglês Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase class of enzymes); SIRT1 (do inglês silent information regulator 1) - regulador de informação silenciosa 1; AMPK (do inglês AMP-activated protein kinase) -proteína quinase ativada por AMP; PGC-1 α (do inglês Peroxisome proliferator-activated receptor – 1 α) - a co-ativadora 1 α do recetor ativado por proliferadores de peroxissoma; TFAM (do inglês transcription factor A mitochondrial) fator de transcrição mitocondrial A; mtDNA – DNA mitocondrial; TF's (do inglês transcription factos) - fatores de transcrição.

A maioria dos estudos utilizou animais para estudar as vias e mecanismos pelo qual o exercício físico induz biogênese mitocondrial, particularmente via PGC-1 α . Assim, estudos em humanos, quer pelas dificuldades metodológicas, quer pelas questões de foro ético, são menos frequentes. Adicionalmente, também tem sido descrito que diferentes tipos de exercício têm impactos distintos na biogênese mitocondrial. Contudo, do nosso conhecimento, não existe uma revisão sistemática sobre o efeito de diferentes tipos de exercício (contínuo, intervalado, de força e combinado ou misto) no conteúdo e /ou expressão genética da PGC-1 α .

3. DEFINIÇÃO DO PROBLEMA E OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

O principal objetivo do presente trabalho prende-se com a realização de uma revisão sistemática (RS) da literatura de forma a compreender o efeito de diferentes tipos de exercício na biogénese mitocondrial no músculo vastos lateral de humanos. Para tal o presente trabalho suportou-se de estudos que avaliaram a alteração do conteúdo e/ou mRNA da expressão genética de uma das principais proteínas envolvidas na biogénese mitocondrial, a PGC-1 α , após a realização de diferentes programas de exercício físico em humanos.

3.2. Objetivo específico

Podemos definir os objetivos específicos do presente trabalho:

- i) Descrever as alterações promovidas pelo exercício aeróbio de continuo no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α no musculo vastos lateral de humanos;
- ii) Descrever as alterações promovidas pelo exercício intervalado intensivo no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α no musculo vastos lateral de humanos;
- iii) Descrever as alterações promovidas pelo exercício de força no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α no musculo vastos lateral de humanos;
- iv) Descrever as alterações promovidas pelo exercício combinado no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α no musculo vastos lateral de humanos;

4. MATERIAL E METODOS

4.1. Estratégia de Pesquisa e Critérios de Elegibilidade

A presente RS foi realizada de acordo com as diretrizes do PRISMA [*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta – Analyses* (Page et al., 2021)] que tem como objetivo assegurar que as RS e meta-análises sejam realizadas de forma objetiva, precisa e robusta.

A pesquisa foi iniciada pela formulação da questão: “Qual o impacto de diferentes tipos de treino sobre a PGC-1 α no músculo vastos lateral em humanos?”. Esta questão foi utilizada para formular uma lista de palavras-chave e combinações de palavras-chave para as pesquisas na literatura. A pesquisa da literatura do presente estudo foi efetuada nas bases de dados científicas da área da saúde, nomeadamente a MEDLINE utilizando como interface a PubMed. Na estratégia de pesquisa sistemática foram utilizados critérios como (*training* ou *exercise*) e (*resistance* ou *treino intervalado de alta intensidade* ou HIIT ou *treino intervalado de sprint* ou SIT ou *endurance* ou *combined*) e (*skeletal muscle* ou *vastus lateral*) e (PGC-1 α ou *Mitochondrial biogenesis*), e limites como ensaio clínico randomizado (RCT).

Para verificar a relevância dos artigos e a sua integração nesta RS foi procedida a análise dos seus títulos e resumos, seguindo-se posteriormente uma leitura mais aprofundada e completa. Para complementar esta pesquisa, foi realizado um cruzamento manual de referências dos artigos elegíveis para identificar estudos adicionais. Todos os estudos considerados como válidos para a integração da presente RS, foram os que cumpriram os seguintes critérios de elegibilidade:

- 1) Estudos completos publicado num jornal ou artigo online;
- 2) Idioma de publicação: inglês;
- 3) Data de publicação: entre o ano 2000 e 2020
- 4) Estudos RCTs;
- 5) Protocolos de treino contínuo, intervalado intensivo (HIIT, do inglês *High Intensity Interval Training* ou SIT do inglês *Sprint Interval Training*), força ou protocolos de treino combinado;
- 6) Programas de exercício supervisionado;
- 7) Espécie estudada: Humanos (treinados, moderadamente ativos ou sedentários);

- 8) Biopsia ao músculo vasto lateral;
- 9) Avaliação do conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α pré e pós intervenção;

Foram excluídos estudos com base nos seguintes critérios:

- 1) Revisões de literatura, meta-análises ou os estudos que apenas apresentassem o resumo (abstract), sem subsequente texto completo;
- 2) Estudos com populações com idades inferiores a 18 anos;
- 3) Estudos não conduzidos em humanos;
- 4) População com doenças associadas ou tratamentos medicamentosos adicionais;
- 5) Estudos em que os protocolos de exercício foram efetuados em jejum ou existiu manipulação na redução de glicose;
- 6) Estudos com falta de informação relativamente aos principais aspetos metodológicos;
- 7) Uso de suplementos dietéticos;
- 8) Estudos com alto risco de viés.

4.2 Extração de dados

Foram extraídas as seguintes informações de cada estudo incluído na RS: Autores, nome do estudo, revista de publicação, ano de publicação, objetivos, técnica de análise da PGC-1 α (conteúdo ou expressão genética), protocolos de exercícios, protocolo de biopsias musculares, média de idades, sexo, VO₂ máximo, número de participantes, principais resultados e critérios de inclusão e exclusão de cada estudo. (Tabela em Anexo III).

4.3 Análise da qualidade metodológica/Risco de viés dos estudos

Para estimar o potencial risco de viés, os estudos que integram a presente RS foram submetidos a uma avaliação em termos de qualidade metodológica, através da aplicação da Cochrane risk-of-bias tool (RoB-2) (Sterne et al., 2019). A ferramenta RoB-2 é recomendada para avaliar o risco de viés em RCTs (Anexo II).

Em termos gerais, a ferramenta Cochrane risk-of-bias está estruturada num conjunto fixo de 5 domínios com foco em diferentes aspetos:

- Risco de viés recorrente do processo de randomização;
- Risco de viés provenientes dos desvios das intervenções pretendidas;
- Viés devido a falta de dados de resultados;
- Risco de viés na medição dos resultados;
- Risco de viés na seleção dos resultados relatados;

Dentro de cada domínio, uma serie de questões de sinalização visam obter informações sobre as características do estudo que são relevantes para o risco de viés. Uma proposta de julgamento sobre o risco de viés decorrente de cada domínio, é gerada por um algoritmo com base nas respostas às questões de sinalização. O julgamento pode variar de alto, baixo risco ou algumas preocupações.

5. RESULTADOS

5.1. Pesquisa Bibliográfica e Características dos Estudos Elegíveis

Na sequência da estratégia de pesquisa, com as respectivas limitações e palavras-chave introduzidos base de dados PubMed, resultaram inicialmente 1076 artigos e 10 provenientes da pesquisa manual efetuada através do cruzamento de referências. Após a aplicação dos respetivos filtros, foram incluídos 46 estudos, e 9 provenientes da pesquisa manual. A maioria dos estudos excluídos incluíram estudos em animais, populações com patologias, uso de suplementos ou estudos não randomizados. Após a leitura integral foram excluídos 33 estudos devido ao não cumprimento dos critérios de inclusão. A amostra desta RS inclui na sua totalidade 22 que cumprem os critérios definidos (Figura 5).

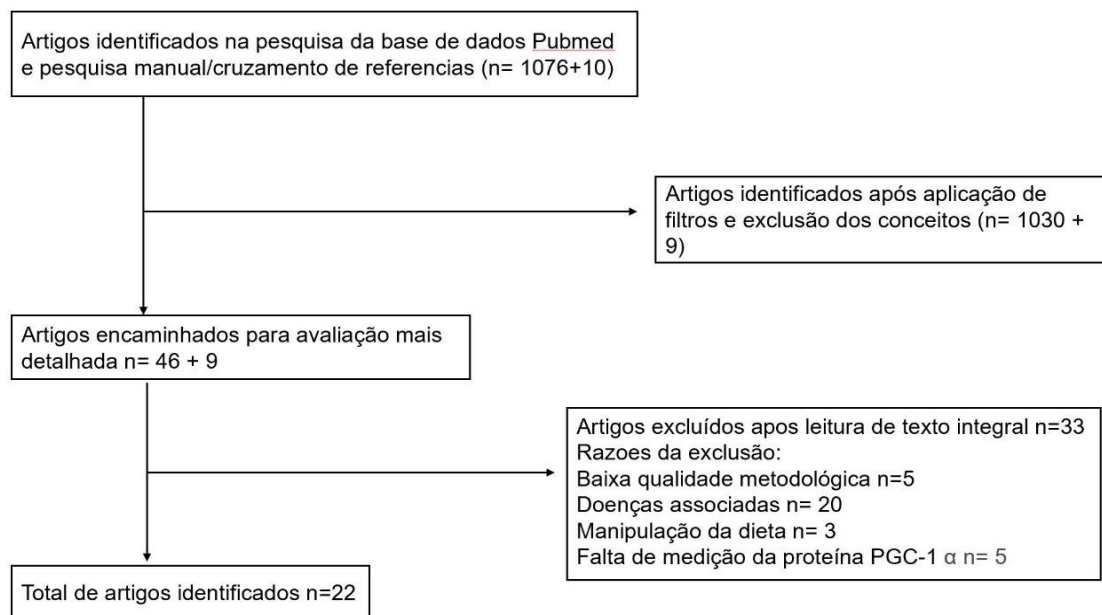


Figura 5: Fluxograma representativo da seleção de estudos

O total dos estudos abrangem 319 sujeitos, dos quais apenas 5 não foram sujeitos a qualquer programa de exercício. Relativamente ao sexo, a presente RS integrou 213 homens (67%), 23 mulheres (7%) e o estudos de Irving et al., (2015) e de Nordsborg, Lundby, Leick, & Pilegaard, (2010) que não especificaram o sexo da amostra constituída por 83 pessoas (26%). De todos os estudos incluídos, apenas 1 envolveu uma população de 31 sujeitos com mais de 65 anos. A media de idades do total dos estudos foi de 31 anos.

As intervenções variaram em termos de tipo, frequência, duração e intensidade entre os diversos RCT's. A maioria dos estudos analisados envolveram mais do que um protocolo de exercício. Assim, dos 22 artigos analisados, 15 envolveram um protocolo de treino de resistência, 11 incluíram um protocolo de exercício intervalado intensivo (HIIT ou SIT), 7 incluíram um protocolo de treino de força e 6 envolveram um protocolo de treino combinado.

Onze (50%) estudos compararam diferentes tipos de exercício:

- I) 1 (4,5%) estudo comparou exercício combinado com intervalado;
- II) 2 (9,1%) estudos compararam exercício de força com combinado;
- III) 5 (22,7%) estudos compararam exercício contínuo com intervalado;
- IV) 1 (4,5%) estudo comparou o exercício contínuo com combinado;
- V) 1 (4,5%) estudo comparou exercício contínuo com força;
- VI) 1 (4,5%) estudo comparou exercício contínuo, força e combinado.

Onze (50%) estudos analisaram apenas um tipo de exercício:

- I) 3 (13,6%) estudos analisaram exercício contínuo
- II) 5 (22,7%) estudos analisaram exercício intervalado
- III) 1 (4,5%) estudos analisaram exercício força
- IV) 2 (9,1%) estudos analisaram exercício combinado

5.1.1 Análise de viés

Ao analisarmos qualidade dos artigos selecionados, como se pode observar na tabela 1, a maior parte dos mesmos apresentaram algumas preocupações, sendo que apenas um dos artigos demonstrou um baixo risco de viés.

A maioria dos estudos 21 (95%) demonstrou algumas preocupações metodológicas o que significa que não cumpre ou não explicita claramente nos respetivos artigos as questões apresentadas pela *Checklist for measuring study quality* (RoB-2, Anexo II). Nenhum dos estudos selecionados apresentou alto risco de viés.

Tabela 1: Risco de viés em estudos individuais

Estudo	Análise de qualidade – Checklist for measuring study quality (RoB-2)					
Autor/ano	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Fiorenza et al., 2018	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Granata et al., 2016	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações
Andrade-Souza et al., 2020	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Granata et al., 2017	Alto risco	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações
Irving et al., 2015	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações
Gidlund et al., 2015	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Taylor et al., 2016	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações
Alvehus, Boman et al., 2014	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações
Fyfe et al., 2016	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações
Wang et al., 2011	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações
Nordsborg et al., 2010	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações
Niklas et al., 2010	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Burgomaster et al., 2008	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações
Gibala et al., 2009	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações
Lundberg et al., 2012	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Little et al., 2011	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Coffey et al., 2006	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Russell et al., 2003	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Little et al., 2010	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Little et al., 2010	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Pugh et al., 2015	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Algumas preocupações
Pilegaard et al., 2003	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações

D1 - Viés decorrente do processo de randomização; D2 – Viés devido a desvios das intervenções pretendidas; D3 – Viés devido a falta de dados de resultados; D4 – Viés na medição de resultados

5.2. Alterações promovidas pelos diferentes tipos de treino na PGC-1

Os dados relativos aos resultados principais foram divididos em 4 categorias:

- Exercício contínuo: 9 em 11 estudos (81,8%) indicaram aumentos significativos no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α ;
- Exercício intervalado: 11 estudos (100%) indicaram aumentos significativos no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α ;
- Exercício de força: 2 em 5 estudos (40%) indicaram aumentos significativos no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α ;
- Exercício combinado: 7 estudos (100%) indicaram aumentos significativos no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α ;

5.2.1. Efeito do exercício contínuo na expressão da PGC-1 α

Dos 11 estudos analisados, em 9 (81,8%) foi possível constatar aumentos do conteúdo de PGC-1 α ou da sua expressão genética, independentemente dos protocolos de exercício agudo ou crónico (Tabela 2). Foram selecionados 7 estudos transversais que compararam o conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α antes e após a sessão de exercício agudo e 5 estudos longitudinais que avaliaram conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α antes e depois do protocolo de treino crónico.

Relativamente aos RCT's que utilizaram e analisaram protocolos treino contínuo (n= 12 estudos), 4 analisaram o conteúdo total de proteína PGC-1 α , 6 avaliaram o conteúdo de mRNA de PGC-1 α , 2 analisaram as frações citoplasmáticas e nucleares e o estudo desenhado por Gidlund et al. (2015) analisou a expressão genética das isoformas PGC-1 α -ex1a e PGC-1 α -ex1b (Tabela 2).

Tabela 2: Resumo dos estudos sobre as adaptações induzidas pelo exercício contínuo no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α do músculo vastos lateral em humanos

Autores	Participantes	Métodos/Protocolo	Principais Resultados
Exercício Agudo			
Fiorenza et al., (2018)	n=12	Cicloergómetro: 50' a 70% VO ₂ max Comparação pré e pós exercício (3h)	↑ mRNA PGC-1 α
Granata et al., (2017)	n=10	Cicloergómetro: 24' a 90% do Wlt. Comparação pré e pós exercício (3h)	= PGC-1 α nuclear e citosólico = mRNA PGC-1 α
Gidlund et al., (2015)	n=15	Cicloergómetro: 60' a 70% VO ₂ pico Comparação pré e pós exercício (30', 2h, 6h e 24h)	↑ mRNA PGC-1 α (30', 2h, 6h e 24h) ↑ PGC-1 α (24h) ↑ mRNA PGC-1 α -ex1b (30', 2h, 6h e 24h) ↑ mRNA PGC-1 α -ex1a (30', 2 e 6h) ↑ PGC-1 α -ex1b (30')
Taylor et al., (2016)	n=8	Cicloergómetro: 2' máximo numa cadencia isocinética Comparação pré e pós exercício	↑ mRNA PGC-1 α (3h)
Wang, Mascher, Psilander, Blomstrand, & Sahlin, (2011)	n=10	Cicloergómetro: 60' a 65% do VO ₂ max Comparação pré e pós exercício	↑ mRNA PGC-1 α (1 e 3h)
Little, Safdar, Cermak, Tarnopolsky, & Gibala, (2010a)	n=8	Cicloergómetro: 90' a 65% do VO ₂ pico Comparação pré e pós exercício	↑ PGC-1 α nuclear = PGC-1 α citosólico = PGC-1 α total
Coffey et al., (2006)	n=6	Cicloergómetro: 60' a 70% do VO ₂ pico Comparação pré e pós exercício	↑ mRNA PGC-1 α
Pilegaard, Saltin, & Neufer, (2003)	n=7	Knee extensor (Cicloergómetro modificado para exercício de extensor de joelho de um e dois MI). Treino 1MS 4 semanas: 5 dias p/ semana ~1h a 70% teste 2 min máximo 2MS (1MI treinado e 1MI não treinado) 3h a 50% teste 2 min máximo por MI Comparação pré e pós exercício 2MI (2,6 e 24h) MI treinado com não treinado	↑ mRNA PGC-1 α em ambos MI (2 e 6h)
Exercício Crónico			
Granata, Oliveira, Little, Renner, & Bishop, (2016)	n=9	4 semanas: 12 sessões; cicloergómetro 20 – 36' a 65% VO ₂ pico Comparação com pré-protocolo de treino	= PGC-1 α
Irving et al., (2015)	n=22	8 semanas: 5 dias por semana; cicloergómetro 30' a 60' a 65% VO ₂ pico Comparação com pré-protocolo de treino	↑ mRNA PGC-1 α ; ↑ mRNA PGC-1 α 1; = mRNA PGC-1 α 4; ↑ PGC-1 α ;
Burgomaster et al., (2008)	n=10	6 semanas: 5 dias por semana; cicloergómetro 40 a 60' a 65% do VO ₂ max Comparação com pré-protocolo de treino	↑ PGC-1 α

↑ aumento; = inalterado; Wlt: limiar de lactato; MI membro inferior

5.2.2. Efeito do exercício intervalado na expressão da PGC-1 α

No que diz respeito ao HIIT, a presente RS incluiu 11 estudos (Tabela 3), nos quais 6 analisaram o conteúdo total de PGC-1 α , 10 estudos analisaram conteúdo de mRNA de PGC-1 α e 4 analisaram os níveis de PGC-1 α nas frações nucleares e citosólicas, 8 são transversais

e 3 longitudinais. Dos estudos referentes a este tipo de exercício, foi possível verificar que 13 (100%) detetaram aumentos significativos do conteúdo ou da expressão genética de PGC-1 α muscular em algum ponto de tempo após o protocolo exercício intervalado.

Tabela 3: Resumo dos estudos sobre as adaptações induzidas pelo exercício intervalado no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α do músculo vastos lateral em humanos

Autores	Participantes	Métodos/Protocolo	Resultados
Exercício Agudo			
Fiorenza et al., (2018)	n=12	Cicloergómetro Repeated-sprint - 18 $\times$ 5'' c/ 30'' recuperação Speed endurance- 6 $\times$ 20'' c/ 120'' recuperação	Speed endurance e Repeated-sprint: $\uparrow$ mRNA PGC-1 α SE mRNA PGC-1 α > RS
Comparação pré e pós exercício (3h) Comparação entre protocolos			
Andrade-Souza et al.,(2020)	n=8	Cicloergómetro HIIE 10x 2' a 20% da diferença entre o segundo limiar de lactato e a Wpico c/ 1' recuperação	= PGC -1 α citosólico (0h) $\uparrow$ PGC -1 α nuclear (0h) $\uparrow$ mRNA PGC-1 α (3h)
Comparação pré e pós exercício (0 e 3h)			
Granata et al., (2017)	n=9	Cicloergómetro SIE: 4 x 30'' máximo c/ resistência = 0,075 kg. kg ⁻¹ massa corporal c/ 4' recuperação	$\uparrow$ PGC-1 α nuclear (0h e 3h); $\uparrow$ PGC-1 α citosólico (3h) $\uparrow$ PGC-1 α mRNA (3h)
Comparação pré e pós exercício (0 e 3h)			
Taylor et al., (2016)	n=8	Cicloergómetro INT: 4x30'' cadencia fixa (isocinética) correspondente ao ponto central da relação entre a cadencia e a Wpico c/ 4' recuperação	$\uparrow$ mRNA PGC-1 α (3h)
Comparação pré e pós exercício (0 e 3h)			
Niklas, Li, Jens, Michail, & Kent, (2010)	n=10	Cicloergómetro SIE: 7 x 30' máximo c/ 4' recuperação IE: 3 x 20' a 87% a VO ₂ pico	SIE e IE: $\uparrow$ mRNA PGC-1 α Sem diferenças estatisticamente significativas entre protocolos
Comparação pré e pós exercício (3h) Comparação entre protocolos			
Gibala et al., (2009)	n=6	Cicloergómetro 4 x 30'' máximo c/ 4' recuperação	$\uparrow$ mRNA PGC-1 α (3h) = PGC-1 α
Comparação pré e pós exercício (3h)			
Little, Safdar, Bishop, Tarnopolsky, & Gibala, (2011)	n=8	Cicloergómetro 4x 30'' máximo c/ 4' recuperação Comparação pré e pós exercício (0, 3 e 24h)	<u>Frações nucleares:</u> = PGC-1 α (0) $\uparrow$ PGC-1 α (3h) = PGC-1 α (24 h) <u>células musculares:</u> = PGC-1 α (0) = PGC-1 α (3h) $\uparrow$ PGC-1 α (24h); = mRNA PGC-1 α (0) $\uparrow$ mRNA PGC-1 α (3h) = mRNA PGC-1 α (24h)
Comparação pré e pós exercício (0, 1, 3 e 5h) Comparação entre protocolos			
Nordsborg, Lundby, Leick, & Pilegaard, (2010)	n=10 treinados(T) n=8 não treinados (NT)	Cicloergómetro NT: 4 x 4' a 85% do VO ₂ pico c/ 3' recuperação T: 4 x 4' a 70% do VO ₂ pico c/ 3' recuperação	T e NT: $\uparrow$ mRNA PGC-1 α (1-5h) NT mRNA PGC-1 α > T (0h)

Autores	Participantes	Métodos/Protocolo	Resultados
Exercício Crônico			
Granata et al., (2016)	n=9 SIT n=11 HIIT	4 semanas: 12 sessões; Cicloergómetro SIT: 4-10 x 30s 200% (Wpico) c/ 4' recuperação; HIIT: 4-7x 4' a 90% (Wpico) c/ 2' recuperação	SIT: ↑ PGC-1α HIIT: = PGC-1α
Comparação com pré-protocolo de treino			
Little, Safdar, Wilkin, Tarnopolsky, & Gibala (2010b)	n=7	2 semanas: 6 sessões; Cicloergómetro 8-12 vezes 60'' a 100% do Wpico c/ 75'' recuperação	↑ PGC-1α nuclear = PGC-1α total
Comparação com pré-protocolo de treino			
Burgomaster et al., (2008)	n=10	6 semanas: 3 dias p/ semana; Cicloergómetro SIT: 4 -6 x 30'' máximo c/ 4,5' recuperação	↑ PGC-1α
Comparação com pré-protocolo de treino			

↑ aumento; = inalterado; SIT: sprint interval training; HIIE: High-Intensity Intermittent Exercise; SIT: Sprint interval training; IE: Interval exercise; INT: Interval; HIIT High Intensity Interval Training

5.2.3. Efeito do exercício de força na expressão da PGC-1α

A presente RS incluiu 5 estudos com protocolo de exercícios de força (Tabela 4). Três estudos analisaram o conteúdo total de PGC-1α, 5 analisaram a expressão de mRNA de PGC-1α e 2 RCT's analisaram as expressões de isoformas de PGC-1α após os exercícios de força. Na tabela 4, é possível verificar que apenas 2 (33%) RCT's indicaram aumentos significativos da PGC-1α e ou da sua expressão genética, incluindo o estudo de Irving et al., (2015) no mRNA PGC-1α apenas nos participantes mais velhos e o estudo de Pugh, Faulkner, Jackson, King, & Nimmo (2015) no mRNA da isoforma PGC-1α -ex1b. Os restantes estudos incluídos não detetaram alterações significativas no conteúdo e/ou expressão genética de PGC-1α.

Tabela 4: Resumo dos estudos sobre as adaptações induzidas pelo exercício de força no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1α do músculo vastos lateral em humanos

Autores	Participantes	Métodos/Protocolo	Resultados
Exercício Agudo			
Fyfe, Bishop, Zacharewicz, Russell, & Stepto, (2016)	n=8	Leg press 8 x 5 reps a 80% 1 RM (unilateral) c/3' recuperação	= mRNA PGC-1α
Comparação pré e pós exercício (0, 1, 3h)			
Coffey et al., (2006)	n=7	Leg extension 8 x 5 reps máximas c/ 3' de recuperação	= mRNA PGC-1α
Comparação pré e pós exercício (0, 3h)			
Pugh, Faulkner, Jackson, King, & Nimmo (2015)	n=10	Leg extension 4 x 8 reps a 70% 1 RM cada MI c/ 2' recuperação	= mRNA PGC-1α (2 e 6h); = mRNA PGC-1α -ex1a (2 e 6h); ↑ mRNA PGC-1α -ex1b (2 e 6h)
Comparação pré e pós exercício (2, 6h)			

Autores	Participantes	Métodos/Protocolo	Resultados
Exercício crónico			
Alvehus, Boman, Söderlund, Svensson, & Burén, (2014)	n=17	principais grupos musculares 8 semanas: 2 dias p/ semana 2 a 4 x 8 a 15 reps 2''/2'' excentrico/concentrico c/ 60''-120'' recuperação	= mRNA PGC-1 α
Comparação com pré-protocolo de treino			
Irving et al., (2015)	n=21	Principais grupos musculares 8 semanas: 4 dias p/ semana 4 x 8 -10 reps	↑ mRNA PGC-1 α (apenas no grupo +velhos); = mRNA PGC-1 α 1; = mRNA PGC-1 α 4;
Comparação com pré-protocolo de treino			
			↑ PGC-1 α (apenas no grupo +velhos);

↑ aumento; = inalterado RE: Resistance exercise; RT: Resistense training; Reps: repetições; RM: repetição máxima; MI, Membro inferior

5.2.4. Efeito do exercício combinado expressão da PGC-1 α

Foram incluídos 7 estudos que analisaram o efeito do exercício combinado sobre o conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α . Na Tabela 5, pode-se observar que foram incluídos 5 estudos transversais e 2 longitudinais. Independentemente do carácter agudo ou crónico, podemos observar que 3 estudos incluíram exercício contínuo e intervalado; 3 estudos incluíram exercício intervalado e força e 1 estudo incluiu exercício contínuo e força. Dos 7 dos estudos envolvidos, apenas o RCT desenhado por Andrade-Souza et al. (2020) não verificou aumentos significativos no conteúdo de PGC-1 α citosólico, nem na expressão genética de PGC-1 α . Nos restantes estudos e grupos, foram verificados aumentos significativos em todas as variáveis analisadas referentes à PGC-1 α . De todos os estudos que envolveram exercícios combinados, 7 (100%) verificaram aumentos significativos no conteúdo de PGC-1 α ou no seu mRNA.

Tabela 5: Resumo dos estudos sobre as adaptações induzidas pelo exercício combinado no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α do músculo vastos lateral em humanos

Autores	Participantes	Métodos/Protocolo	Resultados
Protocolo de Exercício Agudo			
Andrade-Souza et al.,(2020)	n=8	MG-DE + HIIE	
		MG-DE: Cicloergómetro 100' a 50% da diferença entre o primeiro e segundo limiar de lactato.	= PGC-1 α citosólico (OD e TD)
		HIIE: 10x 2' a 20% da diferença entre o segundo limiar de lactato e a Wpico c/ 1' recuperação	↑ PGC-1 α nuclear (OD e TD) ↑ mRNA PGC-1 α (3h OD e TD)
		once-daily (OD): realizou os dois treinos em dias diferentes; twice-a-day (TD): realizou os dois treinos no mesmo dia	= mRNA PGC-1 α 1 (OD e TD) ↑ mRNA PGC-1 α 4 (3h OD)
		Comparação pré e pós HIIE (0 e 3h)	

Autores	Participantes	Métodos/Protocolo	Resultados	
Fyfe, Bishop, Zacharewicz, Russell, & Stepto, (2016)	n=8	HIIT+RE HIIT: Cicloergómetro 10 x 2' a 120% LT c/1' recuperação RE: Leg press 8 x 5 reps a 80% 1 RM (unilateral) c/3' recuperação	↑ mRNA PGC-1α (3h vs. somente RE)	
		MICT+RE MICT: Cicloergómetro, 30' a 80% LT RE: Leg press 8 x 5 reps a 80% 1 RM (unilateral) c/3' recuperação		
		Comparação pré e pós RE (0, 1, 3h)		
Wang, Mascher, Psilander, Blomstrand, & Sahlin, (2011)	n=10	E+R E: Cicloergómetro, 60' 65% VO ₂ máx R: Leg Press 6 x ~15 a 70-80% de 1 RM c/ 3' recuperação	↑ mRNA PGC-1 α (1 e 3h) ↑ mRNA PGC-1α (3h vs. somente ET)	
		Comparação pré e pós RE (0, 1, 3h)		
Lundberg et al., (2012)	n=9	AE+RE AE: Cicloergómetro modificado 45' 1MS ~ 70% Wmax 6h recuperação RE: Leg extension.4 x (2 com cada MI) 7 reps concentrica-excéntricas máximas c/ 90'' recuperação	↑ mRNA PGC-1α (pré e 15' vs MI oposto)	
		Comparação pré e pós RE (15', 3h) Comparação com MI oposto (15', 3h)		
		Pugh, Faulkner, Jackson, King, & Nimmo (2015)		n=10
HIIT: Cicloergómetro 10 x 1' 90% FC máx c/ 1' recuperação				
Comparação pré e pós exercício (2, 6h)				
Exercício Crônico				
Irving et al., (2015)	n=22	8 semanas ET: cicloergómetro 30' 65% VO ₂ pico 5 dias p/ semana RT: 4 x ~ 6 reps principais grupos musculares 4 dias p/semana	↑ mRNA PGC-1α; ↑ mRNA PGC-1α 1; ↑ mRNA PGC-1α 4; ↑ PGC-1α	
		Comparação com pré-protocolo de treino		
Russell et al., (2003)	n=7	6 semanas 3 dias por semana – passadeira rolante 2 dias treino intervalado (5-6 rep x 1-3' com 1' recuperação) a 70-80% VO ₂ max 1 dia treino intensidade constante 40' a 60% VO ₂ max	↑ mRNA PGC-1 α ↑ PGC-1 nos diferentes tipos de fibras	
		Comparação com pré-protocolo de treino		
↑ aumento; = inalterado; MG-DE: muscle glycogen-depleting exercise; HIIE, high intensity interval exercise; MICT: moderate-intensity continuous training; RE: resistance exercise; HIIT: high-intensity interval Training; E+R: Endurance and resistance; ET: Endurance training; RT: resistance training; CT: Combined training; FC máx Frequência cardíaca máxima; RM: repetição máxima, LT Lactate threshold				

↑ aumento; = inalterado; MG-DE: muscle glycogen-depleting exercise; HIIE, high intensity interval exercise; MICT; moderate-intensity continuous training; RE: resistance exercise; HIIT: high-intensity interval Training; E+R: Endurance and resistance; ET: Endurance training; RT: resistance training; CT: Combined training; FC máx Frequência cardíaca máxima; RM: repetição máxima, LT Lactate threshold

6. DISCUÇÃO DOS RESULTADOS

6.1. Metodologia

Neste primeiro ponto, pretendemos discutir a abordagem metodológica utilizada.

As RS, assim como as meta-análises, são consideradas ferramentas essenciais para resumir a evidência científica disponível de forma precisa e confiável (Liberati et al., 2009). Uma revisão sistemática pode ser definida como a síntese dos resultados de vários estudos primários usando técnicas que diminuem o risco de viés e erro aleatório. De fato, segundo Sousa & Ribeiro, (2009) uma RS é a investigação científica que reúne estudos relevantes sobre uma questão formulada, utilizando o banco de dados da literatura que trata sobre uma determinada questão como fonte e métodos de identificação, seleção e análises sistemáticas, com intuito de se realizar uma revisão crítica e abrangente da literatura. Este tipo de investigação disponibiliza um resumo das evidências relacionadas a uma estratégia de intervenção específica, mediante a aplicação de métodos explícitos e sistematizados de busca, apreciação e síntese da informação selecionada (Sampaio & Mancini, 2007). Assim sendo, uma RS pode ser aplicada a qualquer área de pesquisa, seja na etiologia, num diagnóstico, num prognóstico ou em qualquer intervenção, seja ela preventiva ou terapêutica (Delgado-Rodríguez & Sillero-Arenas, 2018).

De fato, a compilação e análise de dados de estudos existentes sobre a questão formulada permite ter uma visão mais ampla, coesa e abrangente sobre o tema. Adicionalmente, a semelhança de outras RS, a diversidade verificada nos vários estudos aqui analisados, apresenta um contexto interpretativo dificilmente disponível noutro tipo de metodologia (Boissel, Blanchard, Panak, Peyrieux, & Sacks, 1989). Assim, do nosso conhecimento, a carência de RS sobre o tema por nós selecionados, foi também um fator relevante para a decisão da elaboração da presente RS. Por fim, a atual situação pandémica por COVID 19, foi um dos grandes motivos para elaborar este tipo de estudo, dada a dificuldade de efetuar pesquisas e estudos no terreno ou ter contacto com a população.

A seleção dos estudos da presente RS teve por base as normas do PRISMA. O PRISMA é constituído por uma lista de verificação – checklist – de 7 secções com 27 itens, onde alguns dos quais incluem sub-itens (Tabela 6 – Anexo I) e um diagrama. O PRISMA 2020 foi projetado principalmente para RS de estudos que avaliem os efeitos das intervenções de saúde, independentemente do projeto dos estudos incluídos. Este pode ser aplicado como

suporte das RS de ensaios clínicos aleatórios (randomized trials) e de outros tipos de estudos assim como pode ser útil na análise crítica de RS publicadas. Esta descrição enquadra-se no estudo realizado, pelo que consideramos o PRISMA uma ferramenta apropriada.

Na generalidade os RCT's fornecem evidências confiáveis sobre os efeitos de determinada intervenção. Contudo, falhas ou informação omissa (viés ou erros sistemáticos) sobre a execução desses estudos como por exemplo, no recrutamento, metodologia ou análise de dados, podem interferir com os resultados, que por sua vez podem conduzir a conclusões do estudo erradas. Assim sendo, para avaliarmos de uma forma crítica os estudos selecionados para a presente RS, realizamos a análise metodológica e o risco de viés através da *Checklist for Measuring Study Quality* (RoB-2). Esta é atualmente a ferramenta recomendada pela Cochrane (Strene et al., 2019). Dos 22 estudos incluídos, apenas o estudo de Gidlund et al., (2015) foi considerado como baixo risco de viés, enquanto os restantes obtiveram o resultado de alguma preocupações. É de salientar que em diversas questões (ex: questão 3.1 da checklist ROB 2: Os dados para este resultado estavam disponíveis para todos, ou quase todos os participantes randomizados?) a maioria dos artigos selecionados não tiveram pontuação. Isto pode dever-se ao fato das preocupações éticas serem mais relevantes nos dias de hoje do que na data de publicação de alguns dos artigos selecionados. Também se pode hipotetizar, as análises bioquímicas feitas às biopsias musculares recolhidas são difíceis de explicar à população geral, sem formação específica na área da biologia do exercício e afins.

6.2. Discussão dos Resultados

A presente RS pretende ser um modesto indicador sobre efeito que os diferentes tipos de exercício físico analisados no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α o que consequentemente pode fornecer indicações sobre o impacto de diferentes tipos de exercício na biogénese mitocondrial do vastos lateral em humanos. A importância das mitocondrias como organelos responsáveis pela respiração celular e produção de ATP para as mais diversas atividades celulares, e a contração muscular, influenciou decisivamente o tema escolhido. De fato estes organelos são fulcrais para a prática da atividade física e a sua capacidade de adaptação a novos desafios metabólicos são decisivos tanto para o rendimento desportivo, como também para a prevenção e “tratamento” de algumas patologias com

origem na disfunção mitocondrial e/ou consequências na sua funcionalidade (Fiuza-Luces et al., 2019).

Apesar da discussão em volta dos efeitos de diferentes tipos de exercício e os seus benefícios, esta bem estabelecido que diferentes tipos de exercício/programas de treino resultam em adaptações fisiológicas distintas (Haddad & Adams, 2002). Em vários estudos e para diversas populações, tem sido recomendado a realização de uma combinação de exercícios de força e endurance, para melhorar diversos parâmetros tais como a saúde cardiometabólica e qualidade de vida (UK Chief Medical Officer, 2019). Segundo a literatura, os modelos mais conhecidos e utilizados de exercício físico são o exercício aeróbio contínuo de moderada intensidade, aeróbio/anaeróbio de alta intensidade (Hughes et al., 2018) e o treino de força (Groennebaek & Vissing, 2017). Segundo vários autores estes tipos de exercício parecem ter uma elevada capacidade para induzir adaptações mitocondriais, sobretudo o exercício aeróbio e o HIIT/SIT (Groennebaek & Vissing, 2017; Robinson et al., 2017; Wilkinson et al., 2008).

Com a integração, nesta RS, de diferentes tipos de protocolos (agudo e crónico) pretendemos descrever o efeito dos mesmos sobre a PGC-1 α e contribuir de forma modesta para o caloroso debate sobre qual o método mais eficaz para o processo de perda de massa gorda: HIIT/SIT, endurance ou treino de força. O incremento da proteína PGC-1 α pode ser visto como um indicador de biogénese mitocondrial e sendo uma das principais funções mitocondriais a produção de ATP via β -oxidação, pelo que aumento da densidade mitocondrial poderá induzir uma maior capacidade de oxidação de ácidos gordos e consequentemente perda de massa gorda.

O conjunto de artigos resultantes do processo de seleção desta RS descrevem intervenções de exercício físico bastante variados, contudo apresentam um fator comum, a análise e medição do conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α no vasto lateral em humanos. É possível verificar, que de todos os artigos envolvidos, 11 incluíram mais do que um protocolo de exercício físico e 11 apenas estudaram um tipo de exercício físico, na maioria das vezes comparando pré com o pós-teste/intervenção.

Relativamente a análise da expressão genética de mRNA PGC-1 α e o conteúdo de PGC-1 α nos artigos incluídos nesta RS, houve uma correlação na sua expressão. Apenas o RCT de Gibala et al. (2009) verificou um aumento na expressão genética de mRNA PGC-1 α , o que não se verificou no conteúdo total da proteína PGC-1 α .

6.3. Efeito do exercício/treino contínuo no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α

De todos os 11 estudos que envolveram exercícios contínuo, é possível verificar que 9 quais registaram aumentos significativos no conteúdo e/ou expressão da PGC-1 α (7 em 8 exercício agudo; 2 em 3 exercício crónico).

Dos 8 estudos selecionados que envolveram exercício contínuo agudo, podemos constatar que a expressão genética da PGC-1 α (mRNA de PGC-1 α) aumentou (relativamente ao pré teste) no vastos lateral de 8 homens saudáveis e treinados passados 3h de protocolos tão curtos como 2 minutos em cicloergómetro isocinético (~ 60 revs min⁻¹ contra uma resistência de <20 W) (Taylor et al., 2016). Fiorenza et al. (2018), Wang et al. (2011) e Coffey et al. (2006) também verificaram aumentos significativos de mRNA de PGC-1 α 1h a 3h após 50 a 60 minutos em cicloergómetro a cerca de 65% a 70% do VO₂ max ou pico. No mesmo sentido, Gidlund et al. (2015) após 60 minutos em cicloergómetro a 70% do VO₂ pico verificou um aumento não só de mRNA de PGC-1 α , como também do mRNA das isoformas PGC-1 α -1ex1a e PGC-1 α -1ex1b. Esse aumento foi detetado cerca de 30 min após o exercício e durou, no caso da mRNA PGC-1 α , 24h. Pilegaard et al. (2003), verificaram aumentos significativos de mRNA de PGC-1 α 2h até 6h após a realização de 3h em cicloergómetro a 50% do teste de 2 min máximo por membro inferior (tanto no membro inferior previamente treinado, quer no não treinado). Estes estudos parecem revelar que um simples bout de exercício contínuo é capaz de induzir um aumento da expressão genética de PGC-1 α . Contudo, o estudo desenvolvido por Granata et al. (2017) não verificou aumento da expressão genética de PGC-1 α após 24 min em cicloergómetro a 90% da velocidade ao limiar de lactato.

É expectável que, seguidamente ao aumento da expressão genética, se verifique um aumento no conteúdo de PGC-1 α no vastos lateral após exercício contínuo. De fato, Gidlund et al. (2015) verificou aumento do conteúdo de PGC-1 α 24h após a realização de 60 minutos de exercício contínuo a 70% do VO₂ pico. Little et al. (2010a) encontraram aumento do conteúdo de PGC-1 α nuclear, não verificando qualquer alteração dos níveis de PGC-1 α citosólica e total. Contudo, Granata et al. (2017) não verificou aumento dos níveis de PGC-1 α 3h após a realização de 24 min em cicloergómetro a 90% da velocidade ao limiar de lactato.

Relativamente aos protocolos de exercício crónico, foi possível verificar, no estudo desenvolvido por Irving et al. (2015), que 1 hora em cicloergómetro a 65% VO₂ pico, 5 dias

por semana, durante 8 semanas, induziu aumentos tanto na expressão genética como no conteúdo de PGC-1 α . Adicionalmente, também foi verificado um aumento na expressão genética da isoforma PGC-1 α 1. Neste estudo, também os níveis de PGC-1 α se mostraram superiores quando comparados com pré-treino. Corroborando estes resultados, Burgomaster et al. (2008) verificou que 40 a 60 min em cicloergómetro a 65% do VO₂ máx, 5 dias por semana durante 6 semanas induziu um aumento no conteúdo de PGC-1 α . Contudo, ao analisarmos o trabalho desenvolvido por Granata et al. (2016) não se verificou aumento dos níveis de PGC-1 α após um protocolo de treino contínuo de intensidade semelhante aos anteriores, mas com cerca de metade da duração (20 a 36 minutos) durante 4 semanas.

A grande maioria dos estudos cujos participantes realizaram trabalho contínuo, pretendiam estimular o metabolismo aeróbio, dependente da energia produzida pelas mitocôndrias, e por isso, também um potente estimulador da funcionalidade e biogénese mitocondrial.

6.4. Efeito do exercício/treino intervalado no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α

Na análise do exercício intervalado, foram incluídos estudos com: i) protocolos de HIIT (High Intensity Interval Training) caracterizado por repetições de diferentes durações, com uma intensidade relativamente alta, alternados com períodos de recuperação de baixa intensidade (Buchheit & Laursen, 2013); ii) protocolo de SIT (Sprint interval training) ou SIE (Sprint interval exercise) correspondente a exercícios intervalados de baixo volume e de intensidade máxima (Oliveira-Nunes et al. 2021).

Dos 11 estudos seleccionados todos mostraram aumentos significativos de mRNA de PGC-1 α e/ou nos níveis de PGC-1 α no vastos lateral de humanos após a realização de um protocolo (8 agudo e 9 crónico) de treino intervalado. Todos os estudos foram realizados em cicloesgómetro de membros inferiores.

Os estudos desenvolvidos por Granata et al. (2017), Little et al. (2011) e Gibala et al. (2009), realizaram 4 repetições de 30 segundos máximo com 4 minutos de recuperação. Por sua vez, Taylor et al. (2016) realizou um protocolo idêntico, porém a velocidade constante (isocínético). Este protocolo agudo foi suficiente em todos os estudos para promover o aumento da expressão genética de PGC-1 α 3h após a realização do exercício intervalado. Adicionalmente, Granata et al. (2017) e Little et al. (2011) também verificaram aumentos

dos níveis de PGC-1 α 3h após a realização do exercício. Contudo, Gibala (2009) não encontrou diferenças no conteúdo de PGC-1 α .

Niklas et al. (2010) estudou 7 repetições 30 segundos máximo com 4 minutos de recuperação e 3 repetições de 20 segundos submáximo. Ambos os protocolos também foram suficientes para aumentar mRNA de PGC-1 α .

Por fim, protocolos tão dispares como as 18 repetições de 5 segundos com 30 segundos de recuperação (Fiorenza et al., 2018), as 10 repetições de 2 minutos submáximo com 1 minutos de recuperação (Andrade-Souza et al., 2020) e as 4 repetições de 4 minutos submáximos com 3 minutos de recuperação, também induziram aumentos significativos de mRNA de PGC-1 α após a realização do exercício.

Os 3 estudos longitudinais selecionados, apresentam protocolos bastante diferentes, relativamente ao número de semanas (todos referem a realização do treino 3 vezes por semana), relativamente ao número de repetições e duração da repetição (30 segundos a 4 minutos), contudo, verificaram-se aumentos os níveis de PGC-1 α , relativamente ao pré-treino, em todos os protocolos, com a exceção de 4-7 repetições de 4 minutos submáximo com 2 min de recuperação durante 4 semanas (Granata et al., 2016).

À semelhança do treino contínuo, parece que um bout de exercício intervalado independentemente da duração das suas repetições é capaz de induzir adaptações mitocondriais, particularmente na biogénese mitocondrial. Da mesma forma, na generalidade o treino intervalado realizado sistematicamente, também parece induzir biogénese mitocondrial.

6.5. Efeito do exercício/treino de força no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α

Foram incluídos 5 estudos que envolveram exercício de força (3 agudos e 2 crónicos). Dos estudos cujos participantes realizaram protocolos de exercício agudo, apenas Pugh et al. (2015) verificou aumento significativo de mRNA de PGC-1 α – ex1b 2 e 6 h após a realização de 4 séries de 8 repetições na leg extension a uma intensidade submáxima. Nos estudos de em que os participantes realizam 8 semanas de treino de força, Irving et al. (2015) relataram alterações na mRNA de PGC-1 α e no conteúdo de PGC-1 α comparativamente com pré-treino apenas no grupo de indivíduos acima dos 65 anos (não foram encontradas alterações no grupo dos indivíduos entre os 18 e 30 anos).

O treino de força, apesar tradicionalmente não estar associada as adaptações mitocondriais, por não ser um tipo de exercício de exigência eminentemente aeróbia, parece afetar o regulador da biogénese mitocondrial de forma distinta em indivíduos de idades diferentes, contudo esta informação necessita de ser corroborada com outros estudos.

6.6. Efeito do exercício/treino combinado no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α

Foram incluídos na presente RS 7 estudos com referência à combinação de dois tipos de exercício distinto (5 agudos e 2 crónicos).

Dois estudos combinaram exercício contínuo com intervalado. O estudo de Andrade-Souza et al. (2020) reportou que exercício contínuo e intervalado realizado no mesmo dia ou em dias consecutivos, foi suficiente para aumentar os níveis de mRNA PGC-1 α e de PGC-1 α nuclear. Também Russel et al. (2003) reportou que 6 semanas de exercício contínuo e intervalado incrementou a expressão genética da PGC-1 α , assim como, os níveis da proteína em diferentes tipos de fibras musculares.

Quatro estudos combinaram exercício contínuo com exercício de força. Os estudos realizados por Fyfe et al. (2016), Lundberg et al. (2012) e Wang et al. (2011) reportaram aumentos no mRNA de PGC-1 α após exercício de força apenas no grupo ou membro inferior que realizou trabalho contínuo previamente. Por sua vez, Irving combinou treino contínuo e de força durante 8 semanas e reportou aumentos da mRNA de PGC-1 α e das isoformas PGC-1 α 1 e 4, assim como, do conteúdo de PGC-1 α no vastos lateral em humanos.

Dois estudos combinaram exercício intervalado com força. Fyfe et al. (2016), indicaram aumentos no mRNA de PGC-1 α após exercício de força apenas no grupo que realizou trabalho contínuo previamente. Da mesma forma, Pugh et al. (2015), reportaram aumentos da expressão de mRNA PGC-1 α comparativamente com o pré-exercício e das isoformas mRNA de PGC-1 α -ex1a e mRNA de PGC-1 α -ex1b.

As combinações destes tipos de exercício/treino estudados parecem alterar os marcadores de biogénese mitocondrial, particularmente os níveis de expressão genética de PGC-1

6.7. Limitações do estudo

Como qualquer outro estudo, este não está isento de limitações. Desta forma destacamos que:

1. O número reduzido de estudos que integraram esta RS por cumprirem os critérios de inclusão;
2. A análise de viés revelou que 21 dos estudos selecionados para a RS revelavam algumas preocupações;
3. A grande maioria dos estudos usaram exercício agudo o que torna difícil a discussão de possíveis alterações induzidas pelo exercício crónico;
4. A presente RS envolveu um único marcador da biogénese mitocondrial (PGC-1 α) o que poderá fornecer uma visão limitada sobre o potencial do exercício físico sobre a biogénese mitocondrial.

Tendo em consideração todos estes fatores, deve-se ler as conclusões desta RS com as devidas precauções.

7. CONCLUSÕES

O presente trabalho permitiu-nos concluir que:

- Os exercícios contínuos, intervalados e combinados parecem ser eficazes no aumento do conteúdo e ou expressão genética da proteína PGC-1 α ;
- O exercício de força induziu poucas alterações no conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α ;
- Para os diferentes tipos de exercício, não se verificaram diferenças nos protocolos crónicos e agudo relativamente ao conteúdo e/ou expressão genética da PGC-1 α .

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Alvehus, M., Boman, N., Söderlund, K., Svensson, M. B., & Burén, J. (2014). Metabolic adaptations in skeletal muscle, adipose tissue, and whole-body oxidative capacity in response to resistance training. *European Journal of Applied Physiology*. <https://doi.org/10.1007/s00421-014-2879-9>
- Amati-Bonneau, P., Valentino, M. L., Reynier, P., Gallardo, M. E., Bornstein, B., Boissière, A., ... Carelli, V. (2008). OPA1 mutations induce mitochondrial DNA instability and optic atrophy "plus" phenotypes. *Brain*, 131(2). <https://doi.org/10.1093/brain/awm298>
- Andersen, L. B., Mota, J., & Di Pietro, L. (2016). Update on the global pandemic of physical inactivity. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30960-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30960-6)
- Andrade-Souza, V. A., Ghiarone, T., Sansonio, A., Santos Silva, K. A., Tomazini, F., Arcoverde, L., ... Lima-Silva, A. E. (2020). Exercise twice-a-day potentiates markers of mitochondrial biogenesis in men. *FASEB Journal*. <https://doi.org/10.1096/fj.201901207RR>
- Atherton, P. J., Phillips, B. E., & Wilkinson, D. J. (2015). Exercise and Regulation of Protein Metabolism. In *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (Vol. 135). <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.06.015>
- Benard, G., Bellance, N., Jose, C., Melser, S., Nouette-Gaulain, K., & Rossignol, R. (2010). Multi-site control and regulation of mitochondrial energy production. *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*. <https://doi.org/10.1016/j.bbabo.2010.02.030>
- Benard, Giovanni, & Rossignol, R. (2008). Ultrastructure of the mitochondrion and its bearing on function and bioenergetics. *Antioxidants and Redox Signaling*. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.2000>
- Berg, J., Tymoczko, J., & Stryer, L. (2002). *Biochemistry, 5. Auflage*. New York: W H Freeman.
- Bergeron, R., Ren, J. M., Cadman, K. S., Moore, I. K., Perret, P., Pypaert, M., ... Shulman, G. I. (2001). Chronic activation of AMP kinase results in NRF-1 activation and mitochondrial biogenesis. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 281(6 44-6). <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.281.6.e1340>
- Bishop, D. J., Botella, J., Genders, A. J., Lee, M. J. C., Saner, N. J., Kuang, J., ... Granata, C. (2019). High-intensity exercise and mitochondrial biogenesis: Current controversies and future research directions. *Physiology*. <https://doi.org/10.1152/physiol.00038.2018>
- Bishop, D. J., Granata, C., & Eynon, N. (2014). Can we optimise the exercise training prescription to maximise improvements in mitochondria function and content? *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.10.012>
- Boissel, J.-P., Blanchard, J., Panak, E., Peyrieux, J.-C., & Sacks, H. (1989). Considerations for the meta-analysis of randomized clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 10(3). [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(89\)90067-6](https://doi.org/10.1016/0197-2456(89)90067-6)
- Boyman, L., Karbowski, M., & Lederer, W. J. (2020). Regulation of Mitochondrial ATP Production: Ca²⁺ Signaling and Quality Control. *Trends in Molecular Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.10.007>
- Bruggisser, J., Käser, S., Mani, J., & Schneider, A. (2017). Biogenesis of a mitochondrial outer membrane protein in *Trypanosoma brucei*: Targeting signal and dependence on a unique

- biogenesis factor. *Journal of Biological Chemistry*, 292(8).
<https://doi.org/10.1074/jbc.M116.755983>
- Buchheit, M., & Laursen, P. B. (2013). High-Intensity Interval Training, Solutions to the Programming Puzzle. *Sports Medicine*, 43(10). <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0066-5>
- Burgomaster, K. A., Howarth, K. R., Phillips, S. M., Rakobowchuk, M., Macdonald, M. J., Mcgee, S. L., & Gibala, M. J. (2008). Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. *Journal of Physiology*.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.142109>
- Cameron, R. B., Beeson, C. C., & Schnellmann, R. G. (2017). Structural and pharmacological basis for the induction of mitochondrial biogenesis by formoterol but not clenbuterol. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11030-5>
- Chan, D. C. (2012). Fusion and fission: Interlinked processes critical for mitochondrial health. *Annual Review of Genetics*, 46. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-110410-132529>
- Chen, Y., & Dorn, G. W. (2013). PINK1-phosphorylated mitofusin 2 is a parkin receptor for culling damaged mitochondria. *Science*, 340(6131). <https://doi.org/10.1126/science.1231031>
- Chin, E. R. (2005). Role of Ca²⁺/calmodulin-dependent kinases in skeletal muscle plasticity. *Journal of Applied Physiology*. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00015.2005>
- Coffey, V. G., Shield, A., Canny, B. J., Carey, K. A., Cameron-Smith, D., & Hawley, J. A. (2006). Interaction of contractile activity and training history on mRNA abundance in skeletal muscle from trained athletes. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00299.2005>
- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Blissmer, B. J., Rubin, R. R., ... Braun, B. (2010). Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: Joint position statement. *Diabetes Care*.
<https://doi.org/10.2337/dc10-9990>
- Combes, A., Dekerle, J., Webbhorn, N., Watt, P., Bougault, V., & Daussin, F. N. (2015). Exercise-induced metabolic fluctuations influence AMPK, p38-MAPK and CaMKII phosphorylation in human skeletal muscle. *Physiological Reports*, 3(9). <https://doi.org/10.14814/phy2.12462>
- Correia-Melo, C., & Passos, J. F. (2015). Mitochondria: Are they causal players in cellular senescence? *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*.
<https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2015.05.017>
- Dalmaso, G., Zapata, P. A. M., Brady, N. R., & Hamacher-Brady, A. (2017). Agent-based modeling of mitochondria links sub-cellular dynamics to cellular homeostasis and heterogeneity. *PLoS ONE*, 12(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168198>
- de Oliveira-Nunes, S. G., Castro, A., Sardeli, A. V., Cavaglieri, C. R., & Chacon-Mikahil, M. P. T. (2021). HIIT vs. SIT: What is the better to improve VO₂ max? a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*.
<https://doi.org/10.3390/ijerph182413120>
- Delgado-Rodríguez, M., & Sillero-Arenas, M. (2018). Systematic review and meta-analysis. *Medicina Intensiva*, 42(7). <https://doi.org/10.1016/j.medin.2017.10.003>
- Demishtein-Zohary, K., & Azem, A. (2017). The TIM23 mitochondrial protein import complex: function and dysfunction. *Cell and Tissue Research*. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2486-7>

- Deshpande, O. A., & Mohiuddin, S. S. (2020). *Biochemistry, Oxidative Phosphorylation*. StatPearls.
- Dos Santos, T. W., Pereira, Q. C., Teixeira, L., Gambero, A., Villena, J. A., & Ribeiro, M. L. (2018). Effects of polyphenols on thermogenesis and mitochondrial biogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. <https://doi.org/10.3390/ijms19092757>
- Duarte, A., Poderoso, C., Cooke, M., Soria, G., Cornejo Maciel, F., Gottifredi, V., & Podestá, E. J. (2012). Mitochondrial Fusion Is Essential for Steroid Biosynthesis. *PLoS ONE*, 7(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045829>
- Egan, B., & Zierath, J. R. (2013). Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.012>
- Elachouri, G., Vidoni, S., Zanna, C., Pattyn, A., Boukhaddaoui, H., Gaget, K., ... Lenaers, G. (2011). OPA1 links human mitochondrial genome maintenance to mtDNA replication and distribution. *Genome Research*, 21(1). <https://doi.org/10.1101/gr.108696.110>
- Ferri, A., Panariti, A., Miserocchi, G., Rocchetti, M., Buoli Comani, G., Rivolta, I., & Bishop, D. J. (2018). Tissue specificity of mitochondrial adaptations in rats after 4 weeks of normobaric hypoxia. *European Journal of Applied Physiology*. <https://doi.org/10.1007/s00421-018-3897-9>
- Fiorenza, M., Gunnarsson, T. P., Hostrup, M., Iaia, F. M., Schena, F., Pilegaard, H., & Bangsbo, J. (2018). Metabolic stress-dependent regulation of the mitochondrial biogenic molecular response to high-intensity exercise in human skeletal muscle. *Journal of Physiology*. <https://doi.org/10.1113/JP275972>
- Fox, E. L., Bartels, R. L., Billings, C. E., Mathews, D. K., Bason, R., & Webb, W. M. (1973). Intensity and distance of interval training programs and changes in aerobic power. *Medicine and Science in Sports*, 5(1).
- Friedman, J. R., Lackner, L. L., West, M., DiBenedetto, J. R., Nunnari, J., & Voeltz, G. K. (2011). ER tubules mark sites of mitochondrial division. *Science*, 334(6054). <https://doi.org/10.1126/science.1207385>
- Fyfe, J. J., Bishop, D. J., Zacharewicz, E., Russell, A. P., & Stepto, N. K. (2016). Concurrent exercise incorporating high-intensity interval or continuous training modulates mTORC1 signaling and microRNA expression in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00479.2015>
- Gan, Z., Fu, T., Kelly, D. P., & Vega, R. B. (2018). Skeletal muscle mitochondrial remodeling in exercise and diseases. *Cell Research*. <https://doi.org/10.1038/s41422-018-0078-7>
- Gibala, M. J., McGee, S. L., Garnham, A. P., Howlett, K. F., Snow, R. J., & Hargreaves, M. (2009). Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1 α in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90880.2008>
- Gidlund, E. K., Ydfors, M., Appel, S., Rundqvist, H., Sundberg, C. J., & Norrbom, J. (2015). Rapidly elevated levels of PGC-1 α -b protein in human skeletal muscle after exercise: Exploring regulatory factors in a randomized controlled trial. *Journal of Applied Physiology*. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01000.2014>
- Golpich, M., Amini, E., Mohamed, Z., Azman Ali, R., Mohamed Ibrahim, N., & Ahmadiani, A. (2017). Mitochondrial Dysfunction and Biogenesis in Neurodegenerative diseases: Pathogenesis and Treatment. *CNS Neuroscience and Therapeutics*.

<https://doi.org/10.1111/cns.12655>

- Gordon, J. W., Rungi, A. A., Inagaki, H., & Hood, D. A. (2001). Selected contribution: Effects of contractile activity on mitochondrial transcription factor A expression in skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 90(1). <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.90.1.389>
- Granata, C., Jamnick, N. A., & Bishop, D. J. (2018). Training-Induced Changes in Mitochondrial Content and Respiratory Function in Human Skeletal Muscle. *Sports Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0936-y>
- Granata, C., Oliveira, R. S. F., Little, J. P., Renner, K., & Bishop, D. J. (2016). Training intensity modulates changes in PGC-1 α and p53 protein content and mitochondrial respiration, but not markers of mitochondrial content in human skeletal muscle. *FASEB Journal*. <https://doi.org/10.1096/fj.15-276907>
- Granata, C., Oliveira, R. S. F., Little, J. P., Renner, K., & Bishop, D. J. (2017). Sprint-interval but not continuous exercise increases PGC-1 α protein content and p53 phosphorylation in nuclear fractions of human skeletal muscle. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/srep44227>
- Groennebaek, T., & Vissing, K. (2017). Impact of resistance training on skeletal muscle mitochondrial biogenesis, content, and function. *Frontiers in Physiology*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00713>
- Haddad, F., & Adams, G. R. (2002). Selected contribution: Acute cellular and molecular responses to resistance exercise. *Journal of Applied Physiology*, 93(1). <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01153.2001>
- Hardie, D. G. (2004). The AMP-activated protein kinase pathway - New players upstream and downstream. *Journal of Cell Science*. <https://doi.org/10.1242/jcs.01540>
- Holloszy, J. O. (1967). Biochemical adaptations in muscle. Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *Journal of Biological Chemistry*, 242(9). [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)96046-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)96046-1)
- Hughes, D. C., Ellefsen, S., & Baar, K. (2018). Adaptations to endurance and strength training. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029769>
- Irrcher, I., Adhihetty, P. J., Joseph, A. M., Ljubicic, V., & Hood, D. A. (2003). Regulation of mitochondrial biogenesis in muscle by endurance exercise. *Sports Medicine*. <https://doi.org/10.2165/00007256-200333110-00001>
- Irving, B. A., Lanza, I. R., Henderson, G. C., Rao, R. R., Spiegelman, B. M., & Sreekumaran Nair, K. (2015). Combined training enhances skeletal muscle mitochondrial oxidative capacity independent of age. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3081>
- Jornayvaz, F. R., & Shulman, G. I. (2010). Regulation of mitochondrial biogenesis. *Essays in Biochemistry*. <https://doi.org/10.1042/BSE0470069>
- Kowald, A., & Kirkwood, T. B. L. (2011). Evolution of the mitochondrial fusion - Fission cycle and its role in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(25). <https://doi.org/10.1073/pnas.1101604108>
- Letts, J. A., & Sazanov, L. A. (2017). Clarifying the supercomplex: The higher-order organization of the mitochondrial electron transport chain. *Nature Structural and Molecular Biology*. <https://doi.org/10.1038/nsmb.3460>

- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., ... Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Medicine*. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
- Lin, J., Handschin, C., & Spiegelman, B. M. (2005). Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.05.004>
- Lin, Y. F., Schulz, A. M., Pellegrino, M. W., Lu, Y., Shaham, S., & Haynes, C. M. (2016). Maintenance and propagation of a deleterious mitochondrial genome by the mitochondrial unfolded protein response. *Nature*, 533. <https://doi.org/10.1038/nature17989>
- Lira, V. A., Brown, D. L., Lira, A. K., Kavazis, A. N., Soltow, Q. A., Zeanah, E. H., & Criswell, D. S. (2010). Nitric oxide and AMPK cooperatively regulate PGC-1 α in skeletal muscle cells. *Journal of Physiology*, 588(18). <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.194035>
- Little, J. P., Safdar, A., Bishop, D., Tarnopolsky, M. A., & Gibala, M. J. (2011). An acute bout of high-intensity interval training increases the nuclear abundance of PGC-1 α and activates mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00538.2010>
- Little, J. P., Safdar, A., Cermak, N., Tarnopolsky, M. A., & Gibala, M. J. (2010). Acute endurance exercise increases the nuclear abundance of PGC-1 α in trained human skeletal muscle, 298(4). <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00409.2009>
- Little, J. P., Safdar, A., Wilkin, G. P., Tarnopolsky, M. A., & Gibala, M. J. (2010). A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: Potential mechanisms. *Journal of Physiology*, 588(6). <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.181743>
- Liu, X., Weaver, D., Shiriha, O., & Hajnóczky, G. (2009). Mitochondrial kiss-and-run: Interplay between mitochondrial motility and fusion-fission dynamics. *EMBO Journal*, 28(20). <https://doi.org/10.1038/emboj.2009.255>
- Lundberg, T. R., Fernandez-Gonzalo, R., Gustafsson, T., & Tesch, P. A. (2012). Aerobic exercise alters skeletal muscle molecular responses to resistance exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318256f8e8>
- Macdougall, J. D., Hicks, A. L., Macdonald, J. R., Mckelvie, R. S., Green, H. J., & Smith, K. M. (1998). Muscle performance and enzymatic adaptations to sprint interval training. *Journal of Applied Physiology*, 84(6). <https://doi.org/10.1152/jappl.1998.84.6.2138>
- MacInnis, M. J., Zacharewicz, E., Martin, B. J., Haikal, M. E., Skelly, L. E., Tarnopolsky, M. A., ... Gibala, M. J. (2017). Superior mitochondrial adaptations in human skeletal muscle after interval compared to continuous single-leg cycling matched for total work. *Journal of Physiology*, 595(9). <https://doi.org/10.1113/JP272570>
- Mantovani, J., & Roy, R. (2011). Re-evaluating the general(ized) roles of AMPK in cellular metabolism. *FEBS Letters*. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.12.015>
- Mcrae, G., Payne, A., Zelt, J. G. E., Scribbans, T. D., Jung, M. E., Little, J. P., & Gurd, B. J. (2012). Extremely low volume, whole-body aerobic- resistance training improves aerobic fitness and muscular endurance in females. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, 37(6). <https://doi.org/10.1139/H2012-093>

- Meinild Lundby, A. K., Jacobs, R. A., Gehrig, S., de Leur, J., Hauser, M., Bonne, T. C., ... Lundby, C. (2018). Exercise training increases skeletal muscle mitochondrial volume density by enlargement of existing mitochondria and not de novo biogenesis. *Acta Physiologica*. <https://doi.org/10.1111/apha.12905>
- Memme, J. M., Erlich, A. T., Phukan, G., & Hood, D. A. (2021). Exercise and mitochondrial health. *Journal of Physiology*, 599(3). <https://doi.org/10.1113/JP278853>
- Meyer, J. N., Leuthner, T. C., & Luz, A. L. (2017). Mitochondrial fusion, fission, and mitochondrial toxicity Submitted for consideration for the Special Issue of Toxicology on "Chemical Mitochondrial Toxicity". *Toxicology*, 391.
- Miller, B. F., & Hamilton, K. L. (2012). A perspective on the determination of mitochondrial biogenesis. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 302(5). <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00578.2011>
- Mishra, P., & Chan, D. C. (2014). Mitochondrial dynamics and inheritance during cell division, development and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. <https://doi.org/10.1038/nrm3877>
- Mishra, P., & Chan, D. C. (2016). Metabolic regulation of mitochondrial dynamics. *Journal of Cell Biology*, 212(4). <https://doi.org/10.1083/jcb.201511036>
- Mitchell, P., & Moyle, J. (1969). Estimation of Membrane Potential and pH Difference across the Cristae Membrane of Rat Liver Mitochondria. *European Journal of Biochemistry*. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1969.tb19633.x>
- Mitchell, Peter. (1961). Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/191144a0>
- Morales-Alamo, D., & Calbet, J. A. L. (2016). AMPK signaling in skeletal muscle during exercise: Role of reactive oxygen and nitrogen species. *Free Radical Biology and Medicine*, 98. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.012>
- Mouli, P. K., Twig, G., & Shirihai, O. S. (2009). Frequency and selectivity of mitochondrial fusion are key to its quality maintenance function. *Biophysical Journal*, 96(9). <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2008.12.3959>
- Moulin, C., Caumont-Sarcos, A., & Ieva, R. (2019). Mitochondrial presequence import: Multiple regulatory knobs fine-tune mitochondrial biogenesis and homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.02.012>
- Nakada, K., Inoue, K., Ono, T., Isobe, K., Ogura, A., Goto, Y. I., ... Hayashi, J. I. (2001). Inter-mitochondrial complementation: Mitochondria-specific system preventing mice from expression of disease phenotypes by mutant mtDNA. *Nature Medicine*, 7(8). <https://doi.org/10.1038/90976>
- Niklas, P., Li, W., Jens, W., Michail, T., & Kent, S. (2010). Mitochondrial gene expression in elite cyclists: Effects of high-intensity interval exercise. *European Journal of Applied Physiology*. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1544-1>
- Nordsborg, N. B., Lundby, C., Leick, L., & Pilegaard, H. (2010). Relative workload determines exercise-induced increases in PGC-1 α mRNA. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181d2d21c>
- Olichon, A., Baricault, L., Gas, N., Guillou, E., Valette, A., Belenguer, P., & Lenaers, G. (2003). Loss of OPA1 perturbs the mitochondrial inner membrane structure and integrity, leading to

- cytochrome c release and apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, 278(10).
<https://doi.org/10.1074/jbc.C200677200>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- PALADE, G. E. (1953). An electron microscope study of the mitochondrial structure. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry : Official Journal of the Histochemistry Society*.
<https://doi.org/10.1177/1.4.188>
- Perry, C. G. R., Lally, J., Holloway, G. P., Heigenhauser, G. J. F., Bonen, A., & Spriet, L. L. (2010). Repeated transient mRNA bursts precede increases in transcriptional and mitochondrial proteins during training in human skeletal muscle. *Journal of Physiology*.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.199448>
- Pilegaard, H., Saltin, B., & Neufer, D. P. (2003). Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1 α gene in human skeletal muscle. *Journal of Physiology*.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.034850>
- Popov, L. D. (2020). Mitochondrial biogenesis: An update. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15194>
- Pugh, J. K., Faulkner, S. H., Jackson, A. P., King, J. A., & Nimmo, M. A. (2015). Acute molecular responses to concurrent resistance and high-intensity interval exercise in untrained skeletal muscle. *Physiological Reports*, 3(4). <https://doi.org/10.14814/phy2.12364>
- Puigserver, P., & Spiegelman, B. M. (2003). Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α (PGC-1 α): Transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocrine Reviews*. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0012>
- Robinson, M. M., Dasari, S., Konopka, A. R., Johnson, M. L., Manjunatha, S., Esponda, R. R., ... Nair, K. S. (2017). Enhanced Protein Translation Underlies Improved Metabolic and Physical Adaptations to Different Exercise Training Modes in Young and Old Humans. *Cell Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.02.009>
- Ross, A., & Leveritt, M. (2001). Long-term metabolic and skeletal muscle adaptations to short-sprint training: Implications for sprint training and tapering. *Sports Medicine*.
<https://doi.org/10.2165/00007256-200131150-00003>
- Russell, A. P., Feilchenfeldt, J., Schreiber, S., Praz, M., Crettenand, A., Gobelet, C., ... Dériaz, O. (2003). Endurance Training in Humans Leads to Fiber Type-Specific Increases in Levels of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Coactivator-1 and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α in Skeletal Muscle. *Diabetes*.
<https://doi.org/10.2337/diabetes.52.12.2874>
- Sampaio, R., & Mancini, M. (2007). Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, 11(1).
<https://doi.org/10.1590/s1413-35552007000100013>
- Schon, E. A., & Glickerson, R. W. (2010). Functional complementation of mitochondrial DNAs: Mobilizing mitochondrial genetics against dysfunction. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.07.007>
- Serpiello, F. R., McKenna, M. J., Bishop, D. J., Aughey, R. J., Caldwel, M. K., Cameron-Smith, D., & Stepto, N. K. (2012). Repeated sprints alter signaling related to mitochondrial biogenesis in

- humans. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 44(5), 827–834.
<https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318240067e>
- Shcherbakov, D., Teo, Y., Boukari, H., Cortes-Sanchon, A., Mantovani, M., Osinnii, I., ... Böttger, E. C. (2019). Ribosomal mistranslation leads to silencing of the unfolded protein response and increased mitochondrial biogenesis. *Communications Biology*, 2(1).
<https://doi.org/10.1038/s42003-019-0626-9>
- Sigal, R. J., Kenny, G. P., Boulé, N. G., Wells, G. A., Prud'homme, D., Fortier, M., ... Jaffey, J. (2007). Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-6-200709180-00005>
- Song, Z., Ghochani, M., McCaffery, J. M., Frey, T. G., & Chan, D. C. (2009). Mitofusins and OPA1 mediate sequential steps in mitochondrial membrane fusion. *Molecular Biology of the Cell*, 20(15). <https://doi.org/10.1091/mbc.E09-03-0252>
- Sousa, M. R. de, & Ribeiro, A. L. P. (2009). Revisão sistemática e meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico: um tutorial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*.
<https://doi.org/10.1590/s0066-782x2009000300013>
- Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., ... Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*, 366.
<https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
- Taylor, C. W., Ingham, S. A., Hunt, J. E. A., Martin, N. R. W., Pringle, J. S. M., & Ferguson, R. A. (2016). Exercise duration-matched interval and continuous sprint cycling induce similar increases in AMPK phosphorylation, PGC-1 α and VEGF mRNA expression in trained individuals. *European Journal of Applied Physiology*. <https://doi.org/10.1007/s00421-016-3402-2>
- Theilen, N. T., Kunkel, G. H., & Tyagi, S. C. (2017). The Role of Exercise and TFAM in Preventing Skeletal Muscle Atrophy. *Journal of Cellular Physiology*. <https://doi.org/10.1002/jcp.25737>
- Thirupathi, A., & de Souza, C. T. (2017). Multi-regulatory network of ROS: the interconnection of ROS, PGC-1 α , and AMPK-SIRT1 during exercise. *Journal of Physiology and Biochemistry*.
<https://doi.org/10.1007/s13105-017-0576-y>
- Tokumitsu, H., Iwabu, M., Ishikawa, Y., & Kobayashi, R. (2001). Differential regulatory mechanism of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase kinase isoforms. *Biochemistry*, 40(46).
<https://doi.org/10.1021/bi010863k>
- UK Chief Medical Officer. (2019). Physical activity guidelines: UK Chief Medical Officers' report - GOV.UK. *Gov.Uk*.
- van der Blik, A. M., Shen, Q., & Kawajiri, S. (2013). Mechanisms of mitochondrial fission and fusion. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(6).
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011072>
- Vanhees, L., Rauch, B., Piepoli, M., Van Buuren, F., Takken, T., Börjesson, M., ... Halle, M. (2012). Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III). *European Journal of Preventive Cardiology*. <https://doi.org/10.1177/2047487312437063>
- Wallace, K. B., Eells, J. T., Madeira, V. M. C., Cortopassi, G., & Jones, D. P. (1997). Mitochondria-mediated cell injury. *Fundamental and Applied Toxicology*.

<https://doi.org/10.1006/faat.1997.2320>

- Wang, L., Mascher, H., Psilander, N., Blomstrand, E., & Sahlin, K. (2011). Resistance exercise enhances the molecular signaling of mitochondrial biogenesis induced by endurance exercise in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00086.2011>
- Wilkinson, S. B., Phillips, S. M., Atherton, P. J., Patel, R., Yarasheski, K. E., Tarnopolsky, M. A., & Rennie, M. J. (2008). Differential effects of resistance and endurance exercise in the fed state on signalling molecule phosphorylation and protein synthesis in human muscle. *Journal of Physiology*, 586(15). <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.153916>
- Wolf, D. M., Segawa, M., Kondadi, A. K., Anand, R., Bailey, S. T., Reichert, A. S., ... Shiriha, O. S. (2019). Individual cristae within the same mitochondrion display different membrane potentials and are functionally independent. *The EMBO Journal*.
<https://doi.org/10.15252/emboj.2018101056>
- Wu, Z., Puigserver, P., Andersson, U., Zhang, C., Adelmant, G., Mootha, V., ... Spiegelman, B. M. (1999). Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell*. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80611-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80611-X)
- Youle, R. J., & Van Der Bliek, A. M. (2012). Mitochondrial fission, fusion, and stress. *Science*.
<https://doi.org/10.1126/science.1219855>
- Zhang, C.-Y., Lin, J., Wu, Z., Wu, H., Tarr, P. T., Boss, O., ... Spiegelman, B. M. (2002). Transcriptional co-activator PGC-1 alpha drives the formation of slow-twitch muscle fibres. *Nature*, 418(6899).

Anexo I: PRISMA 2020 item checklist

Tabela 6: PRISMA 2020 item checklist

Seleção e tópico	Item	Item da checklist	Local onde item foi reportado
Título	1	Identificar o relatório como uma revisão sistemática	
Abstract			
Abstract	2	Consultar a lista de verificação PRISMA 2020 para verificação de resumos	
Introdução			
Justificativa	3	Descrever a justificativa da revisão no contexto do conhecimento existente	
Objetivos	4	Fornecer uma declaração explícita do(s) objetivo(s) ou questão(ões) abordadas pela revisão	
Métodos			
Critérios de elegibilidade	5	Especificar os critérios de inclusão e exclusão para a revisão e como foram agrupados os estudos para as sínteses.	
Fontes de informação	6	Especificar todas as bases de dados, registos, sites, organizações, listas de referências e outras fontes pesquisadas e consultadas para identificar estudos. Especificar a data em que cada fonte, fonte pesquisada e consultada.	
Estratégia de pesquisa	7	Apresentar as estratégias de pesquisa completas para todas as bases de dados, registos e websites, incluindo quaisquer filtros e limites utilizados.	
Processo de seleção	8	Especificar os métodos utilizados para decidir se um estudo atendeu aos critérios de inclusão da revisão, incluindo quantos revisores rastrearam cada registo e cada relatório, se trabalharam de forma independente e os detalhes das ferramentas de automatização usadas no processo.	
Processo de recolha de dados	9	Especificar os métodos utilizados para recolher dados de relatórios, incluindo quantos revisores recolheram dados de cada relatório, incluindo quantos revisores recolheram dados de cada relatório, se trabalharam de forma independente e detalhes de ferramentas de automação utilizados no processo.	

Dados de itens	10 a	Especificar se todos os resultados compatíveis com cada domínio de resultados em cada estudo foram procurados (para todas as medidas, pontos de tempo, análises), e se não, quais os métodos usados para decidir quais os resultados a recolher.
	10 b	Listar e definir todas as outras variáveis para as quais os dados foram procurados (ex: características participantes e de intervenção, fontes de financiamento) Descrever quaisquer suposições feitas sobre qualquer informação em falta ou pouco clara.
Avaliação do estudo e risco de viés	11	Especificar os métodos utilizados para avaliar o risco de distorção nos estudos, detalhes da ou das ferramentas utilizadas, quantos revisores avaliaram cada estudo e se trabalharam independentemente, assim como detalhes das ferramentas de automação utilizadas no processo.
Medidas de efeito	12	Especificar para cada resultado a medida de efeito (ex: relação de risco, diferença média) usada na síntese ou apresentação de resultados.
Síntese de métodos	13 a	Descreva os processos utilizados para decidir quais os estudos elegíveis para cada síntese (ex: descrever as características de intervenção do estudo e comparar com os grupos previstos para cada síntese)
	13 b	Descreva todos os métodos necessários para preparar os dados para apresentação ou síntese, como o manuseamento de estatísticas sumárias em falta ou conversões de dados.
	13 c	Descreva quaisquer métodos utilizados para exibir visualmente resultados de estudos e sínteses individuais.
	13 d	Descreva quaisquer métodos usados para sintetizar resultados e fornecer uma razão para a escolha(s). Se tiver sido realizada uma meta-análise, descreva os modelos, métodos para identificar a presença e extensão da heterogeneidade estatística e software utilizado.
	13 e	Descreva quaisquer estudos usados para explorar as possíveis causas da heterogeneidade entre os resultados do estudo.

	13 f	Descreva quaisquer análises de sensibilidade conduzidas para avaliar a robustez dos resultados sintetizados.
Avaliação de enviesamento de reporte	14	Descreva quaisquer métodos usados para avaliar o risco de distorção devido à falta de resultados numa síntese (decorrente de enviesamentos de relatórios)
Avaliação de certezas	15	Descreva quaisquer métodos usados para avaliar a certeza (ou confiança) no corpo de evidência para um resultado
Resultados		
Seleção de estudos	16 a	Descreva os resultados do processo de pesquisa e seleção, do número de registos identificados na pesquisa para o número de estudos incluídos na revisão, idealmente usando um diagrama de fluxo.
	16 b	Cite estudos que possam parecer cumprir os critérios de inclusão, mas que foram excluídos, e explicar por que foram excluídos
Características do estudo	17	Cite cada estudo incluído e apresente as suas características.
Risco de viés dos estudos	18	Apresentar avaliações do risco de viés para cada estudo incluído.
Resultados de estudos individuais	19	Para todos os resultados, presentes, para em cada estudo apresente: a) estatísticas sumarias para cada grupo (se for caso disso); b) uma estimativa de efeito e a sua precisão (ex: confiança/intervalo credível) idealmente usando tabelas estruturadas ou gráficos.
Resultados de sínteses	20 a	Para cada síntese, resumir brevemente as características e o risco de distorção entre os estudos que contribuem.
	20 b	Apresentar resultados de todas as sínteses estatísticas conduzidas. Se a metanálise foi feita apresente para cada estimativa o resumo e a sua precisão.
	20 c	Apresentar os resultados de todas as investigações e de possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados do estudo
	20 d	Apresente os resultados de todas as análises de sensibilidade conduzidas para avaliar a robustez dos resultados sintetizados
Reportagem de enviesamentos	21	Avaliações atuais do risco de distorção devido aos resultados em falta (decorrentes de enviesamentos de reporte) para cada síntese avaliada

Certeza de evidência	22	Apresentar as avaliações de certeza (ou confiança) no corpo de evidências para cada resultado avaliado.
Discussão		
Discussão	23 a	Fornecer uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências.
	23 b	Discutir quaisquer limitações das provas incluídas na revisão
	23 c	Discutir quaisquer limitações dos processos de revisão utilizados.
	23 d	Discutir as implicações dos resultados para a prática, política e investigações futuras.
Outras informações		
Registo e protocolo	24 a	Fornecer informações de registo para a revisão, incluindo nome e número de registo ou declarar que a revisão não foi registada.
	24 b	Indicar onde o protocolo de revisão pode ser acessado ou indicar que o protocolo não foi preparado.
	24 c	Descrever e explicar quaisquer alterações nas informações fornecidas no registo ou no protocolo.
Suporte	25	Descreva fontes de apoio financeiro ou não financeiro para a revisão e o papel dos financiadores ou patrocinadores na revisão.
Interesses concorrentes	26	Declarar quaisquer interesses conflitantes dos autores da revisão
Disponibilidade de dados, códigos e outros materiais	27	Reportar quais itens a seguir estão disponíveis publicamente e onde podem ser encontrados: modelos e formas da recolha de dados; dados extraídos dos estudos incluídos; dados usados para todas as análises; código analítico; quaisquer outros materiais utilizados na revisão

Anexo II: Checklist for Measuring Study Quality (RoB-2)

Tabela 7: Checklist for Measuring Study Quality (RoB-2)

Seleção e tópico	Item	Item da checklist	Local onde item foi reportado
Título	1	Identificar o relatório como uma revisão sistemática	
Abstract			
Abstract	2	Consultar a lista de verificação PRISMA 2020 para verificação de resumos	
Introdução			
Justificativa	3	Descrever a justificativa da revisão no contexto do conhecimento existente	
Objetivos	4	Fornecer uma declaração explícita do(s) objetivo(s) ou questão(ões) abordadas pela revisão	
Métodos			
Critérios de elegibilidade	5	Especificar os critérios de inclusão e exclusão para a revisão e como foram agrupados os estudos para as sínteses.	
Fontes de informação	6	Especificar todas as bases de dados, registos, sites, organizações, listas de referências e outras fontes pesquisadas e consultadas para identificar estudos. Especificar a data em que cada fonte, fonte pesquisada e consultada.	
Estratégia de pesquisa	7	Apresentar as estratégias de pesquisa completas para todas as bases de dados, registos e websites, incluindo quaisquer filtros e limites utilizados.	
Processo de seleção	8	Especificar os métodos utilizados para decidir se um estudo atendeu aos critérios de inclusão da revisão, incluindo quantos revisores rastrearam cada registo e cada relatório, se trabalharam de forma independente e os detalhes das ferramentas de automatização usadas no processo.	
Processo de recolha de dados	9	Especificar os métodos utilizados para recolher dados de relatórios, incluindo quantos revisores recolheram dados de cada relatório, incluindo quantos revisores recolheram dados de cada relatório, se trabalharam de forma independente e detalhes de ferramentas de automação utilizados no processo.	
Dados de itens	10 a	Especificar se todos os resultados compatíveis com	

		cada domínio de resultados em cada estudo foram procurados (para todas as medidas, pontos de tempo, análises), e se não, quais os métodos usados para decidir quais os resultados a recolher.
	10 b	Listar e definir todas as outras variáveis para as quais os dados foram procurados (ex: características participantes e de intervenção, fontes de financiamento) Descrever quaisquer suposições feitas sobre qualquer informação em falta ou pouco clara.
Avaliação do estudo e risco de viés	11	Especificar os métodos utilizados para avaliar o risco de distorção nos estudos, detalhes da ou das ferramentas utilizadas, quantos revisores avaliaram cada estudo e se trabalharam independentemente, assim como detalhes das ferramentas de automação utilizadas no processo.
Medidas de efeito	12	Especificar para cada resultado a medida de efeito (ex: relação de risco, diferença média) usada na síntese ou apresentação de resultados.
Síntese de métodos	13 a	Descreva os processos utilizados para decidir quais os estudos elegíveis para cada síntese (ex: descrever as características de intervenção do estudo e comparar com os grupos previstos para cada síntese)
	13 b	Descreva todos os métodos necessários para preparar os dados para apresentação ou síntese, como o manuseamento de estatísticas sumárias em falta ou conversões de dados.
	13 c	Descreva quaisquer métodos utilizados para exibir visualmente resultados de estudos e sínteses individuais.
	13 d	Descreva quaisquer métodos usados para sintetizar resultados e fornecer uma razão para a escolha(s). Se tiver sido realizada uma meta-análise, descreva os modelos, métodos para identificar a presença e extensão da heterogeneidade estatística e software utilizado.
	13 e	Descreva quaisquer estudos usados para explorar as possíveis causas da heterogeneidade entre os resultados do estudo.
	13 f	Descreva quaisquer análises de sensibilidade conduzidas

		para avaliar a robustez dos resultados sintetizados.
Avaliação de enviesamento de reporte	14	Descreva quaisquer métodos usados para avaliar o risco de distorção devido à falta de resultados numa síntese (decorrente de enviesamentos de relatórios)
Avaliação de certezas	15	Descreva quaisquer métodos usados para avaliar a certeza (ou confiança) no corpo de evidência para um resultado
Resultados		
Seleção de estudos	16 a	Descreva os resultados do processo de pesquisa e seleção, do número de registos identificados na pesquisa para o número de estudos incluídos na revisão, idealmente usando um diagrama de fluxo.
	16 b	Cite estudos que possam parecer cumprir os critérios de inclusão, mas que foram excluídos, e explicar por que foram excluídos
Características do estudo	17	Cite cada estudo incluído e apresente as suas características.
Risco de viés dos estudos	18	Apresentar avaliações do risco de viés para cada estudo incluído.
Resultados de estudos individuais	19	Para todos os resultados, presentes, para em cada estudo apresente: a) estatísticas sumárias para cada grupo (se for caso disso); b) uma estimativa de efeito e a sua precisão (ex: confiança/intervalo credível) idealmente usando tabelas estruturadas ou gráficos.
Resultados de sínteses	20 a	Para cada síntese, resumir brevemente as características e o risco de distorção entre os estudos que contribuem.
	20 b	Apresentar resultados de todas as sínteses estatísticas conduzidas. Se a metanálise foi feita apresente para cada estimativa o resumo e a sua precisão.
	20 c	Apresentar os resultados de todas as investigações e de possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados do estudo
	20 d	Apresente os resultados de todas as análises de sensibilidade conduzidas para avaliar a robustez dos resultados sintetizados
Reportagem de enviesamentos	21	Avaliações atuais do risco de distorção devido aos resultados em falta (decorrentes de enviesamentos de reporte) para cada síntese avaliada
Certeza de evidência	22	Apresentar as avaliações de certeza (ou confiança) no

corpo de evidências para cada resultado avaliado.		
Discussão		
Discussão	23 a	Fornecer uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências.
	23 b	Discutir quaisquer limitações das provas incluídas na revisão
	23 c	Discutir quaisquer limitações dos processos de revisão utilizados.
	23 d	Discutir as implicações dos resultados para a prática, política e investigações futuras.
Outras informações		
Registo e protocolo	24 a	Fornecer informações de registo para a revisão, incluindo nome e número de registo ou declarar que a revisão não foi registada.
	24 b	Indicar onde o protocolo de revisão pode ser acessado ou indicar que o protocolo não foi preparado.
	24 c	Descrever e explicar quaisquer alterações nas informações fornecidas no registo ou no protocolo.
Suporte	25	Descreva fontes de apoio financeiro ou não financeiro para a revisão e o papel dos financiadores ou patrocinadores na revisão.
Interesses concorrentes	26	Declarar quaisquer interesses conflitantes dos autores da revisão
Disponibilidade de dados, códigos e outros materiais	27	Reportar quais itens a seguir estão disponíveis publicamente e onde podem ser encontrados: modelos e formas da recolha de dados; dados extraídos dos estudos incluídos; dados usados para todas as análises; código analítico; quaisquer outros materiais utilizados na revisão

Domínio e sinalização da questão	Baixo risco de viés	Alto risco de viés	Outro
Viés decorrente do processo de randomização			
1.1 A sequência de alocação foi aleatória?	S/PS	N/PN	SI
1.2 A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e atribuídos as intervenções?	S/PS	N/PN	SI
1.3 As diferenças entre a linha de base dos grupos de intervenção sugerem um problema com o processo de randomização?	S/PS	N/PN	SI
Risco de parcialidade (baixo/alto/algumas preocupações)			

Opcional: Qual é a direção prevista do viés decorrente do processo de randomização?			
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas			
2.1 Os participantes estavam cientes da intervenção designada durante o ensaio?	S/PS	N/PN	SI
2.2 Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção designada aos participantes durante o ensaio?	S/PS	N/PN	SI
2.3 Se S, PS ou SI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios da intervenção pretendida que surgiu por causa do contexto do julgamento?	S/PS	N/PN	SI
2.4 Se S, PS ou SI para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	S/PS	N/PN	SI
2.5 Se S, PS para 2.4: Esses desvios da intervenção pretendida foram equilibrados entre grupos?	S/PS	N/PN	SI
2.6 foi usada uma análise apropriada para estimar o efeito da atribuição a intervenção?	S/PS	N/PN	SI
2.7 Se N, PN ou SI para 2.6: Havia potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes no grupo para o qual foram randomizados?	S/PS	N/PN	SI
Julgamento de risco de parcialidade (baixo/alto/algumas preocupações)			
Opcional: Qual é a direção prevista de viés devido a desvios do pretendido das intervenções?			
Viés devido a falta de dados de resultados			
3.1 Os dados para este resultado estavam disponíveis para todos, ou quase todos os participantes randomizados?	S/PS	N/PN	SI
3.2 Se N, PN, SI para 3.1: Há evidência de que o resultado não foi tendencioso por falta de dados de resultados?	S/PS	N/PN	SI
3.3 Se N, PN para 3.2: A falta de resultados poderia depender do seu valor verdadeiro?	S/PS	N/PN	SI
3.4 Se S, PS, SI para 3.3: É provável que a falta de resultados dependesse do seu verdadeiro valor?	S/PS	N/PN	SI
Julgamento de risco de viés (Baixo, alto, algumas preocupações)			
Opcional: Qual a direção prevista do viés devido a falta de dados de resultados?			
Viés na medição de resultados			
4.1 O método de medição de resultados foi inapropriado?	S/PS	N/PN	SI
4.2 A medição ou apuração do resultado pode ter diferido entre grupos de intervenção?	S/PS	N/PN	SI
4.3 Se N, PN, SI para 4.1 e 4.2: Os avaliadores dos resultados estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	S/PS	N/PN	SI
4.4 Se S, PS, SI para 4.3: A avaliação do resultado pode ter sido influenciada por conhecimento da intervenção recebida?	S/PS	N/PN	SI
4.5 Se S, PS ou SI para 4.4 é provável que a avaliação do resultado fosse influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	S/PS	N/PN	SI
Julgamento de risco de viés (Baixo, alto, algumas preocupações)			
Opcional: Qual é a direção prevista de viés na medição de resultado?			
Viés na seleção do resultado reportado			
5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo	S/PS	N/PN	SI

com um plano de análise pré especificado que foi finalizado antes que os dados não cegos do resultado estivessem disponíveis para a análise?			
É provável que o resultado numérico que esta a ser avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados de:			
5.2 Múltiplas medições de resultados elegíveis (ex: escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	S/PS	N/PN	SI
5.3 Múltiplas análises elegíveis dos dados?	S/PS	N/PN	SI
Julgamento de risco de viés (baixo, alto, algumas preocupações)			
Opcional: Qual o viés de direção previsto devido a seleção dos resultados relatados?			
Viés geral			
Julgamento de risco de viés (baixo, alto, algumas preocupações)			
Opcional: Qual a direção geral prevista de viés para este resultado?			
S= sim; PS= provavelmente sim; N= não; PN= provavelmente não; SI= sem informações. * As perguntas de sinalização para viés devido a desvios das intervenções pretendidas estão relacionadas ao efeito da atribuição de intervenção.			

Anexo III: Resumo dos estudos incluídos na RS

Tabela 8: Resumo dos estudos incluídos

Referência	Protocolo de treino	Crítérios de inclusão/exclusão	Musculo analisado	Objetivo	Protocolo da biopsia	Principais resultados	Amostra
Fiorenza et al., (2018) Metabolic stress-dependent regulation of the mitochondrial biogenic molecular response to high-intensity exercise in human skeletal muscle Journal of Physiology	Transversal Aquecimento – 7’ - RS - 18 x 5’’ com 30’’ recuperação passiva; - SE - 6 x 20’’ c/120’’ rec/passiva - CM – 50’’ de exercício contínuo 70% vo2max	- 18 – 40 anos; - Um volume de treino semanal acima de 3 h; - Um consumo máximo de oxigénio (VO ₂ max) acima de 50 mL min ⁻¹ kg ⁻¹ - IMC < 30 kg m ⁻² - Realizar ciclismo nos últimos 6 anos; - Não ser fumador; - Não ter doenças crônicas	Vasto lateral	Examinar o impacto do stress metabólico induzido pelo exercício na regulação das respostas moleculares que promovem a biogénese mitocondrial do músculo esquelético	Biopsia muscular: -Antes do aquecimento -Logo apos o exercício; -3 horas após;	<u>A pgc-1α mRNA:</u> ↑ SE e CM <u>Conteúdo do mRNA PGC-1α muscular foi 3 h após o exercício:</u> ↑ SE e CM induziram uma resposta maior do que RS.	n= 12 homens treinados <u>Idades:</u> 18-40 anos <u>Media de idades:</u> 32 anos
Granata et al., (2016) Training intensity modulates changes in PGC-1α and p53 protein content and mitochondrial respiration, but not markers of mitochondrial content in human skeletal muscle FASEB Journal	Longitudinal (4 semanas 12 sessões Todos os treinos começaram com 8’ de aquecimento - STCT (n= 9): 20 – 36’ a 65% Wpico - SIT (n=9) (sprint interval training): 4-10 x 30s 200% (Wpico) com 4’ de descanso entre series; - HIIT (n=11): 4-7x 4’ a 90% (Wpico) com 2’ de descanso entre repetições a 60w.	-18-35 anos - Sem medicação; - Não fumadores; - Não ter um programa de treino; - Moderadamente treinados. - Não estar regularmente envolvidos com desportos de ciclismo.	Vasto lateral	Comparar o efeito do STCT, HIIT e SIT sobre marcadores de respiração e biogénese mitocondrial no músculo esquelético de jovens moderadamente treinados.	Antes do treino (baseline) e 4 semanas apos nos 3 tipos de treino.	<u>Teor proteico dos fatores de transcrição:</u> ↑ PGC-1α (58%) no grupo SIT; = HIIT ou STCT;	N= 29 Homens <u>Idades compreendidas:</u> 18-35 <u>Media de idades:</u> STCT: 21 anos HIIT: 21 anos SIT: 21 anos
Andrade-Souza et al.,(2020) Exercise twice-a-day potentiates markers of mitochondrial biogenesis in men FASEB Journal	MG-DE - 100’ de cycling HIIE - 10 x 2’, intercalados com 1’ de recuperação passiva Grupos de intervenção: Twice a day: 2 treinos em dias diferentes com um intervalo de 15 horas entre os mesmos Once daily: 2 treinos no mesmo dia com 2 horas de diferença entre os mesmos O grupo de control esteve 2 dias sem treino e ao terceiro dia realizou apenas o HIIE.	Inclusão: - Fisicamente ativos (3x ciclismo por semana) Exclusão: - Histórico ou sinais de doença cardíaca, metabólica ou respiratória; - Utilização de medicamentos prescritos;	Vasto lateral	A principal medida de resultados primários foi o PGC-1α mRNA, enquanto as segundas medidas de resultados foram as medições de proteínas nucleares e citosólicas e outros genes associados à biogénese mitocondrial.	Antes, imediatamente após, e 3 horas após a conclusão das sessões de exercícios	<u>PGC-1α citosólico:</u> = Em todos os grupos <u>PGC-1α nuclear:</u> ↑ twice a day sem diferenças significativas entre grupos <u>Conteúdo de mRNA total da PGC-1α 3 horas apos o exercício intervalado</u> ↑ twice a day <u>Isoforma 4 PGC-1 alfa:</u> ↑ twice a day 3 horas apos o exercício.	N=8 homens <u>Media de idades:</u> 31 anos
Granata et al., (2017) Sprint-interval but not continuous exercise increases PGC-1α protein content and p53 phosphorylation in nuclear fractions of human skeletal muscle Scientific Reports	CE (n=10): 6’ de aquecimento; 2’ de descanso; 24’ de ciclismo contínuo a 90% da Wlt. SIE (n=9): 6’ de aquecimento; 4 x 30’’ de sprints intercalado com 4’ de descanso	- 18–35 anos; - Não fumadores; - Sem medicação; - Moderadamente treinados (menos de 3-4 horas de atividade aeróbia por semana nos últimos 6 meses); - Não praticar atividades de ciclismo;	Vasto Lateral	Comparar os efeitos de um único treino CE e SIE em proteínas reguladoras e fundamentais associadas a biogénese mitocondrial	Antes, imediatamente apos (+0 h) e 3 horas depois do exercício (+3h)	<u>mRNA PGC-1 alfa:</u> = Entre grupos <u>Teor de proteína nuclear PGC-1α:</u> ↑ SIE +0h e + 3 h <u>O teor de proteína PGC-1α:</u> ↑ SIE +0h <u>Teor de proteína citosólica PGC-1 α:</u> ↑ SIE +3h	19 homens <u>Idades compreendidas:</u> 18-35 <u>Media de idades:</u> CE: 21 anos SIE: 21 anos
Irving et al., (2015) Combined training enhances skeletal muscle mitochondrial oxidative capacity independent of age J Clin Endocrinol Metab	Longitudinal (5 dias/semana durante 8 semanas) ET (n=22): - 1 hora a 65% do VO ₂ pico, RT (n=21): 4 x 8 a 10 repetições, abrangendo vários grupos musculares. Controle/CT (n=22): 8 semanas sem exercício e 8 semanas de treino combinado	Crítérios de exclusão: - Diabetes; - Doenças cardiovasculares; - Disfunção da tireoide; - Consumo de álcool e outras substâncias; - Tabagismo; - Uso de B-bloqueadores; - Uso de insulina;	Vasto lateral	O objetivo principal é dete’ ar se 8 semanas de treino combinado (TC) teriam um efeito mais robusto do que o treino de endurance (ET) ou o treino de resistência (RT) sobre a fisiologia mitocondrial em adultos saudáveis (18-30 anos) e adultos mais velhos (65 anos).	As amostras das biópsias musculares do vastos lateral foram obtidas antes e 48 horas após a intervenção.	<u>mRNA e a abundância proteica de PGC1 α:</u> ↑ ET e CT O grupo CT foi onde se verificou uma tendência de aumento maior do PGC-1 alfa em relação aos restantes grupos. <u>Isoforma PGC-1 α 4:</u> ↑ CT	34 jovens (18-30 anos) 31 idosos (+65 anos) sedentários (exercício < 2 dias/semana)

Gidlund et al., (2015)	Transversal Either an exercise group (ExG) (7 homens e 8 mulheres) - 60' de cycling correspondente a 70% VO ₂ pico Non exercising control group (3 homens e 2 mulheres)	Critérios de inclusão (homens) - VO ₂ peak <60 ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹ Critérios de inclusão (mulheres) - VO ₂ pico<50 ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹	Vasto lateral	Investigar o efeito de uma única sessão de exercício nos níveis de PGC-1α e fatores regulatórios importantes para a fase inicial da adaptação muscular esquelética.	As biópsias musculares foram obtidas em descanso antes do exercício após 30', e em 2, 6 e 24 h após o exercício.	PGC-1α total e PGC-1α ex1b mRNA no grupo ExG: ↑ 30', 2 h, 6 h e 24h; PGC-1α ex1a mRNA no grupo ExG: ↑ 30', 2 h, 6 h;	N= 20 10 homens e 10 mulheres Media de idades dos homens: 25 anos Media de idades das mulheres: 24 anos
Taylor et al., (2016)	Exercise duration-matched interval and continuous sprint cycling induce similar increases in AMPK phosphorylation, PGC-1α and VEGF mRNA expression in trained individuals	Transversal Cycling INT- 5' de aquecimento e 4 x 30'' (cadência Isocinética) intercalados com 4' de recuperação ativa CONT - 5' de aquecimento e 2' de ciclismo contínuo	Vasto lateral	Investigar os efeitos do treino intervalado na sinalização e angiogênese mitocondrial das células em indivíduos treinados.	As biópsias musculares foram obtidas antes, imediatamente após e 3 h pós-exercício.	mRNA do PGC-1α em CONT e INT: ↑ 3 h	N=8 homens Media de idade: 30 anos;
Alvehus, Boman, Söderlund, Svensson, & Burén, (2014)	Metabolic adaptations in skeletal muscle, adipose tissue, and whole-body oxidative capacity in response to resistance training	Longitudinal 8 semanas: -10' de ciclismo - 8/15 reps para todos os grandes grupos musculares; - 2/4 series - 60/120'' entre series;	Vasto lateral	Verificar os efeitos do treino de resistência na biogênese mitocondrial e na capacidade oxidativa do músculo.	As biópsias foram obtidas entre as 13:00 e as 14:00 e as 48-56 h após a última sessão de treino.	Não houve alterações significativas na expressão de PGC-1α	N=17 homens Media de idades: 25 anos;
Fyfe, Bishop, Zacharewicz, Russell, & Stepto, (2016)	Concurrent exercise incorporating high-intensity interval or continuous training modulates mTORC1 signaling and microRNA expression in human skeletal muscle	Transversal RE - 5' de aquecimento e 8 x 5 repetições na leg press (unilateral) a 80% de 1 RM com 3' de recuperação para a mesma perna. HIT + RE - 5' de aquecimento 10 x 2' de cycling com 1' de recuperação.	Vasto lateral	Comparar os efeitos de um único treino de incorporando hit ou exercício combinado Ciclismo MICT, na sinalização mTORC1 e expressão de mRNA no músculo esquelético humano, em comparação com RE realizada sozinho.	As biópsias foram obtidas antes do treino RE em todos os grupos, após o treino, após 1 hora e após 3 horas da conclusão dos exercícios	mRNA PGC-1α: = RE; PGC-1α total: ↑ MICT+RE e HIT +RE + 3 h;	n=8 homens Media de idades: 27 anos
Wang et al., (2011)	Resistance exercise enhances the molecular signaling of mitochondrial biogenesis induced by endurance exercise in human skeletal muscle	Transversal 5' de aquecimento E - 5 de aquecimento e 60' de cycling ER (Endurance and resistance) - 60' de cycling + 6 series de prensa pema com cargas correspondentes a 70, 75, 80% de 1 RM.	Vasto lateral	O objetivo do presente estudo foi investigar se o exercício de força pode alterar a resposta de sinalização molecular do exercício de endurance no músculo esquelético	Biopsias musculares no grupo E Antes do exercício, 1 hora após ter terminado o exercício e 3 horas após ter terminado o exercício. Biopsias musculares no grupo ER Antes do exercício, 20' após o treino de força e 2 horas depois da segunda biopsia.	mRNA PGC-1α: ↑ E e ER;	n= 10 7 homens 3 mulheres Media de idades: 26 anos
Nordsborg, Lundby, Leick, & Pilegaard, (2010)	Relative Workload Determines Exercise-Induced Increases in PGC-1α mRNA	Transversal Grupo de treino (8 sujeitos não treinados e 10 treinados) 4 x 4' a 85% do VO ₂ pico intercalado com 3' de descanso	Vasto lateral	O objetivo do estudo foi testar a hipótese de que a intensidade relativa e não a absoluta do exercício intermitente determina a resposta do mRNA dos genes codificando proteínas importantes para a regulação do metabolismo.	As biopsias musculares foram obtidas antes do exercício, imediatamente após e após 1, 3 e 5 horas após a recuperação.	mRNA PGC-1α: ↑ em indivíduos treinados e não treinados	n = 10 (treinados) n= 8 (nao treinados) Media de idades Não Treinados: 24 anos Treinados: 28 anos
Niklas et al., (2010)	Mitochondrial gene expression in elite cyclists: Effects of high-intensity interval exercise	Longitudinal 3 semanas SIE - 7 x 30'' com 4' de Descanso ativo IE - 3 x 20' separados por 4' de recuperação ativa	Vasto lateral	- Estudar os efeitos agudos do exercício em marcadores moleculares para a biogênese mitocondrial em atletas treinados (ciclismo) - Estudar qual o impacto que os dois protocolos de exercício tiveram sobre os marcadores da biogênese mitocondrial.	- 15' antes das sessões de exercício; - 3 horas após a conclusão do exercício.	mRNA PGC-1α: ↑ SIE e IE	10 homens (atletas de elite) Media de idades: 25 anos

(Burgomaster et al., 2008)	Longitudinal 6 semanas	- Não ter fatores de risco cardiovasculares, pulmonares ou metabólicos associados; - Serem considerados seguros para iniciar um programa de atividade física; - Não estavam envolvidos num programa regular de exercícios (isto é, ≤ 2 sessões por semana e ≤ 30' por sessão, pelo menos 1 ano antes para o estudo)	Vasto lateral	Comparar as alterações nos marcadores dos hidratos de carbono do músculo esquelético (CHO), do metabolismo lipídico e do controlo metabólico durante o exercício antes e depois de 6 semanas de SIT ou ET.	A primeira biopsia foi obtida antes do exercício e a segunda biopsia foi obtida logo após o mesmo.	<u>Teor de proteína PGC-1α:</u> ↑ ET e SIT	n=20 (5 homens e 5 mulheres por grupo) <u>Media de idades:</u> Grupo SIT: 24 anos Grupo ET: 23 anos	
Gibala et al., (2009)	Transversal 4 x 30'' com 4' de descanso entre sprints.	Todos os sujeitos estavam envolvidos em exercícios recreativos, como corrida e ciclismo várias vezes por semana, mas não estavam especificamente a treinar para competir nestas atividades.	Vasto lateral	O presente estudo tem como objetivo testar a hipótese de que uma sessão de exercícios intervalados intensos conseguem ativar a sinalização ligada ao recetor ativado por proliferação peroxissoma-coativador-1 α (PGC-1 α).	- Foram obtidas 4 biopsias musculares (2 em cada perna); - A primeira biópsia foi obtida antes do exercício; - Imediatamente após o primeiro e último sprint - 3 h após o final do exercício.	<u>mRNA de PGC-1 α:</u> ↑ +3h <u>Conteúdo de PGC-1 α:</u> Permaneceu inalterado	n= 6 homens <u>Media de idades:</u> 23 anos	
Pilegaard et al., (2003)	Longitudinal 4 semanas	5 dias por semana o exercício leg extension unilateral	- Não envolvidos em qualquer tipo de atividades de endurance;	Vasto lateral	O objetivo do presente estudo é testar em humanos a hipótese de que o exercício prolongado ativo a transcrição e/ou o conteúdo mRNA dos genes NRF e PGC-1α no músculo esquelético, e determinar se tal resposta depende do estado de treino do músculo.	As biopsias foram obtidas das pernas destreinadas e treinadas antes do exercício e depois de 0, 2, 6 e 24 h de recuperação	<u>Níveis totais de PGC-1 α:</u> = perna não treinada; ↑ na perna treinada <u>mRNA de PGC-1 α:</u> ↑ +2h na perna treinada; = +24 h em ambas as pernas;	N= 7 Homens Idades: 19-24 anos
Lundberg, Fernandez-Gonzalo, Gustafsson, & Tesch, (2012)	Transversal Uma perna foi submetida AE+RE e outra perna foi submetida apenas a RE.	AE – 45' de cicloergometro unipodal. Após 40' a carga de trabalho foi aumentada ate atingir a falha (1/5')	RE – 2 x 7 repetições para cada perna com 90'' de descanso entre series.	Vasto lateral	O objetivo do presente estudo foi explorar os efeitos do exercício aeróbio na resposta molecular aguda que supostamente controla as adaptações musculares específicas do exercício para os exercícios de resistência. Ou seja, o estudo pretende avaliar a influencia de uma sessão de exercício aeróbio nas respostas moleculares e subsequentes exercícios de resistência (ER).	As biopsias foram recolhidas Antes do exercício RE (PRÉ), 15' a seguir ao mesmo (POST1) e 3 horas após (POST 2)	<u>Níveis de PGC-1 α:</u> ↑ na perna treinada (POST1)	n= 9 homens <u>Media de idades:</u> 23 anos
Little, Safdar, Bishop, Tarnopolsky, & Gibala, (2011)	Transversal 5' de aquecimento, seguindo-se o protocolo HIIT de 4x 30'' seguidos de 4' de descanso	- Não serem especificamente treinados em nenhum desporto, mas serem habitualmente ativos;	Vasto lateral	Examinar os processos moleculares envolvidos na biogénese mitocondrial no musculo esquelético humano, em resposta a um treino de HIIT	Foram obtidas 4 biopsias: As biopsias foram obtidas antes, apos 2-3, 3 horas e 24 horas apos o exercício.	<u>mRNA PGC-1 α:</u> = +0h; ↑ 3h; = + 24h <u>Conteudo de proteína PGC-1 α:</u> Frações nucleares: = +0h; ↑ 3h; = + 24h <u>Teor de proteína PGC-1α total:</u> = +0h; = 3h; ↑ + 24h	n= 8 homens saudáveis <u>Media de idade:</u> 24 anos	
Coffey et al., (2006)	Transversal Estudo crossover	ST – 8 x 5 repetições máximas de leg extension com 3' de descanso entre series ET – 1 hora de ciclismo	Para integrar no grupo TE, os sujeitos teriam de ser ciclistas que tinham participado em treinos regulares por cerca de 3 anos que não estavam envolvidos em treinos de força durante os últimos 2 anos. Para integrar no grupo ST os indivíduos teriam de ser power lifters e teriam que estar envolvidos em treinos regulares de força a cerca de 9 anos e sem qualquer pratica de treinos endurance nos últimos 2 anos.	Vasto lateral	O objetivo do presente estudo foi quantificar as respostas subcelulares agudas no musculo em exercícios familiares e não familiares dos indivíduos.	As biopsias musculares foram obtidas em descanso antes do exercício e 3 horas apos o mesmo	<u>Níveis de mRNA de PGC-1α após ciclismo:</u> ↑ ST e ET. <u>Níveis de mRNA de PGC-1α após exercício de força:</u> = ST e ET	n= 13 homens (7 ST e 6 TE) treinados <u>Media de idades</u> ET: 28 anos <u>Media de idades</u> ST: 31 anos
Russell et al., (2003)	Longitudinal 6 semanas	3 sessões de treino por semana (2 sessões de treino de corrida intervalado e 1 contínuo)	Intervalado: 5-6 sprints com 1' de recuperação Contínuo: 40' a 60%VO ₂ max	Vasto lateral	O objetivo deste estudo era determinar o efeito de 6 semanas de treino de endurance em todo o músculo e os seus níveis de PGC-1 em indivíduos saudáveis	<u>mRNA PGC-1 α:</u> ↑ Após as sessões de treino; <u>PGC-1α nas fibras tipo I, IIa e IIx:</u> ↑ Após as sessões de treino	n= 7 homens <u>Media de idades:</u> 34 anos	
DIABETES								

Little, Safdar, Cermak, Tamopolsky, & Gibala (2010a)	Acute endurance exercise increases the nuclear abundance of PGC-1 α in trained human skeletal muscle	Transversal: 90' de cycling a 65% do VO ₂ pico	- Ter pelo menos 3 anos de experiência nos seus respectivos desportos; - Participar em pelo menos 5 horas de treino de ciclismo por semana.	Vastos lateral	Examinar o conteúdo de proteína PGC-1 α total, no citosol e no núcleo após o exercício endurance.	As biopsias musculares foram obtidas antes e imediatamente após o exercício.	<u>PGC-1α nuclear:</u> ↑ +0h; <u>PGC-1α citosólico:</u> = +0h; <u>PGC-1α total:</u> = +0h	n= 8 homens Media de idades: 29 anos
American Journal of Physiology								
Little, Safdar, Wilkin, Tamopolsky, & Gibala (2010b)	A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: potential mechanisms	Longitudinal 6 sessões ao longo de 2 semanas. 8-12 x 60'' de sprints	- Ser recreacionalmente ativos (2-3 vezes por semana); - Não estar envolvido em nenhum programa de treino estruturado	Vastos lateral	Determinar o desempenho das adaptações metabólicas e moleculares para um modelo de HIT	As biopsias musculares foram obtidas antes e após o treino	<u>PGC-1α nuclear:</u> ↑ +0h; <u>PGC-1α total:</u> = +0h	n= 7 homens Media de idades: 21 anos
Pugh, Faulkner, Jackson, King, & Nimmo (2015)	Acute molecular responses to concurrent resistance and high-intensity interval exercise in untrained skeletal muscle Acute molecular responses to concurrent resistance and high-intensity interval exercise in untrained skeletal muscle.	Grupos de estudo: RE e RE+HIIT Protocolos de treino: RE (n= 10) – 4 x 8 reps leg extension (70% de 1 RM) HIIT (n=10) (ciclismo) – 10 x 1' (90% FC Max)	- Não fumadores; - Sem lesões associadas; - Sem medicação ou suplementação;	Vastos lateral	As biopsias musculares foram obtidas antes, 2 e 6 horas após o exercício.	Examinar o efeito de uma única sessão de ciclismo intervalado de alta intensidade imediatamente após o exercício de força nos membros inferiores e nas respostas moleculares agudas, em comparação com uma sessão de exercício de força.	<u>mRNA total de PGC-1α RE+HIIT:</u> ↑ +2h; ↑ +6h <u>mRNA PGC-1 α-ex1a:</u> ↑ +2h; ↑ +6h em RE e RE+HIIT	n= 10 homens não treinados Media de idades: 21 anos
Physiological Reports								