



Comentário

Commentary



Adaptações fisiológicas em resposta ao treinamento físico em atletas de alto rendimento em modalidades de *endurance*

Physiological Adaptations in Response to Physical Training in High-Performance Athletes in Endurance Modalities

Marcio Antonio de Barros Sena^{§1} PhD

Recebido em: 14 de março de 2024. Aceito em: 14 de maio de 2024.

Publicado online em: 17 de maio de 2024.

DOI: 10.37310/ref.v92i3.2962

Resumo

Introdução: No âmbito do esporte de alto rendimento, nas mais diversas modalidades, é fundamental a compreensão das adaptações celulares que ocorrem durante a preparação física dos atletas. O fenômeno requer a integração de múltiplos fatores, tais como: fisiológicos, bioquímicos, biomecânicos e psicológicos.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi comentar as adaptações fisiológicas em resposta ao treinamento físico em atletas de alto rendimento em modalidades de *endurance* sob condições ambientais de estresse.

Conclusão: As evidências científicas apontam para a relevância da preparação física em atletas de alto rendimento tendo em vista as adaptações fisiológicas obtidas para que favoreça a atuação do atleta em cenários de estresse, tendo como benefícios a preservação da saúde e a melhora no desempenho físico.

Palavras-chave: exercício de resistência, músculo esquelética, sinalização celular, fisiologia do exercício.

Abstract

Introduction: In the context of high-performance sports, in the most diverse modalities, it is essential to understand the cellular adaptations that occur during the physical preparation of athletes. The phenomenon requires the integration of multiple factors, such as, physiological, biochemical, biomechanical, and psychological.

Objective: The aim of this study was to comment on the physiological adaptations in response to physical training in high-performance athletes in *endurance* modalities under environmental stress conditions.

Conclusion: Scientific evidence points to the relevance of physical preparation in high-performance athletes in view of the physiological adaptations obtained to favor the athlete's performance in stress scenarios, with the benefits of preserving health and improving physical performance.

Pontos-Chave

- A maximização da adaptação celular através do treinamento de resistência em ambientes de estresse relaciona-se ao desempenho e à saúde do atleta.

- Critérios científicos são imprescindíveis na elaboração das diversas metodologias de treinamento físico.

- A integração de uma equipe multidisciplinar é de fundamental importância para a compreensão dos fenômenos que compõem a natureza multifatorial da fisiologia relacionada ao desempenho e norteiam a preparação específica para cada indivíduo.

[§]Autor correspondente: Marcio Antonio de Barros Sena – ORCID 0000-0003-4671-5100 – e-mail: mabsmarcio@gmail.com

Afiliações: ¹Instituto de Pesquisa da Capacitação Física do Exército (IPCFEx), Rio de Janeiro – RJ, Brasil.

Keywords: resistance exercise, physiological adaptation, skeletal muscle, cell signaling, exercise physiology.

Adaptações fisiológicas em resposta ao treinamento físico em atletas de alto rendimento em modalidades de *endurance*

Introdução

O exercício físico promove diversos benefícios à saúde que são decorrentes de respostas às demandas fisiológicas que surgem durante a prática. Dentre elas, estão o aumento da biogênese mitocondrial, adaptações celulares benéficas, bem-estar psicológico, perda de peso, redução de doenças crônicas não transmissíveis, aumento da longevidade e melhora da qualidade de vida(1,2).

No âmbito do esporte de alto rendimento, nas mais diversas modalidades, a compreensão de adaptações celulares requer a integração de múltiplos fatores, tais como: fisiológicos, bioquímicos, biomecânicos e psicológicos(1,3). Essa natureza multifatorial da resposta ao treinamento físico-técnico-tático do atleta de alto rendimento denota a necessidade de uma preparação específica para cada modalidade, a qual deve ser orientada ao objetivo de máximo desempenho; meta a ser alcançada por ocasião da competição. Assim, a fisiologia do exercício aplicada ao esporte de alto rendimento, visa maximizar as adaptações ao treinamento, que significa a obtenção de melhorias nos processos fisiológicos/bioquímicos, levando em consideração o potencial genético de cada indivíduo – a individualidade biológica(4,5).

A prática esportiva surgiu muito antes do método científico experimental ter sido estabelecido(6) e, ainda hoje, existem diversas práticas voltadas para se alcançar êxito no desempenho do atleta, que raramente foram examinadas

pela

Key Points

- Maximizing cellular adaptation through resistance training in stressful environments relates to athlete performance and health.
- Scientific criteria are essential in the elaboration of the various methodologies of physical training.
- The integration of a multidisciplinary team is of fundamental importance for the understanding of the phenomena that make up the multifactorial nature of performance-related physiology and guide the specific preparation for each athlete.

ciência, utilizando-se de um método científico primário, que é a observação empírica(7). Entretanto, houve mudanças na cultura dos profissionais dessa área: técnicos, treinadores, preparadores físicos, médicos, fisioterapeutas, entre outros, as quais contribuíram para o reconhecimento e a aplicação de modernas investigações científicas, quebrando barreiras que têm contribuído para uma maior compreensão sobre métodos de treinamento e aspectos nutricionais para que se alcance a otimização no desempenho de atletas(8).

Sendo assim, o objetivo deste *Comentário* foi analisar as evidências científicas sobre aspectos relacionados às adaptações fisiológicas em resposta ao treinamento físico em atletas de alto rendimento em modalidades de *endurance* sob condições ambientais de estresse.

Desenvolvimento

Os cientistas da área de ciências do esporte vêm desempenhando papel fundamental na busca de se explicar fenômenos biológicos relacionados ao treinamento físico em diversas condições de estresse(2,3,9). No âmbito do esporte de alto rendimento, há dificuldades adicionais, pois, a população alvo é de difícil

acesso. Isto porque esse tipo de atleta, em geral, está envolvido com seu calendário esportivo e seu respectivo desempenho constantemente sob escrutínio. Assim, é necessário um grande esforço, por parte dos atletas e de seus treinadores, que decorrente de uma compreensão da relevância do estudo científico para a descoberta de novos métodos que possam ser aplicados para a obtenção de aumento no desempenho. Algumas investigações, por exemplo, podem envolver coleta de amostras teciduais, o que pode representar risco de decréscimo no desempenho. Apesar dessas barreiras, há evidências consistentes descritas na literatura, que fornecem uma base para a utilização de diversas estratégias/métodos de treinamento físico esportivo que têm por objetivo promover adaptações ao treinamento físico em modalidades de resistência de longa duração (*endurance*)(10).

Treinamento de resistência e adaptações nas fibras musculares

Em estudo de revisão, Wawley *et al.*(3) fizeram considerações, a respeito da maximização da adaptação celular na musculatura esquelética induzida pelo exercício de resistência (*endurance*) sob condições ambientais de estresse. O estudo examinou várias estratégias, com base mecanicista, que têm o potencial de promover a adaptação celular ao treinamento de resistência no músculo esquelético, muito frequentemente utilizadas por atletas. De acordo com os autores, a aplicação de técnicas moleculares à biologia do exercício fundamenta uma nova perspectiva sobre a complexidade e amplitude de redes de sinalização intracelular, envolvidas na resposta ao exercício de resistência. Especificamente, para atletas de *endurance*, o objetivo principal do treinamento é aumentar a capacidade de sustentar a maior velocidade ou potência média a ser realizada em uma determinada distância ou tempo, isto é, velocidade de execução/potência. Tal desempenho depende diretamente da

taxa e da eficiência em que, no músculo esquelético, a energia química pode ser convertida em energia mecânica. Os autores destacaram alguns pontos observados para que um treinamento físico seja eficaz em modalidades de *endurance*. O treinamento deverá induzir diversas adaptações fisiológicas e metabólicas interdependentes, as quais permitam aos atletas(3):

- Manter a maior taxa e a maior capacidade de rendimento energético de ambas as vias: aeróbicas e independentes de O₂.
- Manter um controle metabólico mais rigoroso, isto é, combinar a produção de ATP com a hidrólise de ATP.
- Minimizar os distúrbios na homeostase celular, por meio da diminuição das ameaças originadas pelo aumento da demanda de energia e de O₂ induzida pelo exercício durante o trabalho muscular.
- Melhorar a economia de movimento.
- Aumentam a resistência à fadiga.

Na investigação científica com foco em atividades baseadas em exercícios de resistência, a literatura exhibe dados quanto às características fisiológicas específicas de atletas de alto nível nesse tipo de modalidade, apresentando descrições abrangentes dos métodos de treinamentos e mecanismos biológicos capazes de explicar as práticas atuais realizadas nos treinamentos de atletas(11–13). Os princípios da fisiologia do exercício baseiam-se na premissa fundamental subjacente de que impor uma carga metabólica maior e provocar perturbações à homeostase celular, levam ao aumento das respostas fisiológicas agudas ao exercício e, quando repetidas ao longo de meses e anos, promovem adaptações fisiológicas no organismo em resposta ao treinamento físico (14,15).

Os fatores fisiológicos que interagem para determinar a capacidade de desempenho de atletas que realizam exercícios de resistência, em presença de diversas condições ambientais de estresse, têm por objetivo promover o

aumento na capacidade de sustentar a velocidade ou potência média durante a realização de percurso em determinada distância, que envolve longo período de tempo (velocidade/potência de desempenho) em exercício(16). Tal capacidade depende da taxa e eficiência da conversão da energia química em energia mecânica dentro do músculo esquelético(17). Neste sentido, o treinamento de resistência deve induzir múltiplas adaptações fisiológicas e metabólicas que tenham como resultado o aumento da resistência à fadiga, que norteará como aspecto central um limite superior estabelecido pela captação máxima de oxigênio (O_2) comumente conhecido como VO_2 máximo ($VO_{2máx.}$)(9,18). O treinamento específico pode, portanto, promover aumento em respostas fisiológicas relacionadas ao aumento no desempenho em modalidades de *endurance*(14,17). De acordo com a literatura, atletas masculinos de alto rendimento, apresentaram $VO_{2máx}$ duas a três vezes maiores em comparação com indivíduos não treinados, sem aumentos drásticos na concentração de lactato sanguíneo(16–18).

Aspectos nutricionais e fisiologia do exercício

Um campo de interesse crescente que permite uma relevante compreensão das bases moleculares da adaptação ao treinamento é a nutrição(19,20). Esse ramo da ciência tem contribuído com o entendimento de como a disponibilidade de nutrientes pode modificar a regulação de eventos nos músculos aumentando sua capacidade de trabalho(19–22). Mudanças na ingestão de macronutrientes, particularmente carboidratos, altera a concentração de substratos transmitidos pelo sangue e hormônios que causam perturbações marcantes no perfil de armazenamento do músculo esquelético e de outros tecidos sensíveis à insulina(20,23). Tais mudanças alteram padrões de respostas metabólicas durante o exercício, tendo a capacidade de ativar ou reprimir

seletivamente a expressão de genes e a sinalização intracelular. Newman e Verdin(23) explicam que o metabólito endógeno β -hidroxibutirato (BHB) é o corpo cetônico mais abundante nos mamíferos. Os corpos cetônicos são pequenas moléculas, sintetizadas principalmente no fígado, a partir de gorduras que circulam pela corrente sanguínea durante o jejum, o exercício prolongado e quando os carboidratos são restritos. Os tecidos que precisam de energia absorvem-nos, convertendo-os primeiro em acetil-CoA e depois em ATP. Segundo os autores, evidências recentes têm demonstrado que o BHB não é apenas um portador passivo de energia, mas também apresenta uma variedade de funções de sinalização, tanto na superfície celular, quanto intracelularmente, as quais podem afetar, por exemplo, a expressão gênica, o metabolismo lipídico, a função neuronal e a taxa metabólica.

Durante o treinamento, os macronutrientes estão relacionados com a biogênese mitocondrial(23,24). Hulston *et al.*(24) conduziram estudo experimental com 28 participantes (14 ciclistas bem treinados e 14 controles pareados) no qual se procurou determinar os efeitos do treinamento com baixo glicogênio muscular sobre o desempenho no exercício (de *endurance*), metabolismo de substratos e adaptação muscular esquelética. Os resultados mostraram que o treinamento com baixo glicogênio muscular aumentou a concentração da proteína β -hidroxiacil-CoA-desidrogenase. E concluíram que a condição de baixo glicogênio muscular reduziu a intensidade do treinamento, mas não houve diferença no desempenho comparando com alto glicogênio muscular. No entanto, os autores consideraram que a oxidação de gordura aumentada, após treinamento com baixo glicogênio muscular, pode ter sido devido às adaptações metabólicas aprimoradas no músculo esquelético.

O coativador do receptor γ ativado por proliferadores de peroxissoma (PGC)-1 α é um membro de uma família de coativadores de transcrição que desempenha um papel central na regulação do metabolismo energético celular. É fortemente induzida pela exposição ao frio, ligando este estímulo ambiental à termogênese adaptativa. O PGC-1 α estimula a

biogênese mitocondrial e promove a remodelação do tecido muscular para uma composição tipo fibra metabolicamente mais oxidativa e menos glicolítica por natureza, além de participar da regulação do metabolismo de carboidratos e lipídios. É altamente provável que o PGC-1 α esteja intimamente envolvido em distúrbios como obesidade, diabetes e cardiomiopatia. Em particular, sua função regulatória no metabolismo lipídico o torna um alvo convidativo para a intervenção farmacológica no tratamento da obesidade e diabetes tipo 2.

A biogênese mitocondrial é estimulada pelo aumento da expressão do proliferador de peroxissoma coativador-1 alfa (PGC1-1 α), que é regulada a nível transcricional em resposta a estímulos ambientais ou nutricionais. Em estudo de revisão, Liang e Ward(25) explicam que o coativador do receptor γ é ativado pelo PGC-1 α é um membro de uma família de coativadores de transcrição, que desempenha um papel central na regulação do metabolismo energético celular. Sua expressão é fortemente induzida pela exposição ao frio, ligando este estímulo ambiental à termogênese adaptativa. Além de estimular a biogênese mitocondrial, o PGC-1 α promove a remodelação do tecido muscular para uma composição tipo-fibra metabolicamente mais oxidativa e menos glicolítica, além de participar da regulação do metabolismo de carboidratos e lipídios. Os autores consideraram ainda que é altamente provável que o PGC-1 α esteja intimamente envolvido em agravos à saúde como: obesidade, diabetes e cardiomiopatia. Assim sendo, o PGC1-1 α desempenha um papel central na regulação do metabolismo energético celular e a sua principal função nos tecidos oxidativos, consiste na regulação da função mitocondrial através da expressão de genes relacionados com a biogênese mitocondrial e a fosforilação

oxidativa, favorecendo assim o metabolismo oxidativo(25).

Treinamento em altitudes elevadas

O treinamento em altitudes elevadas sob condições da hipóxia que ocorre nesse tipo de ambiente, promove adaptações celulares em todo o organismo. Tais alterações são complexas, mas essenciais para o bom desempenho em tais condições ambientais(26). O principal mecanismo pelo qual o treinamento em altitude melhora a adaptação parece ser através da aceleração da eritropoiese, que aumenta a massa e a concentração de hemoglobina, resultando no $VO_{2m\acute{a}x}$.(27). Uma desvantagem do treinamento em altitude é a destruição de eritrócitos jovens quando se retornar ao nível do mar. A maioria das células sanguíneas recém-formadas sofrem apoptose dentro de 5 a 7 dias após retornar ao nível do mar e alguns dados sugerem que após 14 dias, a massa de hemoglobina retorna aos valores de treinamento pré-altitude(28).

Os mecanismos precisos causadores da destruição de eritrócitos são desconhecidos, mas é provável que inclua espécies reativas de oxigênio derivadas das mitocôndrias dos reticulócitos e diminuição da atividade antioxidante da enzima catalase eritrocitária produzida após exposição a hipóxia(29). Essas reduções são substancialmente mais rápidas do que o tempo médio de vida dos eritrócitos na corrente sanguínea, que oscila em torno de 90 a 120 dias. Então, os atletas que buscam vantagem competitiva após serem submetidos a treinamentos em altitude devem planejar competir no máximo 7 a 10 dias após o retorno ao nível do mar(30). O treinamento em altitude é amplamente utilizado por atletas que geralmente são campeões nas suas modalidades esportivas, o que torna ainda mais atraente as práticas de exercícios neste ambiente(26).

Treinamento em temperaturas elevadas

Em relação ao exercício realizado em ambiente quente (estresse térmico), os estudos evidenciaram comprometimentos em inúmeras vias de sinalizações metabólicas, celulares e nas propriedades contráteis do músculo esquelético(31). A resposta ao choque térmico envolve a ativação de fatores de transcrição

relacionados com a expressão de proteínas de choque térmico (*heat shock proteins*: HSPs), que pertencem ao arsenal de sinalização e modulação celular da classe molecular das chaperonas¹, desempenhando o papel de controle estrutural proteômico². Essas proteínas atuam na manutenção do equilíbrio celular frente às diversas condições de estresse a que uma célula pode ser exposta. Mantém ainda a harmonia celular, por atuarem no reparo de eventuais danos que possam acometer as estruturas proteicas e, assim, evitar prejuízos ligados à sua função(35). A denominação das HSPs se dá de acordo com os seus respectivos pesos moleculares, tendo como exemplos algumas que se destacam por seus papéis nas adaptações de treinamento e tolerância celular durante o exercício, tais como HSP-27, HSP-60, HSP-72 e HSP-90. Dentre essas, destacam-se as HSP-72 e as HSP-90. As HSP-72 facilitam a biogênese mitocondrial e, portanto, aumentam a capacidade de geração de adenosina trifosfato (ATP), após a adaptação ao calor, e ao aumento da sensibilidade à glicose, que é altamente responsiva ao treinamento de resistência que, potencialmente, reflete uma combinação de hipertermia intramuscular, espécies reativas de oxigênio e estresse metabólico(36) e as HSP-90 são essenciais na síntese endotelial de óxido nítrico, contribuindo com a perfusão durante o estresse térmico em altas temperaturas, pois, contribui para a resposta de perda de calor da vasodilatação cutânea via ativação da óxido nítrico sintase (NOS) durante o exercício no calor(37).

Torna-se digno de destaque, o estudo realizado por Souza-Silva *et al.*(38), que observaram, em indivíduos fisicamente ativos, submetidos a um protocolo de

quatro semanas de treinamento físico de alta intensidade, com variação de temperatura (calor), danos na concentração de proteína carbonilada (marcador de danos oxidativos em proteínas) em temperatura ambiente, e não no calor. Entretanto, o malondialdeído (marcador de danos oxidativos na membrana celular) aumentou apenas no calor. Os autores concluíram que os achados sugerem proteção sinérgica exercida pelas HSPs, as quais se elevam em situações de estresse térmico em ambientes quentes, desempenhando um papel semelhante ao de chaperoninas, promovendo a renaturação de proteínas desnaturadas..

Conclusão

Neste trabalho examinaram-se as evidências científicas sobre aspectos relacionados as adaptações fisiológicas em resposta ao treinamento físico em atletas de alto rendimento em modalidades de *endurance* sob condições ambientais de estresse. Especialistas da área esportiva estão empenhados em elaborar estratégias e métodos seguros de treinamento físico que melhorem o desempenho físico dos atletas e preserve sua saúde. Nesse sentido, a abordagem de critérios científicos aplicada aos treinamentos de *endurance* permite a obtenção de um bom desempenho físico e a otimização de resultados com melhores índices nas competições esportivas

Nesse contexto, a integração de uma equipe multidisciplinar na construção de conhecimentos sobre a biologia do esporte é de fundamental importância para a compreensão de processos fisiológicos, bioquímicos e genéticos, que compõem a natureza multifatorial da resposta fisiológica relacionada ao desempenho e norteiam a preparação específica para cada indivíduo.

Declaração de conflito de interesses

Não há nenhum conflito de interesses em relação ao presente estudo.

Nota do Editor

¹*Chaperonas*: São proteínas que auxiliam no dobramento ou desdobramento conformacional de grandes proteínas ou complexos de proteínas macromoleculares. Atuam promovendo o enovelamento, bloqueando a agregação, desagregando proteínas e facilitando a degradação proteica(32).

²*Perfil proteômico*: O perfil proteômico é caracterização do número máximo possível de proteínas de um organismo completo, fluidos corporais, ou extratos(33,34).

Declaração de financiamento

Estudo conduzido sem financiamento.

Referências

- Spaulding HR, Yan Z. AMPK and the Adaptation to Exercise Hannah. *Annual Review of Physiology*. 2022;10(84): 209–227. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-060721-095517>.
- Batrakoulis A, Loules G, Georgakouli K, Tsimeas P, Draganidis D, Chatzinikolaou A, et al. High-intensity interval neuromuscular training promotes exercise behavioral regulation, adherence and weight loss in inactive obese women. *European Journal of Sport Science*. 2020;20(6): 783–792. <https://doi.org/10.1080/17461391.2019.1663270>.
- Wawley JA, Lundby C, Cotter JD, Burke LM. Maximizing Cellular Adaptation to Endurance Exercise in Skeletal Muscle.pdf. *Cell Metabolism*. 2018;27: 962–976. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.04.014>.
- Ericsson KA, Nandagopal K, Roring RW. Toward a science of exceptional achievement: attaining superior performance through deliberate practice. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1172: 199–217. <https://doi.org/10.1196/annals.1393.001>.
- Tucker R, Collins M. Taker what makes champions. *British Journal of Sports Medicine*. 2012;46: 555–561. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2011-090548>.
- Massengale JD, Swanson RA, [eds.]. *The History of Exercise and Sport Science. 1st edition. Champaign, Ill.: Human Kinetics; 1996*.
- Liu Y, Liu SX, Sum RKW, Duncan MJ, Gu YD, Li MH. Associations between levels of physical literacy and adherence to the 24-h movement guidelines among university students: A cross-sectional study. *Journal of Exercise Science and Fitness*. 2024;22(3): 221–226. <https://doi.org/10.1016/j.jesf.2024.03.006>.
- Donahue MZ. *Runner comes excruciatingly close to breaking two-hour marathon banner*. National Geographic. <https://news.nationalgeographic.com/2017/05/extreme-running-marathon-nike-science/>.
- MacInnis MJ, Gibala MJ. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *Journal of Physiology*. 2017;595(9): 2915–2930. <https://doi.org/10.1113/JP273196>.
- Gibala MJ, Hawley JA. Sprinting Toward Fitness. *Cell Metab*. 2017;25: 988–990. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.030>.
- Camera DM, Smiles WJ, Hawley JA. Exercise-induced skeletal muscle signaling pathways and human athletic performance. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016;98: 131–143. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.007>.
- Lundby C, Robach P. Performance Enhancement What Are the Physiological Limits. *Physiology (Bethesda)*. 2015;30: 282–292. <https://doi.org/10.1152/physiol.00052.2014> Performance.
- Hawley JA, Stepto NK. Adaptations to Training in Endurance Cyclists. *Sports Medicine*. 2001;31: 511–520. <https://doi.org/10.2165/00007256-200131070-00006>.
- Egan B, Sharples AP. Molecular responses to acute exercise and their relevance for adaptations in skeletal muscle to exercise training. *Physiological Reviews*. 2023;103(3): 2057–2170. <https://doi.org/10.1152/physrev.00054.2021>.
- O'Donoghue G, Blake C, Cunningham C, Lennon O, Perrotta C. What exercise prescription is optimal to improve body composition and cardiorespiratory fitness in adults living with obesity? A network meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2021;22(2): 1–19. <https://doi.org/10.1111/obr.13137>.
- Joyner MJ, Coyle EF. Endurance exercise performance: The physiology of champions. *Journal of Physiology*. 2008;586(1): 35–44. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.143834>.
- Hawley JA. Adaptations of skeletal muscle to prolonged, intense endurance training. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2002;29: 218–222. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2002.03623.x>.

18. Burtscher M, Nachbauer W, Wilber R. The upper limit of aerobic power in humans. *European Journal of Applied Physiology*. 2011;111: 2625–2628. <https://doi.org/10.1007/s00421-011-1885-4>.
19. Hawley JA. Nutritional Strategies to modulate the adaptive response to endurance training. *Nestlé Nutrition Institute Workshop Series*. 2013;75: 1–14. <https://doi.org/10.1159/000345813>.
20. Rothschild JA, Kilding AE, Plews DJ. What should i eat before exercise? Pre-exercise nutrition and the response to endurance exercise: Current prospective and future directions. *Nutrients*. 2020;12(11): 1–23. <https://doi.org/10.3390/nu12113473>.
21. Hawley JA, Burke LM, Phillips SM, Spriet LL. Nutritional modulation of training-induced skeletal muscle adaptations. *Journal of Applied Physiology*. 2011;110: 834–845. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00949.2010>.
22. Hawley JA, Morton JP. Ramping up the signal: promoting endurance training adaptation in skeletal muscle by nutritional manipulation. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2014;41: 608–613. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12246>.
23. Newman JC, Verdin E. β -Hydroxybutyrate_A Signaling Metabolite. *Annual Review of Nutrition*. 2017;37: 51–76. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064916>.
24. Hulston CJ, Venables MC, Mann CH, Martin C, Philp A, Baar K. Training with low muscle glycogen enhances fat metabolism in well-trained cyclists. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2010;42: 2046–2055. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181dd5070>.
25. Liang H, Ward WF. PGC-1 α : A key regulator of energy metabolism. *American Journal of Physiology - Advances in Physiology Education*. 2006;30(4): 145–151. <https://doi.org/10.1152/advan.00052.2006>.
26. Solli GS, Tønnessen E, Sandbakk Ø. The Training Characteristics of the World's Most Successful Female Cross-Country Skier. *Frontiers in Physiology*. 2017;8: 1069. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01069>.
27. Montero D, Cathomen A, Jacobs RA, Flück D, de Leur J, Keiser S, et al. Haematological rather than skeletal muscle adaptations contribute to the increase in peak oxygen uptake induced by moderate endurance training. *Journal of Physiology*. 2015;593(20): 4677–4688. <https://doi.org/10.1113/JP270250>.
28. Siebenmann C, Cathomen A, Hug M, Keiser S, Lundby AK, Hilty MP, et al. Hemoglobin mass and intravascular volume kinetics during and after exposure to 3,454-m altitude. *Journal of Applied Physiology*. 2015;119(10): 1194–1201. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01121.2014>.
29. Song J, Sundar K, Gangaraju R, Prchal JT. Regulation of erythropoiesis after normoxic return from chronic sustained and intermittent hypoxia. *Journal of Applied Physiology*. 2017;123(6): 1671–1675. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00119.2017>.
30. Prommer N, Thoma S, Quecke L, Gutekunst T, Völzke C, Wachsmuth N, et al. Total hemoglobin mass and blood volume of Elite Kenyan runners. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2010;42(4): 791–797. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181badd67>.
31. Minson CT, Cotter JD. CrossTalk proposal: Heat acclimatization does improve performance in a cool condition. *Journal of Physiology*. 2016;594(2): 241–243. <https://doi.org/10.1113/JP270879>.
32. Breydo L, Redington JM, Uversky VN. Chapter Four - Effects of Intrinsic and Extrinsic Factors on Aggregation of Physiologically Important Intrinsically Disordered Proteins. In: Sandal M (ed.) *International Review of Cell and Molecular Biology*. Academic Press; 2017. p. 145–185. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2016.08.011>. [Accessed 14th May 2024].
33. Barbosa EB, Vidotto A, Polachini GM, Henrique T, Marqui ABT de, Tajara EH. Proteômica: metodologias e aplicações no estudo de doenças humanas. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2012;58: 366–

375. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302012000300019>.
34. Valledor L, Jorrín J. Back to the basics: Maximizing the information obtained by quantitative two dimensional gel electrophoresis analyses by an appropriate experimental design and statistical analyses. *Journal of Proteomics*. 2011;74(1): 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2010.07.007>.
35. Yun CW, Kim HJ, Lim JH, Lee SH. Heat Shock Proteins : Agents of Cancer Development and Therapeutic Targets in Anti-Cancer Therapy. *Cells*. 2020;594(2): 1–30. <https://doi.org/10.3390/cells9010060>.
36. Liu Y, Mayr S, Opitz-Gress A, Zeller C, Lormes W, Baur S, *et al*. Human skeletal muscle HSP70 response to training in highly trained rowers. *Journal of Applied Physiology*. 1999;86(1): 101–104. <https://doi.org/10.1152/jappl.1999.86.1.101>.
37. Fujii N, Zhang SY, McNeely BD, Nishiyasu T, Kenny GP. Heat shock protein 90 contributes to cutaneous vasodilation through activating nitric oxide synthase in young male adults exercising in the heat. *Journal of Applied Physiology*. 2017;123(4): 844–850. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00446.2017>.
38. Souza-Silva AA, Moreira E, Melo-Marins D de, Schöler CM, Jr PIH de B, Laitano O. High intensity interval training in the heat enhances exercise-induced lipid peroxidation but prevents protein oxidation in physically active men. *Temperature (Austin)*. 2016;3(1): 167–175. <https://doi.org/10.1080/23328940.2015.1132101>.]