

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

ARTIGO DE REVISÃO

**Influência das células satélite na formação e
transição das fibras musculares esqueléticas**

Maria João Lages Fonseca ^[1]

[1] Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra, PORTUGAL

E-mail do autor: mjfonseca14@gmail.com

Índice

1. Resumo.....	3
2. Abstract	5
3. Lista de abreviaturas	7
4. Introdução	9
5. Metodologia	10
6. Revisão	
6.1 Células satélite	12
6.2 Tipos de fibras musculares	24
6.3 Transição entre tipos de fibras musculares	29
6.4 Mecanismos envolvidos na transição de fibras musculares	33
7. Discussão e conclusão	34
8. Agradecimentos	36
9. Referências	37

Índice de tabelas e figuras

Figura 1. Principais marcadores das células satélite	15
Figura 2. Quiescência e activação das CS	18
Tabela 1. Classificação das fibras musculares esqueléticas	27

1. Resumo

As células satélite são células com capacidade de regenerar o tecido muscular esquelético. São activadas por um estímulo, nomeadamente uma lesão por doença ou por treino. Elas são capazes não só de manter o seu pool, como de fazer com que as células musculares recuperem de modo a que a massa muscular não seja perdida.

O tecido muscular esquelético é composto fibras do tipo I e II, sendo que cada tipo é mais especializado num certo trabalho (rápido, anaeróbio; lento, aeróbio). Para além das fibras serem regeneradas com a ajuda das células satélite, que, por sua vez, aumentam em quantidade com o exercício, elas poderão converter-se para um tipo diferente de fibra consoante o tipo de treino.

Este trabalho tem como objectivo rever os mecanismos biológicos das células satélite, a composição e estrutura do músculo estriado esquelético e a conversão entre fibras musculares, bem como quais os diferentes estímulos para essa conversão.

Foram seleccionadas publicações escritas na língua inglesa ou portuguesa, identificadas na Pubmed e no Google Académico. Foram incluídos artigos científicos e artigos de revisão.

Concluiu-se que, com o treino aeróbio, há conversão de fibras musculares do tipo II para o tipo I, enquanto que, com o treino anaeróbio, há conversão de fibras musculares do tipo I para o tipo II. Apesar de os mecanismos moleculares da acção das células satélite estar muito bem descrito, não se sabe bem qual o papel das mesmas nesta transição de fibras. Além disso, levantou-se a hipótese de as fibras não se converterem, mas sim de, com a lesão e inflamação provocada pelo treino, elas

morrerem e, graças às células satélite, serem geradas fibras novas, mas de outro tipo, mais adequadas ao tipo de exercício que elas são mais frequentemente sujeitas.

Palavras-chave: Células satélite; Regeneração muscular; Fibras musculares; Treino; Conversão muscular; Músculo esquelético.

2. Abstract

Satellite cells are cells capable of regenerating the skeletal muscle. They are activated by specific signals, like an injury because of disease or exercise. These cells can maintain their own pool, and also regenerate de muscular cells so that there won't exist any loss of muscular mass.

Skeletal muscle has fibers from type I and type II, and they are specialized in a certain kind of training (fast, anaerobic; slow, aerobic). Those fibers are regenerated by the satellite cells, and these last ones increase their number with training. Also, the muscular fibers can transform themselves from one type to another one.

This work will review the biological mechanism of the satellite cells, the composition and structure of the skeletal muscle, the transformation between muscular fibers and all the stimulus to that transformation as well.

Several publications written in english and portuguese were used to do this work, searched on Pubmed and Google Scholar. It was used scientific articles and review articles.

It was concluded that, with the aerobic exercise, there is a transformation of fibers from type II to type I, and with the anaerobic exercise, there is a transformation of fibers from type I to type II. Despite of satellite cells molecular mechanisms being very well known, we don't know their exact job in the process of fibers transformation. Also, there is an hipotesis suggesting that muscular fibers don't transform, but, with all the injury, they die and, thanks to satellite cells, new fibers are generated, but from a different type, more specific to the type of exercise they are mostly used for.

Keywords: Satellite cells; Muscular regeneration; Muscle fibers; Training; Transformation of muscular fibers; Skeletal muscle.

3. Lista de abreviaturas

ADP – Adenosina difosfato

ATP – Adenosina trifosfato

CD – Cluster differentiation

CLFS – Chronic low-frequency stimulation

CS - Células satélite

CXCR – Chemokine receptor

ERK – Extracellular signal–regulated kinases

FG - Fast glycolytic

FGF – Fibroblast growth factor

FOG –Fast-oxidative oxidative

Foxo – Forkhead box

HGF – Hepatocyte growth factor

IGF – Insulin growth factor

IL - Interleucina

MAPK – Mitogen-activated protein kinase

MGF – Mechano growth factor

MHC – Miosin heavy chain

MLC – Miosin light chain

Myf - Myogenic factor

NO – Óxido nítrico

p38 - p38 mitogen-activated protein kinases

Pax3 - Paired box factor 3

Pax7 – Paired box factor 7

P_i – Fosfato inorgânico

SDH – Succinato desidrogenase

SO - Slow oxidative

TNF - Tumor necrosis factor

VCAM - Vascular cell adhesion protein

4. Introdução

Numa altura em que o exercício físico atinge o auge da sua popularidade, torna-se pertinente estudar os mecanismos de regeneração muscular após o exercício físico, de modo a compreender melhor quais os seus mecanismos e o que pode ou não contribuir para uma regeneração mais eficaz.

O músculo estriado esquelético é responsável pelo movimento do corpo humano, sendo constituído por fibras musculares que podem ser sujeitas a diversas classificações. A mais comumente referida é a divisão em fibras do tipo I e do tipo II. (1,2)

É sabido que para cada fibra muscular existe um pool de células satélite entre a lâmina basal e a membrana sarcoplasmática, que, após algum estímulo, como lesão ou treino, é activado e inicia um processo de regeneração muscular. São células capazes de se multiplicar, diferenciar e fundir para atingirem o seu objectivo de regenerar a fibra muscular. (3–9)

Com o treino regular, há um aumento do número de células satélite (CS) bem como do número de fibras musculares. Há ainda a conversão entre os diversos tipos de fibras. (5,10–14)

Neste trabalho, serão revistos os mecanismos biológicos das células satélite, a composição e estrutura do músculo estriado esquelético e a conversão entre fibras musculares, bem como os diferentes estímulos para essa conversão. O principal objectivo é concluir se o tipo de treino induz a formação de determinado tipo de fibras a partir das células satélite.

Este trabalho está redigido de acordo com o antigo acordo ortográfico.

5. Metodologia

A revisão bibliográfica do presente artigo de revisão iniciou-se com a pesquisa através da plataforma PubMed a 5 de Setembro de 2016, utilizando os termos MeSH ‘Satellite cells’, ‘Skeletal muscle’ e ‘Exercise’, com a fórmula ‘Satellite cells’ AND ‘Skeletal muscle’ AND ‘Exercise’, aplicando adicionalmente os filtros de tipo de artigo (tipo de artigo (revisões), data de publicação (últimos 10 anos), e idioma (língua inglesa)). Desta forma foram obtidos 64 resultados.

Destes, foram seleccionados 4 artigos de revisão através do seu título e resumo. O critério utilizado na selecção foi o de incluir apenas os artigos que falavam especificamente no modo de acção das células satélite na regeneração muscular após lesão, seja ela por alguma doença ou pelo treino, de um modo geral. Foram excluídos os artigos que falavam das células satélite referindo-se a experiências mais específicas, como por exemplo na sarcopenia, em ratos sujeitos a uma certa droga, em jogadores de futebol.

Posteriormente, recorreu-se a artigos anteriores a este período temporal, para complementar a informação recolhida nos artigos mais recentes.

Depois, realizou-se uma pesquisa utilizando os termos MeSH ‘Skeletal Muscle Fibers’ e ‘Transition’, com a fórmula ‘Skeletal Muscle Fibers’ AND ‘Transition’, aplicando depois os filtros do tipo de artigo (tipo de artigo (revisões) e idioma (língua inglesa)). Não foi seleccionado um espaço temporal, uma vez que há pouca bibliografia disponível. Foram obtidos, também, 64 resultados.

Destes, foram seleccionados 5 artigos de revisão através do seu título e resumo. O critério utilizado na selecção foi o de incluir os artigos que falavam especificamente na

transição entre fibras musculares, de um modo geral. Foram excluídos aqueles que falavam de experiências ou estudos mais específicos, como o piruvato, lactato ou de alguma outra molécula.

Além disso, consultaram-se várias referências dos artigos seleccionados para o aprofundamento dos tópicos abordados através do Google Académico.

Pesquisou-se também no Google Académico utilizando os termos ‘Human skeletal muscle classification’ e ‘Classificação do músculo esquelético humano’. Seleccionaram-se os resultados pela simplicidade do título, coincidindo quase na perfeição com os termos utilizados na pesquisa.

Utilizou-se, ainda, como referência um trabalho final para atribuição do grau de Mestre em Medicina Desportiva pela Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, uma vez que o seu tema incide sobre as células satélite. Consultaram-se, também, várias das referências deste trabalho.

Consultou-se, ainda, um manual de excelência em Fisiologia do Desporto e de Fisiologia Humana para esclarecer algumas dúvidas.

6. Revisão

6.1 Células satélite

As CS são as principais células musculares indiferenciadas (5) com grande capacidade de formar ou regenerar o músculo. (3,4) Foram descobertas por Alexandre Mauro em 1961 ao estudar os músculos de sapos. (15) Localizam-se entre a lâmina basal e a membrana sarcoplasmática das células musculares adultas. (3–5,16,17) Estas células apresentam-se num estado de quiescência (G_0), (3,18) sendo activadas após um estímulo, nomeadamente uma lesão ou o exercício físico.

Após a sua activação, estas células sofrem divisão mitótica, podendo seguir dois caminhos distintos: por um lado podem auto-regenerar-se de modo a manter o seu pool; por outro lado, podem levar à renovação muscular. (3,5)

As CS quiescentes residem nos músculos num chamado nicho de células indiferenciadas. (9,19) O nicho corresponde a um compartimento localizado no músculo, com um meio ambiente específico, que suporta a auto-renovação das células indiferenciadas e que previne a sua diferenciação. (5,9,19)

6.1.1 Origem das células satélite

Até há alguns anos, a origem das CS não estava bem descrita. Por um lado, alguns autores sugeriam que as CS provinham de células pluripotenciais da mesoderme, bem como as fibras esqueléticas maduras; Por outro lado, outros autores sugeriam que as CS são derivadas das populações de mioblastos que não se diferenciaram em miócitos na altura do desenvolvimento pré-natal. (20) Alguns anos mais tarde, e após muita investigação, concluiu-se que as CS têm a mesma origem embrionária que o músculo onde elas residem. (3,9,21)

Aquando do desenvolvimento embrionário, formam-se estruturas mesodérmicas de ambos os lados do tubo neural, chamadas sómitos. (3,17,22) Estes vão originar, ventralmente, o esqueleto axial, e, dorsalmente, o dermomiótomo, que irá evoluir para os músculos esqueléticos do tronco, cauda e membros, (5) e respectivas CS. (3,9)

Além disso, sabe-se também que as CS podem originar outras linhagens mesodérmicas, nomeadamente o osso ou a gordura castanha. (3,5)

Por tudo isto, pode-se afirmar que as CS são células indiferenciadas somáticas verdadeiras, uma vez que têm capacidade de auto-renovação e de gerar descendência de vários tipos celulares. (5)

No desenvolvimento embrionário, as fibras musculares vão sendo formadas de raíz e serão, depois, utilizadas como molde para que se adicionem outras fibras previamente formadas. (3,5) No final da embriogénese, essas fibras musculares, chamadas de fibras progenitoras, sofrem uma proliferação extensa e diminuem posteriormente à medida que há um pico de síntese de proteínas miofibrilares e os núcleos chegam a um estadio estacionário. Logo que o músculo atinja o seu estado máximo de maturação, as células progenitoras vão estacionar num estadio quiescente, originando-se assim as CS. (5)

As CS são mais activas e mais proliferativas durante o período neonatal para promover um pico de ganho de massa muscular, (9) ao contrário da idade adulta em que, como já foi referido antes, encontram-se num estado quiescente.

6.1.2 Marcadores das células satélite

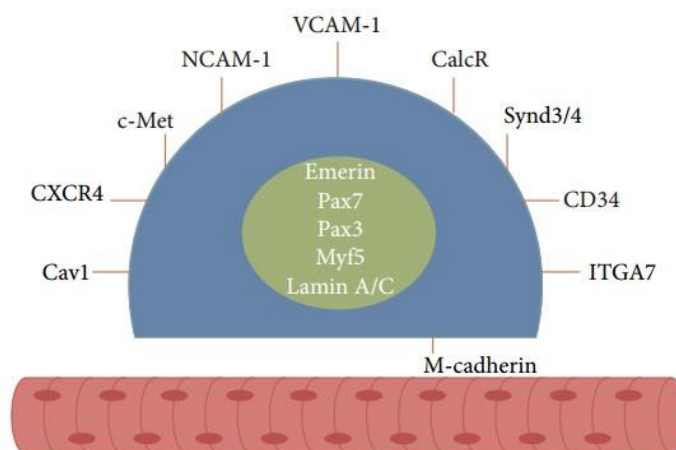
As CS podem ser facilmente identificadas através de marcadores moleculares, nomeadamente o *paired box factor 7* (Pax7), que é comum a todas elas. (4,17,18,23,24) Este marcador está fortemente relacionado com a quiescência das células e previne a

diferenciação celular precoce, (4,17,21,23) estando localizado no núcleo da CS. (5) Além deste, é importante referir a existência do *paired box factor 3* (Pax3), (3,4,17,23) também localizado no núcleo celular, à semelhança do Pax7, (5,18) sendo importante na regulação da proliferação das CS em conjunto com ele. (4,24) Está ainda envolvido na transcrição de um outro marcador, o receptor da tirosina kinase c-Met. (3) Alguns estudos indicam que o Pax3 por si só tem a capacidade de praticar uma acção semelhante à da Pax7, porém outros estudos contradizem, dizendo que o primeiro não substitui ou compensa o segundo. (3,4) Além disso, o Pax3 interfere na especificação das células do dermatomiótomo aquando do desenvolvimento embrionário para a linhagem miogénica. (22,23) De um modo geral, os genes Pax controlam a activação do programa miogénico na embriogénese. (22)

O Pax7 e o Pax3 controlam a expressão de dois outros factores, (9) o factor de regulação miogénica *myogenic factor 5* (Myf5), (3,17) que está relacionado com a miogénese embrionária e promove a diferenciação das CS, (4,18,23,24) e o *myogenic factor D* (MyoD), (3,9) que permite que as CS iniciem a sua diferenciação miogénica. (18,23,24) Estes últimos não são expressos em CS quiescentes. (5,18,24) Os marcadores da superfície das CS mais relevantes são a proteína *neural cell adhesion molecule 1* (NCAM); (3,5,18) a M-caderina, que é coexpressa com a c-Met, (3,5,18) sendo que a primeira promove a proliferação das CS e está envolvida na fusão mioblástica para formar miofibras, não sendo, contudo, essencial. A segunda está envolvida na regeneração muscular, participando na migração e fusão dos mioblastos; (4) a proteína *cluster differentiation 34* (CD34), que é expressa nas CS quiescentes; (3,5,18) o receptor $\alpha 7$ -integrina, que corresponde a um receptor nas CS envolvido na formação das junções celulares neuromusculares e miotendinosas; (4,5) o receptor *chemokine*

receptor 4 (CXCR4), que, aquando da sua activação, induz quimiotáxis, influxo de cálcio; e a proteína *vascular cell adhesion protein 1* (VCAM-1). (4,5,18)

Figura 1. Principais marcadores das células satélite



Adaptado de Almeida CF et. al (2016) (3)

6.1.3 Heterogeneidade da população de células satélite

Apesar de estar devidamente descrito quais os marcadores das CS, é de salientar que estamos perante uma população heterogénea, sendo que cada uma delas, aquando da sua origem, fica mais propensa à renovação muscular ou à sua auto-renovação e, conseqüentemente, manutenção do seu pool. (3) Dentro do próprio músculo existe heterogeneidade de CS quanto às suas capacidades proliferativas, de diferenciação e, como já dito, de auto-renovação. (22)

Começemos por referir a combinação entre os marcadores Pax7 e Myf5. Anteriormente foi referido que a Pax7 é o marcador comum de todas as CS, como tal é correcto afirmar que todas as CS são Pax7+. Quanto ao Myf5, está ausente em apenas 10% das CS. Sendo assim, é possível afirmar que as CS Pax7+/Myf5- são mais propensas para a manutenção do pool, (3,18) enquanto que as CS Pax7+/Myf5+ são mais propensas à diferenciação e renovação muscular. (3,17,21) As células Myf5+

recebem o ligando do Notch, Delta1, tornando-se propensas à renovação muscular, enquanto que as células Myf5- são mais propensas à manutenção do pool. (3,24)

Foi também descrito em diversos estudos que, apesar de todas as CS serem Pax7+, algumas células expressam mais Pax7 que outras. Assim, conclui-se que aquelas que tem uma baixa expressão de Pax7 são mais propensas à diferenciação e renovação muscular, enquanto que as que têm uma alta expressão deste marcador são mais propensas à manutenção do pool. (3,18)

Quanto à combinação entre os marcadores Pax7 e MyoD, CS Pax7+/MyoD- são mais propensas a seguir o caminho da auto-renovação, enquanto que células Pax7+/MyoD+ são para regeneração muscular. (3,24)

O mesmo se observa para o factor Myog: células Pax7+/Myog- contribuirão para a manutenção do pool, enquanto que células Pax7+/Myog+ contribuirão para a regeneração muscular. Estas últimas contam com a presença do antagonista do Notch, Numb. (3,24)

Falemos da histona 2B. Concluiu-se que há células que retêm ou perdem este marcador: As que retêm são mais propensas à manutenção do pool, enquanto que as que perdem são mais propensas à renovação muscular. (3)

Observaram-se ainda diferenças na taxa de proliferação das CS, podendo esta ser classificada como células de divisão lenta ou rápida: as primeiras têm maior capacidade de auto-renovação, enquanto que as segundas têm maior capacidade de diferenciação muscular. (3)

Toda esta heterogeneidade é fortemente relacionada com a localização de cada CS, podendo, assim, concluir-se que esta é influenciada pela origem embriogénica do músculo e, conseqüentemente, das suas CS. É importante referir, também, que as CS podem diferenciar-se em fibras rápidas se estão localizadas num músculo rápido, ou em

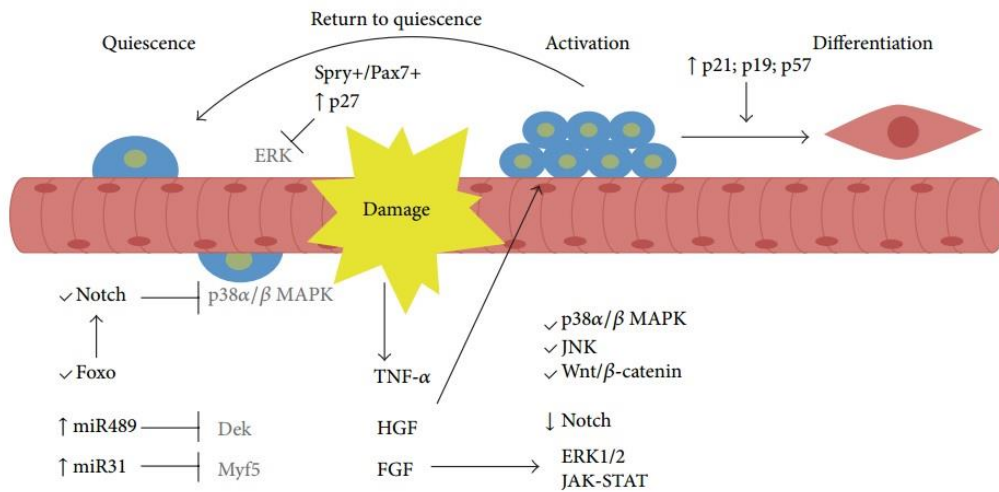
fibras lentas se estão localizadas num músculo lento. Assim, podemos afirmar que o fenótipo das fibras que provêm das CS está relacionado com o seu ambiente envolvente.

(3)

6.1.4 A quiescência e a activação das células satélite

Após lesão e conseqüente ruptura do sarcolema, a libertação de factores e citocinas induzem, por quimiotaxia, a migração das CS para a região lesionada. Aí, elas podem unir-se às fibras musculares ainda viáveis ou diferenciar-se em células precursoras miogénicas, ou seja, em mioblastos. A primeira situação permite um aumento da síntese proteica, aumentando as probabilidades de recuperação da célula muscular. (20) Na segunda situação, elas são activadas e sofrem divisão mitótica de modo a originar células-filha propensas para a renovação muscular e outras mais propensas à auto-renovação, que retornam ao estado de quiescência. As primeiras formam mioblastos que se diferenciam e fundem-se para formar miotúbulos. Estes, por sua vez, fundem-se uns aos outros ou a uma fibra muscular previamente existente de modo a criar novas fibras musculares ou reparar uma fibra lesionada, respectivamente. Por fim, as miofibras crescem, maturam e originam músculo. (3) O processo molecular da quiescência e activação das CS está representado na Figura 2. (1)

Figura 2. Quiescência e activação das CS



Adaptado de Almeida CF et. al (2016) (3)

6.1.4.1 Quiescência

É fundamental para preservar o pool de CS e é controlado por diversos mecanismos moleculares com a participação de centenas de genes e mecanismos regulatórios do ciclo celular. (3)

A sinalização Notch está implicada não só na quiescência celular, como na proliferação e/ou diferenciação das CS. (3,18) É o principal regulador da quiescência destas células, ocorrendo o pico da sua actividade durante essa fase e diminuindo à medida que as CS saem da quiescência e ganham actividade mitótica. (3) Uma interrupção da actividade do Notch favorece a diferenciação celular (3,9) Curiosamente, o bloqueio prolongado da actividade do Notch leva à deleção da CS, (3) o que demonstra que o Notch é essencial, também, para a auto-renovação destas células. (3,9) Como tal, é seguro afirmar que a ausência do Notch pode ter três efeitos: fim da quiescência celular; perda da capacidade de auto-renovação; diferenciação espontânea sem fase de proliferação. (3)

Os factores de transcrição da família Foxo estão fortemente implicados na regulação do pool de CS nos tecidos adultos. Foxo3 estimula a expressão dos receptores do Notch1 e do Notch3. O Foxo é inibido directamente pela via Akt/mTOR. Portanto, durante a regeneração muscular, esta via é estimulada para inibir o Foxo e, consequentemente, inibir o Notch. (3,18,25)

Está demonstrado que o microRNA miR-489 é altamente expresso nas CS quiescentes, (3,18) e diminui à medida que estas são activadas. Um dos alvos do miR-489 é o oncogene Dek. O Dek promove a proliferação celular após a activação das CS. Assim sendo, células Dek+ são mais propensas a diferenciação miogénica, enquanto que células Dek- são mais propensas a auto-renovação. Outro microRNA envolvido é o miR31, cuja tarefa é prevenir a expressão do mRNA do gene Myf5 antes do tempo devido. (3)

6.1.4.2 Activação e proliferação

Quando o músculo sofre lesão, as CS são activadas e começam a proliferar para reparar ou formar novas fibras musculares. Assim, o Notch é inibido, resultando na expressão de MyoD e entrada no ciclo celular. As fibras lesionadas libertam vários factores de crescimento que induzem a activação dos mecanismos relacionados com o ciclo celular, tais como TNF- α , HGF e FGF. A passagem da fase G1 para S é atingida pela activação do mecanismo ERK1/2 pelo FGF2. Outra sinalização MAPK envolvida na progressão do ciclo celular das CS é o JNK. (3)

A proliferação celular deve ser limitada e o destino de cada célula-filha deve ser determinado. Assim, a sinalização Wnt/ β -catenina é temporariamente activada durante a regeneração muscular e, mais tarde, diminui para limitar a resposta regenerativa. (3)

A sinalização JAK-STAT é também importante na regulação da função das CS. Aumenta com a idade ou com a doença. É importante referir que a inibição de Jak2 e o Stat3 em músculo mais velho ou distrófico melhora a expansão das CS e melhora a regeneração muscular. (3)

6.1.4.3 Saída do ciclo celular

Para sair do ciclo celular, é necessária a regulação por parte dos inibidores das kinases ciclino-dependentes, tais como p27^{kip1}, p21^{Cip1}, p19^{Arf} e p57, que vão, em conjunto, permitir o regresso das CS à quiescência. (3)

6.1.4.4 Divisão assimétrica e auto-renovação

As divisões assimétricas são controladas por dois grandes eventos: a distribuição desigual das proteínas que dão polaridade às células-filhas, (23,26) como as Myf5 (quando positiva), (18) e a orientação do fuso mitótico. Esta divisão assimétrica produz, a partir de uma única CS, células da linha miogénica e células que irão manter o pool. (23) Porém, este é um processo que ainda não está bem esclarecido. (23,26)

As células filhas resultantes do ciclo celular das CS são assimétricas e o seu destino necessita de ser determinado: ou contribuirão para a regeneração muscular, ou irão auto-renovar-se e contribuir para o seu pool. Para isso, existem os factores determinantes MyoD, Myog e Myf5. (3)

6.1.5 Estímulos exógenos das células satélite

A modificação do estado das CS depende, também, de factores e estímulos exógenos às mesmas. (20)

6.1.5.1 Insulin-like growth factor-1

A *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) é secretada no fígado sob a forma de hormona endócrina e é produzida localmente noutros tecidos onde actua como hormona parácrina/autócrina, (27) como no músculo. (7) IGF-1 exógena ou superexpressão genética resulta num aumento da massa muscular e numa regeneração muscular mais eficaz, aumentando não só a síntese proteica como o conteúdo de DNA no músculo. Assim sendo, é correcto afirmar que a IGF-1 mobiliza as células satélite para a regeneração muscular. (7,9,26,27)

Após a estimulação, o tecido muscular expressa uma grande quantidade de uma variante da IGF-1, que é chamada de *mechano growth factor* (MGF). (9,18,26,27) A MGF promove a activação e proliferação celular, (9) porém inibe a sua diferenciação. (27) Outras isoformas de IGF-1, como a IGF-1Ea, IGF-1Eb e IGF-1Ec, (7,27) têm o mesmo efeito na activação e proliferação celular, com a diferença de que facilitam a sua diferenciação. (9,26,27) Assim sendo, é possível afirmar que o efeito parácrino/autócrino da MGF tem preferência na manutenção do pool de CS, enquanto que as outras isoformas permitem a diferenciação das CS em mioblastos. (27)

6.1.5.2 Fibroblast growth factor (FGF)

O FGF, especialmente o FGF-6 e o FGF-2, induzem a proliferação dos mioblastos e inibem a sua diferenciação. (9,18,27) Pode-se, então, dizer que estes factores têm um papel importante na expansão do compartimento das células satélite. A expressão do FGF-6 é específica do músculo e aumenta durante a regeneração muscular. Já a FGF-2 previne a regeneração muscular no momento imediato após a lesão, para além de que parece facilitar a divisão das células satélite. (27)

6.1.5.3 Interleucina 6

A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina inflamatória. Contudo, está bem definido que a IL-6 é produzida no músculo esquelético em resposta ao exercício. O exercício induz o aumento dos níveis de IL-6 circulante, melhorando a oxidação de gordura, aumentando o uptake de glicose estimulada pela insulina e, a níveis mais baixos, tem um efeito anti-inflamatório. Além disso, foi já sugerido que a IL-6 possa também ter um papel importante no crescimento das fibras musculares mediadas por CS. (7)

6.1.5.4 Miostatina

É uma importante inibidora do crescimento muscular, actuando nas CS de modo a diminuir a sua proliferação e diferenciação. Torna o músculo menos capaz de se regenerar, hipertrofiar ou sofrer perdas devido ao envelhecimento. (20)

6.1.5.5 Hepatocyte growth factor (HGF)

A expressão do HGF tem um pico numa fase precoce da regeneração muscular e diminui consoante esta evolui. O HGF é sequestrado na matriz extracelular do músculo esquelético através de metaloproteinases e é libertado sobre a lesão, (9,18,27) activando as CS quiescentes numa fase imediatamente após a lesão e bloqueia a sua diferenciação. Assim sendo, o pool de CS aumenta. Quando este está suficientemente aumentado nas fases mais tardias da regeneração muscular, os níveis de HGF diminuem e inicia-se a diferenciação. (9,27)

Existe, ainda, uma relação entre o óxido nítrico e o HGF. (27)

6.1.5.6 Óxido nítrico (NO)

O NO é produzido no músculo através de reacções de catalisação por parte da óxido nítrico sintetase. (18,26) Num contexto de lesão, a produção deste inicia-se cerca de 6h após a lesão. (26)

Numa fase inicial, o NO aumenta a lise das células musculares danificadas por parte dos macrófagos, tornando-as em radicais livres. Por outro lado, vai proteger as CS activadas pela lesão da inflamação por parte do stresse desses radicais livres e previne a sua apoptose. (9) O NO ainda aumenta o HGF activo, sendo o seu *trigger*. Assim sendo, níveis aumentados de óxido nítrico aumentam os níveis de HGF, aumentando a regeneração muscular. (7,27)

O NO ainda vai proteger as CS da acção do TGF- β , que aumenta aquando da inflamação provocada pela lesão, induzindo fibrose. (9)

6.2 Tipos de fibras musculares

O tecido muscular é considerado complexo devido à diversidade dos tipos de fibras que compõem o músculo esquelético. (1) Este é um músculo controlado voluntariamente, responsável pela locomoção e pela postura. (9) É caracterizado por ser um grupo heterogéneo de fibras musculares, (2) classificadas por diversos métodos. (1) As fibras musculares são plásticas, isto é, podem mudar de tamanho e de composição. Esta plasticidade é a responsável pelo crescimento e hipertrofia muscular derivados do exercício físico, mas também é por algumas deficiências observadas em pessoas condicionadas devido a um longo período sem actividade física, imobilidade ou deservação muscular. (2)

As fibras musculares podem ser descritas através de várias terminologias, nomeadamente do ponto de vista morfológico, bioquímico, histoquímico ou imunohistoquímico. (1)

A unidade funcional muscular é o sarcómero. Dentro de cada sarcómero, existem duas proteínas miofibrilares – a actina, nos filamentos finos, e a miosina, nos filamentos grossos. (2,18,28,29) É a interacção entre estas duas proteínas que condiciona a contracção muscular. As fibras podem ser classificadas consoante a estrutura da miosina, as chamadas isoformas, ou consoante a capacidade fisiológica.

A molécula de miosina é composta por 1 cadeia pesada e 2 cadeias leves. (30) É nas cadeias pesadas que se encontra a cabeça da miosina que interage com a actina e permite a contracção muscular. Por sua vez, as cadeias leves dividem-se em 2 cadeias regulatórias e 2 cadeias *alkali*, sendo que uma cadeia regulatória e uma cadeia leve estão associadas a cada cadeia pesada. É, também, na cadeia pesada que se encontra o local de ligação da adenosina trifosfato (ATP) que serve como enzima de hidrolisação

(ATPase) da ATP para originar adenosina difosfato (ADP) e um fosfato inorgânico (P_i), originando a energia necessária para a contracção muscular. (1,2)

A actina relaciona-se com 2 proteínas regulatórias, a troponina e a tropomiosina.

Quando o músculo é estimulado pelo potencial de acção, Ca^{2+} é libertado para o retículo sarcoplasmático e liga-se à troponina, alterando a sua conformação. Esta desloca a tropomiosina, expondo assim os locais de ligação da miosina com a actina. Depois, ocorre a após hidrolisação de ATP a $ADP+P_i$, deixando a miosina livre ligar-se à actina. Seguidamente, formam-se pontes cruzadas entre a actina e a cabeça da miosina. Com esta ligação, liberta-se $ADP+P_i$ e ocorre o deslizamento da cabeça de miosina ao longo do filamento de actina em cerca de 10mm. Por fim, liga-se o ATP à miosina, o que diminui a afinidade desta com a actina, ocorrendo quebra das pontes cruzadas e separação do complexo miosina-actina, ocorrendo, depois, hidrólise da ATP e o início de um novo ciclo. (2,28,29)

Existem diversas terminologias para classificar as fibras musculares, (1,2,31) dependendo de qual o método utilizado para a sua análise. (1,31)

Uma das primeiras classificações surgiu através da coloração muscular: fibras brancas e fibras vermelhas. (1,2) A cor vermelha depende da grande quantidade de mioglobina e capilares, que, por sua vez, contribuem para uma maior capacidade oxidativa. (2)

Posteriormente foram utilizados outros métodos para classificar as fibras musculares, como a análise da reacção da enzima succinato desidrogenase (SDH) .

Foram classificadas em fibras oxidativas ou glicolíticas de acordo com o metabolismo apresentado, uma vez que a actividade da SDH sugere um metabolismo aeróbio, dado que esta enzima se encontra na mitocôndria, onde interfere no ciclo de Krebs. (1)

Através do método histoquímico, é possível classificar as fibras em tipo I ou tipo II e seus diversos subtipos – IIa e IIb. (2,31,32) Essa classificação provém das diferentes intensidades de coloração das fibras devido às diferenças de pH. As fibras do tipo I apresentam uma grande actividade quando colocadas em meio ácido, enquanto que as fibras tipo II demonstram-na quando colocadas em meio básico. (1) Além disso, foi demonstrado que existe uma grande relação entre a actividade da ATPase da miosina e a velocidade do encurtamento muscular. (2)

No que diz respeito à classificação bioquímica, foi investigada a distribuição das enzimas oxidativas e glicolíticas em fibras dos tipos I e II. Foram então classificadas em *fast glycolitic* (FG), que correspondem a fibras de contracção rápida e metabolismo glicolítico; *Fast-oxidative glycolitic* (FOG), que são fibras de contracção rápida e metabolismo oxidativo e glicolítico; *Slow oxidative* (SO), correspondendo a fibras de contracção lenta e oxidativa. Existe uma boa correlação entre as fibras do tipo I e as fibras SO, porém a correlação existente entre as fibras do tipo IIa e FOG e do tipo IIb e FG são mais variadas. (1)

Por fim, através da análise da imunohistoquímica, podem-se identificar diferentes isoformas da cadeia pesada da miosina ou *miosin heavy chain* (MHC) pela utilização de anticorpos antiomiosina. (CA) Inicialmente, foram descritas as fibras do tipo I, contendo MHC I, (2) fibras do tipo IIa, contendo MHC IIa e fibras IIb, contendo MHC IIb. (29) Estão, também, descritas as fibras do tipo IIc, que são consideradas fibras imaturas. Para além do MHC existente nelas, as fibras IIa distinguem-se das fibras IIb também porque as segundas têm menores densidades mitocondrial, capilar e de mioglobina, para além de ter poucas reservas de triglicédeos. (30) Mais recentemente, foram descritas as fibras IIx, com MHC IIx, sendo que são mais rápidas e têm maior capacidade glicolítica que as fibras IIb. (29)

As fibras podem ser classificadas, também, de acordo com a sua resistência à fadiga, podendo ser fibras altamente fatigáveis, ou então, por outro lado, fibras que apresentam grande ou moderada resistência à fadiga. (1)

É de salientar que, através da utilização de um certo método não se pode inferir a classificação feita através da utilização de um outro método. (1,2) Por exemplo, através do método da coloração não se pode classificar as fibras brancas como rápidas ou as fibras vermelhas como lentas, apesar de haver uma alta correlação entre fibras vermelhas e fibras lentas em algumas espécies, como os pássaros. (1)

A classificação das fibras musculares pelos diversos métodos está sintetizada na Tabela 2.

Tabela 2. Classificação das fibras musculares esqueléticas (1,2)

Método de classificação	Classificação das fibras	
Coloração	Vermelha	Branca
Bioquímica	SO	FG/FOG
Histoquímica	Tipo I	Tipo II
Imunohistoquímica	MHCI	MHCII
Metabolismo	Oxidativo	Glicolítico
Limiar de fadiga	Altamente resistente	Baixa/moderada resistência
Fisiológico	Contração lenta	Contração rápida

Mais recentemente, as fibras musculares esqueléticas foram, ainda, divididas em fibras puras ou híbridas. (1,2) As fibras puras são aquelas que contêm apenas um só tipo de MHC, enquanto que as híbridas apresentam dois ou mais tipos de MHC. (1,2,33) A

existência dessas fibras sugere a transformação de um tipo de fibra para outro, (1,2) porém a grande existência dela em mamíferos sedentários normais, como ratos, cavalos e humanos levanta dúvidas se essas fibras são mesmo fibras em transição ou se são fibras estáveis com composição de diferentes MHC. (1)

É importante referir que cada músculo não é composto apenas por um único tipo de fibras. O músculo é composto por vários tipos de fibras, porém existe predomínio de um deles. Esse predomínio é determinado pela demanda funcional a que o músculo é submetido. (1)

As fibras podem, ainda, ser classificadas segundo a *myosin light chain* (MLC), uma vez que esta também apresenta isoformas lentas e rápidas. (29) De uma maneira geral, fibras com isoformas rápidas de MHC têm isoformas rápidas de MLC; fibras com isoformas lentas de MHC têm isoformas lentas de MLC. Tal sugere que existe uma expressão génica programada para gerar as fibras musculares. (2)

6.3 Transição entre tipos de fibras musculares

As fibras musculares são estruturas dinâmicas capazes de modificar o seu fenótipo sob diversos estímulos e condições, tais como actividade neuromuscular alterada, alteração da demanda funcional, alterações hormonais, (32,34–36) envelhecimento (1,32,33,36) e exercício. (1,32,36)

6.3.1 Actividade neuromuscular alterada

O impacto da actividade neuromuscular no fenótipo das fibras musculares é já conhecido. Fibras lentas tornam-se rápidas quando sujeitas a disrupção nervosa. (1,32,33)

É importante referir o fenómeno da reenervação muscular cruzada: músculos rápidos tornam-se lentos quando reenervados por um nervo lento, e músculos lentos tornam-se rápidos quando reenervados por um nervo rápido. (33)

Existe, ainda, uma técnica cujo nome é *chronic low-frequency stimulation* (CLFS) (33–35) que mimetiza o padrão do impulso de baixa frequência normalmente encontrado num músculo do tipo SO. A CLFS induz alterações na expressão da miosina de tal forma que as suas isoformas rápidas sejam sequencialmente substituídas por isoformas lentas. (32) À medida que o tempo passa, as fibras que expressam uma isoforma rápida de MHC vão-se convertendo e passam a expressar uma isoforma lenta de MHC. Acontece o mesmo quanto às isoformas de MLC, porém esta mudança não está sincronizada com a conversão de MHC.

A aplicação da CLFS em músculos lentos não tem qualquer efeito, a menos que o músculo esteja desenervado. Neste caso, a CLFS vai contrariar a atrofia causada pela desenervação, bem como a sua mudança de músculo lento para músculo rápido. (33–35)

6.3.2 Alteração da demanda funcional

Os músculos de indivíduos com alguma lesão medular ou imobilizados têm tendência para que as suas fibras se convertam de lentas para rápidas, o que sugere que músculos imobilizados têm maior percentagem de fibras rápidas.

Pelo contrário, exercícios de carga, como no treino de hipertrofia, ou aumento da actividade neuromuscular leva à conversão de fibras no sentido rápido para lento. (1,33)

6.3.3 Alterações hormonais

Várias hormonas têm influência na composição dos músculos. (1,33) Por exemplo, a testosterona tem um grande efeito na hipertrofia e composição muscular, o que justifica a diferença entre géneros – o sexo masculino tem maior quantidade de testosterona circulante, o que justifica que tenha mais massa muscular que o sexo feminino. Contudo, se for administrada testosterona exógena a indivíduos do sexo masculino, esta diferença torna-se menos evidente. (33) Além disso, a testosterona diminui os sintomas do envelhecimento em todo o sistema muscular. (32)

Ainda assim, as hormonas que têm o efeito mais visível no fenótipo muscular são as hormonas tiroideias. O hipotiroidismo leva a transições de fibras rápidas para fibras lentas, enquanto que o hipertiroidismo causa a transição contrária. (1,32,33)

A insulina tem também efeito no fenótipo muscular, principalmente naqueles que padecem de *diabetes mellitus* tipo 2. Nesta patologia, os níveis de insulina descem, o que vai condicionar uma diminuição das fibras lentas e um aumento das fibras rápidas, além do aumento de enzimas glicolíticas musculares, o que sugere a existência de um mecanismo compensatório na captação da glicose. (32)

A hormona do crescimento tem, também, influência, aumentando a concentração de fibras do tipo II. (32)

6.3.4 Envelhecimento

De uma maneira geral, o envelhecimento é acompanhado de uma grande diminuição da actividade física, o que causa uma conversão das fibras no sentido rápido-lento. (32–34) Este facto contradiz o que foi apresentado no subtópico 5.2. Porém, há que ter em conta que o envelhecimento leva não só à diminuição da actividade contráctil muscular, mas também à perda selectiva de unidades motoras. (32,35) Assim sendo, o aumento do número de fibras lentas ocorre devido à atrofia das unidades motoras de fibras rápidas, uma vez que actividades de força muscular não são comumente praticadas por esta população. Outro mecanismo relacionado com este aumento do número de fibras lentas no idoso é a diminuição do número de motoneurónios alfa, (32,33) o que também reduz o número de unidades motoras.

Em conclusão, o número de fibras lentas aumenta nesta população resultando na existência de músculos mais lentos, bem como na diminuição da sua função. Tal reforça a necessidade da realização de exercício físico por parte dos idosos, pois a sarcopenia, associada ao aumento de fibras lentas musculares, é responsável pelo declínio das funções musculares. (1,32,33)

6.3.5 Exercício

O treino aeróbio modula o tipo de fibras e interfere em vários mecanismos celulares, incluindo a activação das CS. (7,13,37) Este tipo de treino não está associado a alterações no tamanho do músculo nem na sua capacidade de gerar força. (5,13) Este é um treino considerado de baixa intensidade e de longa duração. Nele ocorre transição de fibras musculares rápidas para lentas: IIx - IIb – IIa – I. (32,36)

O treino de resistência aumenta a capacidade de gerar força muscular, em grande parte devido à hipertrofia muscular. No Homem, a hipertrofia dá-se devido ao aumento

do tamanho de cada fibra muscular, ao aumento da produção proteica e da adição de miofilamentos, miofibrilas e sarcómeros, que pode resultar devido à activação e fusão das CS. (7,37) A regulação da massa muscular e da hipertrofia é devido à activação de algumas vias moleculares, sendo que as duas mais importantes são a via Akt/mTOR (5,25) e a via Miostatina-Smad2/3. (5,38,39) A primeira via pode ser activada tanto pelo cálcio como pela actividade mecânica, (5,25) enquanto que a segunda conta com a regulação negativa da massa muscular por parte da Miostatina. (5,38,39) A existência de mutações no gene da miostatina ou bloqueio da sua via resulta em hipertrofia muscular. (5,7,38,40) É considerado um treino resistido com múltiplas séries de exercícios, havendo conversão de fibras lentas para fibras rápidas: I – IIa – IIb - IIx. (32)

Não está bem esclarecido se a alteração de fibras no sentido rápido-lento ocorre somente no exercício de resistência, mas também nas actividades de velocidade ou força, uma vez que nestes dois últimos já foi observada a alteração no sentido contrário. (1)

De um modo geral, o treino aumenta a activação das CS. (7,10,40) A atrofia muscular, por sua vez, também aumenta a activação das CS devido ao processo inflamatório que se gera no músculo enquanto não ocorre proliferação e diferenciação em novas fibras, para que haja manutenção mínima da massa muscular existente. (5)

6.4 Mecanismos envolvidos na transição de fibras musculares

O principal mecanismo envolvido na transição entre fibras musculares funciona com base na concentração de cálcio intracelular e no stress metabólico, que por sua vez activa os factores de transcrição envolvidos. (36)

A calcineurina, uma proteína-kinase Ca^{2+} /calmodulina dependente desfosforila *factores nucleares das células T activadas* (NFAT), causando a sua translocação do citoplasma para o núcleo. Uma vez dentro do núcleo, NFAT vai ligar-se e activar os factores de transcrição MEF2, que são específicos de genes que vão induzir o fenótipo lento muscular. (33,36,41–45) Além disso, vai haver a chamada biogénese mitocondrial, que torna o músculo mais glicolítico, característica típica e necessário às fibras musculares lentas. (45)

Sobre os mecanismos moleculares que regulam a transição de fibras lentas para fibras rápidas durante o exercício físico há menos informação. (44) Sabe-se que envolve membros do complexo Six1/Eya1, que induzem a transição do fenótipo oxidativo para o fenótipo glicolítico quando são superexpressos. (44,46) Durante o treino, o *factor 1- α induzido pela hipóxia* (HIF-1 α) regula as enzimas do músculo glicolítico, aumentando a sua concentração. (44,47) Além disso, a expressão de MyoD é diferente nas fibras rápidas e nas fibras lentas, o que também influencia a sua transição. A superexpressão de MyoD está associada às fibras rápidas e glicolíticas. Assim sendo, está implicado na formação de fibras rápidas. (44,48)

7. Discussão e conclusão

As CS são células indiferenciadas quiescentes que residem no músculo esquelético. São um grupo celular heterogêneo, porém têm em comum o marcador Pax7, essenciais para o bom funcionamento das CS. São activadas após um estímulo, como uma lesão provocada por doença ou exercício físico. A sua principal função é a regeneração das fibras musculares, mantendo um músculo previamente lesado funcional; Por outro lado, têm capacidade de auto-regeneração, mantendo o pool de células quiescentes constante para que a regeneração muscular seja sempre possível. (3,6,21)

O músculo esquelético humano é composto por fibras musculares – fibras do tipo I, IIa, IIb e IIx. Estas fibras têm diferente composição, principalmente a nível do MHC, e diferente função. As fibras do tipo I são fibras lentas, úteis para o trabalho aeróbico devido à sua capacidade glicolítica. As fibras do tipo II são consideradas fibras rápidas, úteis para o trabalho anaeróbico devido à sua função oxidativa. (1,2,30) As fibras são plásticas, tendo capacidade de se transformar num outro tipo de fibra consoante diversas variáveis, nomeadamente a alteração da actividade neuromuscular, a demanda funcional, o envelhecimento, hormonas e exercício físico. (33–35) No que concerne ao exercício físico, no treino aeróbio, as fibras convertem-se no sentido rápido-lento; Já no treino anaeróbio, elas convertem-se no sentido oposto. (32,36) A primeira transição é dependente da via de sinalização da calcineurina e da biogénese mitocondrial, (41,42,45) enquanto que a segunda transição está relacionada com a via Six1/Eya1, com o HIF-1 α e com o MyoD. (44,46–48)

Para realizar este trabalho, recorreu-se à pesquisa de artigos científicos. Durante essa pesquisa, sentiu-se alguma dificuldade a encontrar referências que tratassem dos

mecanismos biológicos da transição entre fibras musculares, pois é algo que ainda carece de alguma investigação, não havendo muito material disponível. Além disso, sentiu-se dificuldade em concluir quais os tipos de fibras musculares existentes no Homem e qual a sua composição, uma vez que as referências existentes são, por vezes, algo confusas e até mesmo contraditórias. No que diz respeito à pesquisa sobre os mecanismos das CS, não só há muito material disponível, como é um assunto que está muito actualizado.

Levantou-se uma nova hipótese, podendo fazer-se uma investigação quanto a isso. Como já foi dito, as fibras musculares convertem-se num outro tipo, consoante o exercício realizado. Do modo que essa transição está descrita na bibliografia existente, conclui-se que, por exemplo, no treino aeróbio as fibras do tipo IIx vão-se convertendo, gradualmente, em fibras do tipo IIb e estas, por sua vez, vão-se convertendo em fibras do tipo IIa, até se converterem, finalmente em fibras I. Ou seja, entende-se que a fibra em questão é sempre a mesma, mudando apenas a sua composição e função. Mas, e se essa transição não for assim? Surgiu a hipótese de que uma fibra do tipo II, sujeita a treino aeróbio, morresse e as CS, por sua vez, regenerassem este músculo gerando, no lugar desta fibra, uma fibra do tipo I. Além disso, não há qualquer evidência sobre qual o papel das CS nesta transição entre fibras; apenas no que toca à regeneração muscular após lesão. Pensou-se que saber qual o papel concreto das CS nesse processo transicional seria também algo a fazer. Subjacente a essa hipótese, surgiu também a ideia de estudar qual o papel de alguma suplementação desportiva, como por exemplo a proteína Whey, nesse processo.

8. Agradecimentos

Ao Professor Doutor Fontes Ribeiro por ter aceite orientar-me neste desafio, por todo o apoio prestado e pela disponibilidade incansável.

Aos meus pais, por terem sempre acreditado que era capaz de atingir os meus sonhos e objectivos e por nunca terem parado de incentivar à motivação e realização deste trabalho.

9. Referências

1. Minamoto VB. Classificação e adaptações das fibras musculares: uma revisão. *Fisioter e Pesqui.* 2005;12(3):50–5.
2. Scoot Wayne, Stevens Jennifer, Binder-Macleod Stuart. Human Skeletal Muscle Fiber Type Classifications. *Phys Ther.* 2001;81(11):1810–6.
3. Almeida CF, Fernandes SA, Ribeiro Junior AF, Keith Okamoto O, Vainzof M. Muscle satellite cells: Exploring the basic biology to rule them. *Stem Cells Int.* 2016;2016:1–14.
4. Souza GT De, Zanette RDSS, Amaral DLAS Do, Da Guia FC, Maranduba CP, Souza CM De, et al. Satellite cells: Regenerative mechanisms and applicability in muscular dystrophy. *Stem Cells Int.* 2015;2015:1–12.
5. Hugo V, Pinheiro T, Doutora P, Cristina P, Tavares VB. Avaliação do comportamento das células satélite miogénicas no processo de atrofia do músculo esquelético induzido por imobilização. Tese de mestrado em Medicina Desportiva. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2016.
6. Joannis S, McKay BR, Nederveen JP, Scribbans TD, Gurd BJ, Gillen JB, et al. Satellite cell activity, without expansion, after nonhypertrophic stimuli. *Am J Physiol.* 2015;309:R1101-11.
7. Snijders T, Nederveen JP, McKay BR, Joannis S, Verdijk LB, van Loon LJC, et al. Satellite cells in human skeletal muscle plasticity. *Front Physiol.* 2015;6(283):1–21.
8. Mackey AL, Rasmussen LK, Kadi F, Schjerling P, Helmark IC, Ponsot E, et al. Activation of satellite cells and the regeneration of human skeletal muscle are expedited by ingestion of nonsteroidal anti-inflammatory medication. *FASEB J.* 2016;30:1–16.
9. Fu X, Wang H, Hu P. Stem cell activation in skeletal muscle regeneration. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72:1663–77.
10. Kadi F, Charifi N, Denis C, Lexell J, Andersen JL, Schjerling P, et al. The

- behaviour of satellite cells in response to exercise: What have we learned from human studies? *Pflugers Arch Eur J Physiol.* 2005;451:319–327.
11. Trappe S, Williamson D, Godard M, Porter D, Rowden G, Costill D. Effect of resistance training on single muscle fiber contractile function in older men. *J Appl Physiol.* 2000;89:143–52.
 12. Verney J, Kadi F, Charifi N, Féasson L, Saafi MA, Castells J, et al. Effects of combined lower body endurance and upper body resistance training on the satellite cell pool in elderly subjects. *Muscle and Nerve.* 2008;38:1147–1154.
 13. Kadi F, Schjerling P, Andersen LL, Charifi N, Madsen JL, Christensen LR, et al. The effects of heavy resistance training and detraining on satellite cells in human skeletal muscles. *J Physiol.* 2004;558(3):1005–12.
 14. Pete D, Staront RS. Mammalian Skeletal Muscle Fiber Type Transitions. *Int Rev Cyrology.* 1997;170:143–223.
 15. Mauro A. Satellite Cell of Skeletal Muscle Fibers. *J Biophys Biochem Cytol.* 1961;9:493–5.
 16. Goldring K, Partridge T, Watt D. Muscle stem cells. *J Pathol.* 2002;197:457–67.
 17. Kang J-S, Krauss RS. Muscle stem cells in developmental and regenerative myogenesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(3):243–8.
 18. Dumont NA, Bentzinger CF, Sincennes M-C, Rudnicki MA. Satellite Cells and Skeletal Muscle Regeneration. *Compr Physiol.* 2015;5:1027–59.
 19. Yin H, Price F, Rudnicki MA. Satellite cells and the muscle stem cell niche. *Am Physiol Soc.* 2013;93:23–67.
 20. Machado M. O Papel dos Micro-traumas e das Células Satélites Na Plasticidade Muscular. *Arq em Mov.* 2007;3(1):103–17.
 21. Relaix F, Marcelle C. Muscle stem cells. *Curr Opin Cell Biol.* 2009;21:748–53.
 22. Relaix F, Zammit PS. Satellite cells are essential for skeletal muscle regeneration: the cell on the edge returns centre stage. *Co Biol Ltd.* 2012;139:2845–56.

23. Tierney MT, Sacco A. Satellite Cell Heterogeneity in Skeletal Muscle Homeostasis. *Trends Cell Biol.* 2016;XX(YY):1–11.
24. Collins CA, Olsen I, Zammit PS, Heslop L, Petrie A, Partridge TA, et al. Stem cell function, self-renewal, and behavioral heterogeneity of cells from the adult muscle satellite cell niche. *Cell.* 2005;122:289–301.
25. Bodine SC, Stitt TN, Gonzalez M, Kline WO, Stover GL, Bauerlein R, et al. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nat Cell Biol.* 2001;3:1014–9.
26. Dumont NA, Wang YX, Rudnicki MA. Intrinsic and extrinsic mechanisms regulating satellite cell function. *Co Biol.* 2015;142:1572–81.
27. Bentzinger. Extrinsic regulation of satellite cell specification. *Stem Cell Res Ther.* 2010;1:1–27.
28. Pocock G, Richards CD. *Fisiologia humana: A base da medicina.* 2^a. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. 94-97 p.
29. Farrell PA, Joyner MJ, Caiozzo VJ. *ACSM's Advanced Exercise Physiology.* 2^a. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2012. 117-153 p.
30. Fontes Ribeiro CA. *Fisiologia do Exercício. Unidade Curric Prescrição do Exerc* - Fac Med da Univ Coimbra. 2013;1–46.
31. Schiaffino S, Reggiani C. Fiber types in mammalian skeletal muscles. *Physiol Rev.* 2012;91:1447–1531.
32. Boff SR. A fibra muscular e fatores que interferem no seu fenótipo. *Acta da fisiatria.* 2008;15(2):111–6.
33. Pette Dirk; Staron Robert. Transitions of muscle fiber phenotypic profiles. *Histochem Cell Biol.* 2001;115:359–372.
34. Pette, Dirk; Staron R. Myosin isoforms, muscle fiber types and transitions. *Microsc Res Technique.* 2000;50:500–9.
35. Pette Dirk. The adaptative potential of skeletal muscle fibers. *J Appl Physiol.* 2002;27(4):423–48.

36. Qaisar R, Bhaskaran S, Van Remmen H. Muscle fiber type diversification during exercise and regeneration. *Free Radic Biol Med*. 2016;98:56–67.
37. Verdijk LB. Satellite cell activation as a critical step in skeletal muscle plasticity. *Exp Physiol*. 2014;99(11):1449–50.
38. Wang Q, Mcpherron AC, Wang Q, Mcpherron AC. Myostatin inhibition induces muscle fibre hypertrophy prior to satellite cell activation. *J Physiol J Physiol C Physiol Soc J Physiol*. 2012;590(9):2151–65.
39. Hennebry A, Berry C, Siriett V, O'callaghan P, Chau L, Watson T, et al. Myostatin regulates fiber-type composition of skeletal muscle by regulating MEF2 and MyoD gene expression. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009;296:525–34.
40. Snijders T, Verdijk LB, van Loon LJC. The impact of sarcopenia and exercise training on skeletal muscle satellite cells. *Ageing Res Rev*. 2009;8:328–38.
41. Schiaffino S, Serrano AL. Calcineurin signaling and neural control of skeletal muscle fiber type and size. *Trends Pharmacol Sci*. 2002;23(12):569–75.
42. Dunn SE, Burns JL, Michel RN. Calcineurin is required for skeletal muscle hypertrophy. *J Biol Chem*. 1999;274(31):21908–21912.
43. Berchtold MW, Brinkmeier H, Ntener MM. Calcium Ion in Skeletal Muscle: Its Crucial Role for Muscle Function, Plasticity, and Disease. *Physiol Rev*. 2000;80(3):1216–51.
44. Bassel-Duby R, Olson EN. Signaling Pathways in Skeletal Muscle Remodeling Calcineurin: a heterodimeric protein phosphatase (PP2B) comprised of calmodulin-binding catalytic A and regulatory B subunits. *Annu Rev Biochem*. 2006;75:19–37.
45. Yan Z, Okutsu M, Akhtar YN, Lira VA. Regulation of exercise-induced fiber type transformation, mitochondrial biogenesis, and angiogenesis in skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2011;110:264–74.
46. Grifone R, Laclef C, Spitz F, Lopez S, Demignon J, Guidotti J-E, et al. Six1 and Eya1 Expression Can Reprogram Adult Muscle from the Slow-Twitch Phenotype into the Fast-Twitch Phenotype. *Mol Cell Biol*. 2004;24(14):6253–67.

47. Mason SD, Howlett RA, Kim MJ, Olfert IM, Hogan MC, McNulty W, et al. Loss of Skeletal Muscle HIF-1 α Results in Altered Exercise Endurance. *PLoS Biol.* 2004;2(10):1540–8.
48. Hughes SM, Koishi K, Rudnicki M, Maggs AM. MyoD protein is differentially accumulated in fast and slow skeletal muscle fibres and required for normal fibre type balance in rodents. *Mech Dev.* 1997;61:151–63.