

CAMILA DOS SANTOS SILVA

**DISCUTINDO A SÍNDROME DO *OVERTRAINING*, COM ÊNFASE AOS ASPECTOS
IMUNOLÓGICOS E NUTRICIONAIS**

Monografia apresentada como requisito parcial para a conclusão do Curso Especialização em *Fisiologia do Exercício*, do Departamento de Educação Física, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: M.Sc. FERNANDO VINÍCIUS FARO REIS.

**CURITIBA
2009**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me proporcionar momentos tão divinos e colocar na minha vida pessoas tão especiais:

Meus pais, Cristino e Ivone, que sempre me ofereceram apoio incondicional. Meus amores, vocês são o motivo da minha busca por ser uma pessoa melhor a cada dia;

Minhas irmãs, Priscila e Fernanda, por serem parte de mim, minha história, minha vida;

O professor Fernando Faro. Deus não poderia colocar em minha vida orientador melhor: com imensa inteligência, gentileza e generosidade. Obrigada, Fernando, por ter acreditado neste trabalho!

A amiga Samantha, pela parceria em todos os momentos dessa jornada. Da graduação a pós-graduação. Dos momentos produtivos aos momentos críticos. Sem a qual, as viagens periódicas, a convivência longe de casa e os desafios diários da especialização seriam bem mais difíceis;

A doce Ellen, uma amiga que Deus enviou a Curitiba para mostrar que nunca estamos sozinhos. Obrigada por somar e dividir conosco todos os momentos dessa caminhada, amiga!

O Claudinho, uma pessoa que reúne todas as qualidades que jamais sonhei que um amigo poderia ter. Que vai estar sempre em meu coração;

Os professores e colaboradores da Universidade Federal do Paraná, que se mostraram sempre acessíveis e generosos, oferecendo apoio e conhecimento presencialmente ou à distância;

Os familiares, amigos, colegas de trabalho, enfim, todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíam para que eu concluísse mais uma de muitas etapas. À todos minha profunda gratidão;

Obrigada, Senhor!

SUMÁRIO

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
1.0 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVOS.....	2
2.0 METODOLOGIA	3
3.0 REVISÃO DE LITERATURA	4
3.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO.....	4
3.1.1 Resposta imune inata	5
3.1.2 Resposta imune adaptativa	6
3.2 EXERCÍCIO FÍSICO COMO FATOR DE ESTRESSE AO SISTEMA IMUNOLÓGICO	8
3.3 RESPOSTAS IMUNES AGUDAS AO EXERCÍCIO.....	10
3.3.1 Número e distribuição de leucócitos	10
3.3.2 Funcionalidade das células do sistema imune	11
3.3.2.1 Linfócitos.....	11
3.3.2.2 Células <i>natural killer</i> (NK).....	12
3.3.2.3 Neutrófilos.....	13
3.3.2.4 Monócitos/macrófagos.....	14
3.3.3 Imunoglobulinas	14
3.3.4 Citocinas	15
3.3.4.1 Pró-inflamatórias.....	16
3.3.4.2 Anti-inflamatórias.....	18
3.4 RESPOSTAS IMUNES AGUDAS AO EXERCÍCIO INTENSO PRECEDIDO DE TREINAMENTO MODERADO.....	19
3.5 RESPOSTAS IMUNES CRÔNICAS AO EXERCÍCIO.....	20
3.5.1 Número e distribuição de leucócitos	21
3.5.2 Funcionalidade das células do sistema imune	21
3.5.2.1 Linfócitos.....	22

3.5.2.2 Células <i>natural killer</i> (NK).....	22
3.5.2.3 Neutrófilos.....	22
3.5.2.4 Monócitos/Macrófagos.....	23
3.5.3 Imunoglobulinas	23
3.6 EXERCÍCIO E INFECÇÃO.....	24
3.7 <i>OVERTRAINING</i>	25
3.7.1 Aspectos conceituais	25
3.7.2 Etiologia do <i>overtraining</i>	28
3.7.2.1 Microtrauma tecidual adaptativo.....	28
3.7.2.2 Citocinas e perturbações neuroendócrinas.....	29
3.7.2.3 Estresse oxidativo.....	31
3.7.2.4 Depleção de glicogênio	32
3.7.2.5 Neurotransmissores e <i>overtraining</i>	34
3.7.2.6 Sistema imune e <i>overtraining</i>	35
3.7.3 Detecção do <i>overtraining</i>	36
3.7.3.1 Parâmetros imunológicos no <i>overtraining</i>	38
3.8 NUTRIÇÃO, SISTEMA IMUNE E <i>OVERTRAINING</i>	39
3.8.1 Carboidratos	40
3.8.2 Proteínas	44
3.8.2.1 Glutamina.....	46
3.8.3 Antioxidantes	49
4.0 CONCLUSÕES	52
REFERÊNCIAS	55

RESUMO

Investigando o exercício como fator de indução de estresse, vários estudos tem demonstrado alterações agudas e crônicas no sistema imunológico. Tais alterações imunológicas sugerem uma relação entre os sistemas muscular, nervoso e endócrino, envolvendo perturbações na contagem total e subclasses de leucócitos, atividades funcionais de células imunológicas, concentração sérica de anticorpos e citocinas. Pesquisas sugerem que o treinamento físico de intensidade moderada aumenta a imunocompetência, ao passo que o treinamento intenso causa imunossupressão. O principal reflexo da imunossupressão é o risco aumentado de infecções no trato respiratório superior (ITRS). Infecções repetidas associadas a outros sinais e sintomas como fadiga, perda de apetite e diminuição da força muscular configuram a síndrome do *overtraining*, acometendo um grande número de atletas de alta *performance*. Como o aprimoramento das capacidades físicas dos atletas e a melhora nos rendimentos esportivos constituem uma questão central no desporto, é de suma importância o entendimento dos fatores que levam ao *overtraining* associado à depressão do sistema imunológico. Fatores relacionados ao treinamento, como volume e intensidade, bem como fatores extratreinamento, dentre os quais nutrição, viagens e questões psicossociais, influenciam na magnitude destas alterações. A suplementação com nutrientes específicos tem sido amplamente estudada na tentativa de reverter ou atenuar as respostas supressivas do sistema imune, assim como os sintomas do *overreaching/overtraining*. A literatura científica tem demonstrado melhores evidências em estudos com suplementação com carboidratos (CHO) na prevenção da imunossupressão e na atenuação dos efeitos deletérios do *overtraining*.

Palavras-chave: *overtraining*, imunologia, nutrição.

ABSTRACT

Investigating the exercise as a stress factor, several studies have demonstrated acute and chronic changes in immune system. These immunological changes suggest a relationship between muscular, nervous and endocrine system, involving disturbances in number and subclasses of leukocyte, functional activities of immune cells, serum antibodies and cytokines. Researches suggest that moderate intensity of physical training increases the immune response, while the intense training causes immunosuppression. The main reflection of immunosuppression is the increased risk of upper respiratory tract infections (URTI). Repeated infections associated with other signs and symptoms such as fatigue, loss of appetite and decreased muscle strength configure the overtraining syndrome, which affects a large number of high-performance athletes. Improvement of physical fitness and sports performance of athletes have a central issue in sport, so is too much important to understand the factors that lead to overtraining associated with depression of the immune system. Factors related to training, such as volume and intensity, as well as extra training factors, as nutrition, travel and social issues, influence the magnitude of these changes. Supplementation with specific nutrients has been widely studied in an attempt to reverse or attenuate the suppressive response of the immune system, such as symptoms of overreaching/overtraining. The scientific literature has shown best evidences in studies that use supplementation with carbohydrates (CHO) to prevention immunosuppression and to attenuate deleterious effects of overtraining.

Keywords: overtraining, immunology, nutrition.

1 INTRODUÇÃO

Os efeitos positivos conferidos à saúde humana pela realização do exercício físico regular são extensos e bem documentados. Inerente ao sistema imunológico, vários estudos tem demonstrado que o exercício induz alterações tanto de forma aguda como crônica (ROSA; BATISTA JÚNIOR, 2005). Desta forma, ampliou-se a visão de que o sistema imunológico desempenharia respostas apenas a agentes infecciosos, estabelecendo, então, o exercício como fator de indução de estresse e a resposta ao treinamento como resposta adaptativa frente a esta situação (PEDERSEN; HOFFMAN-GOETZ, 2000; ROSA; VAISBERG, 2002; NASCIMENTO et al., 2004).

Dados clínicos e epidemiológicos sugerem que o treinamento físico de intensidade moderada aumenta a imunocompetência, ao passo que o treinamento intenso causa imunossupressão. O principal reflexo da imunossupressão é o risco aumentado de infecções no trato respiratório superior (ITRS) (PEDERSEN; HOFFMAN-GOETZ, 2000; ROSA; VAISBERG, 2002; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a). Recidivas de ITRS, associadas a outros sinais e sintomas, enquadram o atleta na síndrome do *overtraining*. Efeitos deletérios como queda no desempenho, fadiga crônica e distúrbios psicológicos são apresentados usualmente por indivíduos acometidos por esta síndrome. Para tanto, faz-se necessário estudar os fatores que direcionam à imunossupressão e à instalação da síndrome do *overtraining*, no intuito de detectar e intervir precocemente (SILVA, SANTHIAGO, GOBATTO, 2006).

Fatores como elevação abrupta de intensidade e/ou duração do treinamento, associados a períodos insuficientes de recuperação, são vastamente descritos pela literatura na etiologia da síndrome. Contudo, fatores extratreinamento e extracompetição também devem ser levados em consideração, como questões psicológicas, viagens e dietas inadequadas (SMITH, 2003). A eficácia da suplementação nutricional na redução dos efeitos deletérios ocorridos no *overtraining* e/ou na imunossupressão tem sido avaliada em atletas de alto rendimento (ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005b).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Descrever as alterações imunológicas agudas e crônicas no treinamento sob diferentes condições de duração e intensidade.

1.1.2 Relacionar exercício físico com o risco de infecção, buscando relações de causalidade.

1.1.3 Definir *overtraining*, descrevendo seus sinais e sintomas.

1.1.4 Descrever os principais modelos hipotéticos propostos para explicar a etiologia do *overtraining*.

1.1.5 Discutir marcadores utilizados para a detecção do *overtraining*, com ênfase aos parâmetros imunológicos.

1.1.6 Elucidar o papel dos nutrientes na modulação do sistema imune, abordando a eficácia de intervenções dietéticas realizadas nas condições de *overtrainig* e/ou imunossupressão relacionada ao excesso de treinamento.

2 METODOLOGIA

Realizou-se levantamento bibliográfico em bases de dados eletrônicas, delimitando o período das publicações entre 2000 a 2009, buscando-se tanto revisões que abordassem o *overtraining* e as alterações do sistema imune no exercício, como artigos originais que avaliassem o papel da suplementação dietética em tais situações. As bases consultadas foram: Scielo, Lilacs e PubMed. Os termos utilizados na pesquisa foram: exercício físico, treinamento, supratreinamento, sistema imune, nutrição, dieta, suplementação e seus correspondentes em inglês: *physical exercise, training, overtraining, immune system, nutrition, diet e supplementation*.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO

O sistema imunológico é constituído pelo conjunto de células e moléculas que desempenham respostas quando há exposição do organismo a substâncias estranhas, que podem ser infecciosas ou não infecciosas (ABBAS; LITCHMAN; POBER, 2003). A cascata de reações disparada ao contato com antígenos é denominada resposta imune, sendo determinante na destruição e remoção do agente agressor, além de estabelecer memória imunológica (LEANDRO et al., 2007). Estas respostas coordenadas tem o intuito de proteger o hospedeiro contra a instalação de uma infecção sistêmica e/ou sucessivas infecções (ABBAS; LITCHMAN; POBER, 2003; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a).

Os leucócitos são as unidades móveis do sistema imune. As populações leucocitárias compreendem os (1) granulócitos polimorfonucleares (neutrófilos, basófilos, eosinófilos e mastócitos), (2) os mononucleados (monócitos, que são células precursoras de macrófagos) e (3) os linfócitos (células T, B e *natural killer* – NK) (DUARTE; MACIEL JÚNIOR, 2005; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a). As células imunes são originadas e maturadas nos órgãos linfóides primários (medula óssea e timo) e interagem com outras células e agentes estranhos nos órgãos linfóides secundários (baço, linfonodos e anexos linfóides, como placas de Peyer e linfócitos intraepiteliais) (DUARTE; MACIEL JÚNIOR, 2005; LEANDRO et al., 2007).

Enquadra-se a resposta imune em duas categorias: inata e adaptativa. Esta divisão baseia-se nos elementos de defesa, vigor, especificidade e memória relacionada a cada tipo de resposta. A literatura faz esta distinção por questões didáticas, já que ambas as respostas atuam praticamente de forma simultânea (ROSA; VAISBERG, 2002; GLEESON; NIEMAN; PEDERSEN, 2004; DUARTE; MACIEL JÚNIOR, 2005).

3.1.1 Resposta imune inata

A resposta imune inata caracteriza-se por responder aos estímulos antigênicos de maneira não específica, sendo considerada uma primeira linha de defesa do organismo (DUARTE; MACIEL JÚNIOR, 2005; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a). Este tipo de resposta possui capacidade limitada para distinguir os diferentes tipos de patógenos, reagindo sempre de forma parecida ao contato com diferentes agentes infecciosos (ABBAS; LITCHMAN; POBER, 2003).

Participam da resposta inata as barreiras anatômicas, as células fagocitárias e *natural killer* (NK), e fatores solúveis, que incluem o sistema complemento e proteínas de fase aguda (ROSA; VAISBERG, 2002; DUARTE; MACIEL JÚNIOR, 2005; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a).

As barreiras anatômicas, como epitélio e mucosa, além de conferirem proteção mecânica aos agentes estranhos, secretam substâncias microbidas em suas superfícies (ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a). O muco do trato respiratório superior, por exemplo, é capaz de reter as partículas estranhas inaladas, enquanto a barreira ciliar da região atua expelindo estes elementos. A lisozima, presente em secreções corporais como saliva e lágrima, promove a lise das paredes bacterianas (DUARTE; MACIEL JÚNIOR, 2005).

Os macrófagos, neutrófilos e eosinófilos desempenham alta atividade fagocítica, que consiste basicamente no englobamento, digestão e eliminação de antígenos. Aos macrófagos são atribuídas também as funções de apresentação de antígenos, produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e de citocinas, mediadores de reações que geralmente acompanham a lesão celular (LEANDRO et al., 2007). As células NK induzem, ao contato com anticorpos, a liberação de perforinas, que promovem a lise osmótica das células infectadas através da formação de canais hidrofóbicos na superfície celular. Além disso, liberam enzimas que fragmentam o DNA antigênico, levando as células infectadas à apoptose (morte celular programada) (DUARTE; MACIEL JÚNIOR, 2005).

O recrutamento de células para a atividade fagocítica no local de infecção é potencializado por fatores solúveis. Após a invasão por agentes estranhos, quando há quebra das barreiras naturais do organismo, os fagócitos são atraídos para o sítio de ação por fragmentos do sistema complemento, processo denominado quimiotaxia. O influxo dos fagócitos do espaço intravascular para o interstício se dá pela união de células endoteliais, promovida por moléculas de adesão do sistema complemento. Além da atividade quimiotática, os fragmentos do sistema complemento atuam na opsonização (ligação à parede celular) de microorganismos, facilitando sua fagocitose. Outros fragmentos atuam na lise osmótica de células infectadas, formando canais hidrofóbicos na membrana celular. A proteína C-reativa, uma proteína de fase aguda, atua também na opsonização de agentes infecciosos (DUARTE; MACIEL JÚNIOR, 2005).

Evidencia-se, portanto, que a resposta inata desempenha predominantemente as funções básicas de proteção mecânica e recrutamento das células fagocitárias e moléculas efetoras para o local de infecção (DUARTE; MACIEL JÚNIOR, 2005).

3.1.2 Resposta imune adaptativa

Enquanto a resposta imune inata consiste na destruição de células infectadas sem necessidade de sensibilização prévia, a resposta adaptativa torna-se mais eficiente após cada encontro subsequente com o mesmo agressor, pois apresenta memória. Quando o agente infeccioso supera os mecanismos da primeira linha de defesa, o que pode ser determinado por fatores como patogenicidade e integridade de barreiras, o organismo passa a exigir uma resposta mais especializada. Esta reação altamente específica para determinado patógeno é mediada pelos receptores de membrana dos linfócitos T e B, que são mediadores da resposta celular. A resposta humoral é mediada por imunoglobulinas, glicoproteínas secretadas pelos linfócitos B que atuam como

anticorpos (ROSA; VAISBERG, 2002; ABBAS; LITCHMAN; POBER, 2003; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a).

Os linfócitos T possuem ampla diversidade de receptores específicos nas superfícies de membrana que modulam a resposta imunológica. Importantes linfócitos nas reações imunes são os linfócitos T com marcadores antigênicos de membrana CD4⁺ e CD8⁺ (LEANDRO et al., 2007).

Antígenos fagocitados pelos macrófagos, associados a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade classe II (MHC II), são apresentados aos receptores antigênicos dos linfócitos T CD4⁺. Estes, por sua vez, estimulam a atividade dos fagócitos, auxiliando no aprimoramento da resposta inata. Desta forma, as células CD4⁺ são denominadas linfócitos auxiliares (ou “*helper*”). Além disso, os linfócitos T, após o reconhecimento do antígeno, proliferam-se, dando origem a células com a mesma linhagem de receptores antigênicos do original. Alguns se diferenciam em células efectoras, promovendo diretamente a lise de antígenos (ABBAS; LITCHMAN; POBER, 2003). Já os linfócitos T CD8⁺ são considerados linfócitos citotóxicos ou supressores. Antígenos endógenos (exemplo: vírus) associam-se a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade classe I (MHC I) e são apresentados aos linfócitos CD8⁺, que irão atuar na fragmentação das células infectadas após sofrerem diferenciação (DUARTE; MACIEL JÚNIOR, 2005). As imunoglobulinas de superfície das células B identificam microorganismos e toxinas extracelulares, estimulando a produção de imunoglobulinas específicas que serão liberadas na circulação. Unidas aos antígenos, formam o complexo denominado antígeno-anticorpo, possibilitando sua eliminação (ABBAS; LITCHMAN; POBER, 2003).

Após as fases de reconhecimento e ativação (proliferação e diferenciação) da resposta imunitária, os linfócitos ativados pelos antígenos desenvolvem reações que conduzem a eliminação antigênica, estágio denominado fase efetora. Antígenos ligados a imunoglobulinas são dirigidos à fagocitose. Os anticorpos ativam também o sistema complemento, cujos fragmentos estimulam a lise e a fagocitose dos microorganismos. Os mecanismos desta fase são igualmente mediadores da resposta inata (ABBAS; LITCHMAN; POBER, 2003).

Verifica-se, portanto, que as respostas imunes inata e adaptativa possuem mecanismos que atuam de forma integrada. Como exemplo, os macrófagos, após realizarem fagocitose, apresentam antígenos aos linfócitos T para o reconhecimento e elaboração de uma reação específica. Outro mecanismo que mostra esta associação é a resposta imunitária ao estímulo inflamatório, que conduz a secreção de citocinas pelos macrófagos. Determinadas citocinas, por sua vez, estimulam a funcionalidade das células T, que são ativadoras dos macrófagos. Esta relação bi-direcional permite que o sistema imune adaptativo aprimore as capacidades da imunidade inata em eliminar antígenos (ABBAS; LITCHMAN; POBER, 2003).

3.2 EXERCÍCIO FÍSICO COMO FATOR DE ESTRESSE AO SISTEMA IMUNOLÓGICO

O sistema imunológico parece ser sensível tanto aos agentes infecciosos como às alterações na homeostase orgânica, como ocorre no estresse (LEANDRO et al., 2007). Estressores físicos, como trauma e queimadura, e condições clínicas, como cirurgia e sepse, induzem uma série de respostas imunes, similares às aquelas que ocorrem no exercício físico (PEDERSEN; HOFFMAN-GOETZ, 2000). Desse modo, tem sido amplamente investigado o exercício como fator de indução de estresse ao sistema imunológico e a resposta ao treinamento como resposta adaptativa frente a esta situação (PEDERSEN; HOFFMAN-GOETZ, 2000; ROSA; VAISBERG, 2002; NASCIMENTO et al., 2004).

As alterações no sistema imune induzidas pelo exercício sugerem uma relação bi-direcional entre os sistemas imune e neuro-endócrino, ocorrendo regulação intra e inter-sistemas por fatores solúveis como hormônios, neuropeptídeos e neurotransmissores. No exercício, há ativação do sistema nervoso simpático (SNS), que resulta no aumento das concentrações de catecolaminas, e ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA), que induz o aumento nas concentrações de

glicocorticóides e outros hormônios. As células do sistema imunológico apresentam receptores para vários hormônios do estresse, além de secretarem citocinas que vão atuar em órgãos neuroendócrinos. A descrição desta relação bi-direcional teve importância capital no entendimento da imunologia do exercício, demonstrando a forma multiconectada em que o sistema imune atua (ROSA; VAISBERG, 2002; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a; LEANDRO et al., 2007).

O exercício físico pode induzir perturbações em ambas as divisões do sistema imune. Assim, os componentes imunológicos irão sofrer modificações, de acordo com o estímulo recebido, nos seguintes parâmetros: distribuição de subclasses de leucócitos, atividades funcionais de células efetoras, concentração sérica de anticorpos e citocinas (ROSA; VAISBERG, 2002; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a; LEANDRO et al., 2007). Fatores ambientais, psicossociais e estilos de vida, como dieta e treinamento, são também fatores condicionantes às alterações imunológicas no exercício (MARCOS; NOVA; MONTERO, 2003; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a).

A magnitude e o direcionamento das respostas imunes são influenciados pelo tipo, intensidade, duração e frequência do esforço (NASCIMENTO et al., 2004; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a). A capacidade aeróbia ou consumo máximo de oxigênio ($VO_{2m\acute{a}x.}$) é um indicador de intensidade amplamente referido na literatura, e reflete a região na qual o consumo de oxigênio durante o exercício alcança um platô ou apresenta leves aumentos com incrementos de intensidade do esforço. Classifica-se o exercício físico em leve quando o $VO_{2m\acute{a}x.}$ encontra-se abaixo de 50% $VO_{2m\acute{a}x.}$, moderado de 50% a 75% $VO_{2m\acute{a}x.}$ e intenso acima de 75% $VO_{2m\acute{a}x.}$ (MCARDLE; KATCH; KATCH, 2003a).

3.3 RESPOSTAS IMUNES AGUDAS AO EXERCÍCIO

Respostas agudas ao exercício são as alterações repentinas e transitórias causadas ao sistema imune por uma sessão de exercício. Essas mudanças estão intimamente relacionadas ao aumento do metabolismo, da produção de calor e aos ajustes hormonais e fisiológicos durante o exercício físico (ROSA; VAISBERG, 2002; NASCIMENTO et al., 2004; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a).

As respostas imunes ao exercício de intensidade leve e moderada são bastante conhecidas e seus benefícios à saúde são amplamente relatados. A seguir, as alterações descritas terão mais destaque no exercício intenso e prolongado, que, em geral, encontra-se mais associado à imunossupressão (ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a; LEANDRO et al., 2007).

3.3.1. Número e distribuição de leucócitos

Exercícios de intensidades elevadas induzem alterações bifásicas na contagem de leucócitos no sangue, ocorrendo aumento entre 50 a 100% na contagem leucocitária total imediatamente após o exercício, com maior expressão dos neutrófilos e das subpopulações linfocitárias (PEDERSEN; TOFT, 2000; HONG et al., 2005). Após 30 minutos do período de recuperação, o número de linfócitos é reduzido para 30% a 50% dos níveis pré-exercício, enquanto verifica-se uma sustentada neutrofilia (ROSA; VAISBERG, 2002; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a; LEANDRO et al., 2007).

As alterações na distribuição destas células no compartimento vascular decorrem da secreção de epinefrina e cortisol. Durante uma sessão de exercício de intensidade elevada, as concentrações destes hormônios são aumentadas. O exercício promove também um rápido aumento na densidade de β_2 -adrenorreceptores nas membranas celulares de linfócitos, sendo que as células NK apresentam maior densidade destes

receptores, seguidas pelos linfócitos TCD8+, consideradas células citotóxicas ou supressoras. Este fato explica o aumento elevado destas células imediatamente após exercício intenso, quando há maior concentração de epinefrina. As células CD4+ apresentam a menor densidade de receptores, sendo, portanto, menos sensíveis ao estresse induzido pelo exercício. Após o término do exercício, as concentrações de epinefrina são reduzidas imediatamente para os valores basais, ao passo que as concentrações de cortisol permanecem elevadas por pelo menos 2 horas após o exercício, acarretando em uma prolongada neutrofilia (PEDERSEN; HOFFMAN-GOETZ, 2000; ROSA; VAISBERG, 2002; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a).

Em relação à contagem de monócitos, o exercício agudo, independente da intensidade ou duração, provoca uma momentânea monocitose (ROSA; VAISBERG, 2002). Esta alteração está associada às alterações hemodinâmicas vasculares e conseqüente aumento da demarginação de monócitos (ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a).

3.3.2 Funcionalidade das células do sistema imune

3.3.2.1 Linfócitos

Os linfócitos T, responsáveis pela coordenação da resposta adaptativa celular, proliferam-se extensamente antes de se diferenciarem em células efetoras para imunização específica (PEDERSEN; HOFFMAN-GOETZ, 2000; ABBAS; LITCHMAN; POBER, 2003). A capacidade funcional destas células é usualmente determinada por estudos que utilizam mitógenos *in vitro* para estimular a proliferação de linfócitos, mimetizando o que ocorreria *in vivo* (PEDERSEN; HOFFMAN-GOETZ, 2000; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a).

Estudos relatam redução na atividade proliferativa linfocitária após exercícios de alta intensidade. Rogero e Tirapegui (2005) referem a diminuição da proliferação de linfócitos estimulada por mitógenos *in vitro* e *in vivo* após exercício intenso, o que se estende por várias horas após o seu término. Pedersen e Hoffman-Goetz (2000), em uma revisão, verificaram estudos em humanos em que a resposta proliferativa dos linfócitos T CD4+ aos mitógenos fitohematoglutina e concavalina A (ConA) declinaram durante horas após o exercício. O estudo ressalta, contudo, que a menor resposta proliferativa não significa exatamente imunossupressão, mas apenas um reflexo proporcional ao declínio do número de linfócitos.

A inibição da proliferação de linfócitos está associada ao aumento da contagem de células NK. Uma vez que estas células não respondem ao estímulo mitogênico e estão presentes em maior porcentagem após o exercício intenso, há uma menor resposta proliferativa (ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a). A redução da função linfocitária está também associada à elevação fisiológica de epinefrina e cortisol durante o exercício de alta intensidade. Atribui-se a estes hormônios a inibição da responsividade de linfócitos à mitógenos (ROSA; VAISBERG, 2002; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a).

3.3.2.2 Células *natural killer* (NK)

A atividade funcional de células NK aumenta de acordo com a intensidade do exercício. Estudos apontam aumento da atividade citotóxica das células NK logo após o término do exercício, seguido da queda desta função, para valores abaixo dos valores basais, no período de cerca de duas horas de recuperação. Essa supressão é observada em exercícios de longa duração (ROSA, VAISBERG, 2002; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a).

O aumento da atividade citotóxica imediatamente após o exercício se deve ao recrutamento de células NK para dentro da circulação sanguínea (PEDERSEN;

HOFFMAN-GOETZ, 2000; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005). Porém, ainda é pouco esclarecida a causa da queda da funcionalidade destas células no período de recuperação, já que a epinefrina e cortisol estão associados apenas à redistribuição celular. Fatores como a queda na contagem celular, endorfinas e a liberação de prostaglandinas por neutrófilos e macrófagos são sugeridos por alguns estudos como possíveis explicações para essa supressão (ROSA; VAISBERG, 2002; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a).

As células NK são consideradas como a primeira linha de defesa contra infecções virais e células tumorais, com potencial atividade citolítica a estas células sem necessidade de imunização prévia. Reduzir a funcionalidade das células NK implica em diminuir sua habilidade na defesa inata e em destruir certo número de células cancerígenas (PEDERSEN; HOFFMAN-GOETZ, 2000; PEDERSEN; TOFT, 2000; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a).

3.3.2.3 Neutrófilos

A prolongada neutrofilia após exercício de longa duração é um dos fatores mais pronunciados como resposta aguda ao exercício. Os neutrófilos desempenham importante papel como primeira linha de defesa do organismo em resposta à infecção, com funções de aderência, quimiotaxia, fagocitose, degranulação e destruição de microorganismos. Intensidades moderadas de exercício, em geral, associam-se ao aumento destas funções. O exercício extenuante, por sua vez, reduz estas funções (PEDERSEN; HOFFMAN-GOETZ, 2000). Apesar dessa diminuição, alguns estudos indicam que este processo corresponde a um pequeno período transitório logo após o exercício, já que alguns achados indicam aumento da atividade fagocítica após exercícios exaustivos (ROSA; VAISBERG, 2002).

3.3.2.4 Monócitos/macrófagos

As células da série monócito/macrófago tem uma variedade de funções aumentada em exercício agudo moderado ou intenso, incluindo quimiotaxia, fagocitose e atividade citotóxica (ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a). Silveira (2006) estudou a atividade funcional de macrófagos em ratos submetidos a treinamento moderado agudo (natação). Os resultados mostraram que o exercício induz intensa ativação na capacidade fagocítica. O exercício exaustivo, por sua vez, está relacionado à queda na função antiviral de macrófagos alveolares, alterações associadas ao aumento das concentrações plasmáticas de catecolaminas (ROSA; VAISBERG, 2002).

Uma vez que os monócitos participam de respostas imunes mediadas por linfócitos, a redução de sua funcionalidade, associada à secreção aumentada de epinefrina e cortisol, afeta indiretamente a proliferação de linfócitos (ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a).

3.3.3 Imunoglobulinas

Imunoglobulinas são glicoproteínas produzidas pelas células B que atuam como receptores de superfície celular, ou estão livres no sangue e na linfa, atuando como anticorpos, pois reagem com um antígeno específico. As imunoglobulinas desempenham importante papel na defesa do organismo, e baixas concentrações podem indicar risco aumentado de infecção (ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a).

A produção total de imunoglobulinas após exercícios de média e alta intensidade tem sido descrita como alta. É observada, contudo, a secreção de imunoglobulina A (IgA) reduzida em relação às outras imunoglobulinas em atletas de elite (ROSA; VAISBERG, 2002).

Embora constitua apenas 10% a 15% do total de imunoglobulinas séricas, a IgA é a principal mediadora da resposta imune humoral nas superfícies de mucosas, que, assim como o trato respiratório superior, são consideradas como a primeira barreira de colonização de microorganismos. Os níveis desta imunoglobulina nos fluidos das mucosas estão correlacionados com a resistência às ITRS, podendo a taxa de secreção de IgA salivar ser utilizada como grande marcador da resposta imune de mucosas. Concentrações reduzidas de IgA salivar tem sido reportadas por uma grande variedade de estudos com exercícios de alta intensidade e longa duração. Estes estudos fornecem evidências de que a redução da secreção de IgA salivar, que reflete a supressão da imunidade de mucosas, é associada com aumento da incidência de ITRS (PEDERSEN; HOFFMAN-GOETZ, 2000; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a).

O percentual de células B não apresenta mudanças em relação ao exercício, sugerindo que a supressão da secreção de imunoglobulinas não se deve às alterações na quantidade destes linfócitos (PEDERSEN; HOFFMAN-GOETZ, 2000).

3.3.4 Citocinas

A resposta imunológica está inserida no conjunto da resposta inflamatória, uma reação a uma lesão tecidual, que pode ser de origem biológica (vírus, bactérias, parasitas), química (toxinas, metais tóxicos) ou física (trauma) (ABBAS; LITCHMAN; POBER, 2003). Entre os agressores físicos, insere-se o microtrauma da fibra muscular, gerado pelo exercício físico de alta intensidade e longa duração (SMITH, 2003; SILVA; SANTHIAGO; GOBATTO, 2006).

Pedersen e Hoffman-Goetz (2000) sugerem que a microrruptura de fibras musculares dá início à produção local de citocinas, proteínas solúveis que são lançadas ao sítio de inflamação em resposta à lesão tecidual. Estas citocinas facilitam o influxo de linfócitos e células fagocíticas que participam da remoção do antígeno e da cicatrização do tecido. As citocinas podem estimular ou inibir a proliferação de

subpopulações linfocitárias, modulando o sistema imune de forma positiva ou negativa no exercício. As respostas das citocinas variam pelo tipo, intensidade e duração do exercício, bem como pela especificidade e sensibilidade dos instrumentos utilizados para avaliação (PEDERSEN; TOFT, 2000; LEANDRO et al., 2007).

Os efeitos do exercício na dinâmica dos linfócitos podem estar relacionados aos efeitos do exercício na resistência a infecções. A malignidade e as repostas às citocinas podem estar ligadas ao dano muscular. Parâmetros que indicam imunossupressão, como a redução na concentração e proliferação de linfócitos e supressão dos níveis de IgA secretória na saliva, se apresentam simultaneamente aos maiores níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias na circulação, indicando relação entre contração muscular e resposta imunológica (PEDERSEN; TOFT, 2000).

Pedersen et al. (2007) sugerem que citocinas que são produzidas, expressas e liberadas pelas fibras musculares devem ser classificadas como “miocinas”. O músculo esquelético é capaz de secretar uma série de miocinas, que podem potencializar ou inibir efeitos inflamatórios. A identificação do músculo como órgão produtor de citocinas permitiu estabelecer não somente uma conexão entre contração muscular e alterações imunes, mas também atribuir às miocinas um papel metabólico (PEDERSEN et al., 2007).

3.3.4.1 Pró-inflamatórias

A resposta inflamatória local é acompanhada por uma reação sistêmica conhecida como resposta de fase aguda, que compreende a produção de uma série de citocinas e proteínas de fase aguda, como a proteína C-reativa (PCR), secretadas por células imunológicas, que estão aumentadas no exercício (ZALDIVAR, et al., 2006). As citocinas fator necrose tumoral alfa (FNT- α), interleucina 1-beta (IL-1 β) e interleucina-6 (IL-6) são responsáveis pela produção da maior parte dos aspectos da fase aguda, sendo consideradas usualmente como inflamatórias, embora a IL-6 não

induza inflamação de forma direta, podendo ser considerada como uma citocina “responsiva à inflamação” (PEDERSEN; TOFT, 2000).

A secreção de IL-6 é aumentada em resposta ao exercício, sendo declinada durante o período de recuperação. A magnitude do aumento de IL-6 está relacionada à duração e intensidade do esforço, massa muscular envolvida e capacidade de *endurance* (PEDERSEN et al., 2007). Achados indicam também que a IL-6 é responsiva à depleção de glicogênio muscular, evidenciando o papel metabólico desta citocina (RONSEN et al., 2002; PEDERSEN et al., 2007).

Quando presente em altas concentrações durante a fase crônica da insuficiência cardíaca congestiva (ICC), o FNT- α pode ser prejudicial, reduzindo a capacidade de realização de exercício físico. Evidências científicas sugerem que o FNT- α , juntamente com a interleucina-6 (IL-6) tem atuação importante tanto na patogênese quanto no desenvolvimento desta condição. Programas de treinamento físico moderado atuam como imunomodulador positivo, pela redução destas citocinas pró-inflamatórias produzidas por monócitos e macrófagos, revertendo parcialmente as alterações inflamatórias decorrentes do quadro de ICC (ROSA; BATISTA JÚNIOR, 2005).

Atribui-se a IL-6 papel importante em situações de doenças crônicas como diabetes tipo 2. O exercício parece exercer efeito protetor ao estimular a secreção de IL-6 que, por conseguinte, suprime a atividade do FNT- α , que desempenha papel na resistência à insulina (PEDERSEN et al., 2007). Nota-se, portanto, que a IL-6 não exerce fundamentalmente efeitos adversos, sendo sua ação dependente da condição clínica.

Evidências indicam que IL-1, FNT- α e IL-6 contribuem para o catabolismo protéico muscular. A presença de IL-1 no músculo esquelético por vários dias após o exercício sugere possível envolvimento desta citocina no dano muscular ou degradação protéica. As citocinas IL-1 α , IL-1 β e FNT- α estimulam a secreção de prostaglandinas pelos macrófagos, como a prostaglandina E₂ (PGE₂), relacionada à dor muscular tardia. As respostas das citocinas aos músculos injuriados parecem ser similares à suas respostas nas condições patológicas como trauma e sepse, nos quais

ocorre liberação de citocinas inflamatórias que induzem efeitos biológicos como depressão do miocárdio, vasodilatação e agregação leucocitária (PEDERSEN; HOFFMAN-GOETZ, 2000).

O exercício não é caracterizado completamente pelo desenvolvimento de resposta inflamatória sistêmica. Esta resposta pode ocorrer devido à secreção transitória de citocinas em resposta ao exercício (PEDERSEN; HOFFMAN GOETZ, 2000). Embora a leucocitose induzida pelo exercício seja bem descrita como um fenômeno de ativação da inflamação, Zaldivar et al. (2006) verificaram que o exercício induz a expressão de citocinas tanto pró-inflamatórias, (TNF- α e IL-6) quanto anti-inflamatórias (IL-4) e hormônio de crescimento (GH) em resposta à inflamação. Estes mecanismos provavelmente refletem a tentativa do organismo em conter a inflamação induzida, além de prepará-lo para uma variedade de estressores impostos pelo exercício (ZALDIVAR et al., 2006).

3.3.4.2 Anti-inflamatórias

Os inibidores biológicos das citocinas inflamatórias incluem o antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra), antagonista do receptor de FNT- α (FNT-*ara*) e as citocinas anti-inflamatórias interleucina-4 (IL-4) e interleucina-10 (IL-10). Estes inibidores de citocinas e citocinas anti-inflamatórias restringem a magnitude e duração da resposta inflamatória ao exercício (PEDERSEN; HOFFMAN-GOETZ, 2000).

A secreção de IL-1ra ocorre em resposta a secreção aumentada de IL-6 em exercícios extenuantes. Isto é, o aumento de níveis circulantes de IL-1ra reflete a ação do organismo à inflamação estimulada pela IL-6, sendo que os níveis destas citocinas geralmente retornam aos níveis basais após o término do exercício (RONSEN et al., 2002). O pico de IL-1ra, contudo, ocorre cerca de 2 horas após a cessão do exercício, ao passo que os níveis de IL-6 encontram-se nos maiores níveis imediatamente após o término do exercício (PEDERSEN; TOFT, 2000). O pico de IL-6 foi

significativamente maior após a realização de uma sessão de exercício intenso precedida de outra sessão, com curto período de recuperação (3 horas). Conclui-se que a ação inflamatória da IL-6 se sobressai em exercícios exaustivos e com tempo de descanso insuficiente, inibindo a ação anti-inflamatória usualmente lançada em resposta a uma sessão única de exercício (ZALDIVAR et al., 2006).

A secreção de citocinas e a indução de uma resposta inflamatória é geralmente transitória, em condições em que o exercício é realizado com intensidades relativamente moderadas e com períodos de descanso adequados. O estresse imposto pelo exercício intenso, prolongado e realizado em sessões repetidas, sem o período adequado de descanso, induz alterações na capacidade do organismo em conter a inflamação. Os níveis de IL-6 encontram-se elevados por até 2 horas após o término de um exercício extenuante, tendo estes níveis relação positiva com a depleção de glicogênio e degradação muscular. Configura-se, portanto, uma inflamação sistêmica, pela maior magnitude das ações inflamatórias (ZALDIVAR et al., 2006).

3.4 RESPOSTAS IMUNES AGUDAS AO EXERCÍCIO INTENSO PRECEDIDO DE TREINAMENTO MODERADO

Estudos demonstram que respostas supressivas na proliferação e na contagem celular podem ser atenuadas com a aplicação de treinamento prévio de intensidade moderada. Dessa forma, o organismo parece utilizar mecanismos de tolerância ao agente estressor, conduzindo a uma adaptação na resposta imune ao treinamento (LEANDRO et al., 2007).

Nascimento et al. (2004) verificaram o perfil leucocitário e a taxa de fagocitose em ratos submetidos a estresse agudo, previamente treinados em intensidade moderada. Os resultados demonstraram que os ratos previamente exercitados não apresentaram alterações significativas na contagem e função dos leucócitos, ao passo que os animais destreinados e submetidos ao estresse apresentaram redução na

contagem de leucócitos, linfócitos, e aumento no número de neutrófilos. As alterações imunes a uma carga súbita de esforço parecem ser atenuadas, portanto, quando precedida por treinamento moderado (NASCIMENTO et al., 2004).

Hong et al. (2005) verificaram aumentos no número de linfócitos em exercício moderado. A demarginação de linfócitos foi menor, contudo, nos indivíduos fisicamente ativos, em relação aos não ativos. Embora não tenha havido diferença nas concentrações de catecolaminas entre os grupos, há um possível papel desempenhado pelo SNS nessa diferença (HONG et al., 2005).

Em resposta a uma carga aguda de exercício físico, ocorre aumento da atividade neuroendócrina, havendo ativação do eixo HHA e consequente liberação de hormônios adrenocorticotróficos (ACTH) que irão estimular a secreção de cortisol pela adrenal. Em resposta à alta secreção de cortisol, a atividade de macrófagos e linfócitos é suprimida (ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a). Além disso, os corticosteróides têm ação antagonista sobre os processos anabólicos do músculo esquelético, associando-se ao catabolismo tecidual, especialmente se o esforço for exaustivo. Diversos estudos demonstram que, no exercício moderado, a liberação destas substâncias é atenuada, o que demonstra uma adaptação do eixo HHA pela estimulação repetida, além de redução da sensibilidade da adrenal ao ACTH (DUCLOS; GOUARNE; BONNEMAISON, 2003; LEANDRO et al., 2007). Além disso, o treinamento moderado promove redução na taxa de apoptose de linfócitos, devido a diminuição da sensibilidade dos linfócitos aos corticosteróides e redução na secreção de citocinas pró-inflamatórias (LEANDRO et al., 2007).

3.5 RESPOSTAS IMUNES CRÔNICAS AO EXERCÍCIO

O exercício físico realizado de forma regular, sistematizado e progressivo é denominado treinamento físico. As variáveis de treinamento, como intensidade, duração e frequência, têm influência sobre a imunocompetência de atletas. As

alterações imunológicas ao treinamento são denominadas respostas crônicas ou adaptativas ao exercício, que, em geral, se distinguem das respostas agudas (ROGERO, TIRAPEGUI, 2005a).

Ao contrário do exercício agudo, pouco é documentado sobre os efeitos do exercício crônico sobre o sistema imune, em função da dificuldade de se controlar variáveis intervenientes como dieta e fatores psicossociais dos atletas, além da necessidade de longos períodos de estudo (PEDERSEN; HOFFMAN GOETZ, 2000; LEANDRO et al., 2007).

3.5.1 Número e distribuição de leucócitos

A maioria dos estudos demonstra alterações profundas na contagem leucocitária após exercício intenso. Contudo, estas alterações são transitórias, não indicando imunossupressão clínica. Durante períodos de treinamento intenso, o número total de leucócitos pode declinar, fenômeno resultante da migração de células a partir da circulação para o interstício (ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a).

A contagem de neutrófilos ao exercício de alta intensidade é reduzida, enquanto o exercício moderado acarreta aumento destas células (ROSA; VAISBERG, 2002). Estudos reportam aumento crônico no percentual de células NK, tanto nos períodos de treinamento moderado quanto intenso (PEDERSEN; HOFFMAN GOETZ, 2000).

3.5.2 Funcionalidade das células do sistema imune

Evidências apontam poucas alterações nas atividades funcionais dos leucócitos no exercício crônico de intensidade moderada, ao passo que estes parâmetros são mais alterados no exercício crônico de alta intensidade (ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a).

3.5.2.1 Linfócitos

A função linfocitária encontra-se suprimida em atletas submetidos a treinamentos exaustivos, assim como a capacidade funcional de neutrófilos (ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a).

3.5.2.2 Células *natural killer* (NK)

Em relação aos linfócitos NK, pesquisas demonstram maior atividade funcional e maior resposta proliferativa estimulada por mitógenos nos indivíduos treinados, em relação aos destreinados (PEDERSEN; HOFFMAN GOETZ, 2000).

3.5.2.3 Neutrófilos

Em períodos de treinamento de baixa intensidade, a função dos neutrófilos não foi modificada, enquanto nos períodos de treinamento intenso houve redução (PEDERSEN; HOFFMAN GOETZ, 2000). Rogero e Tirapegui referem a supressão de neutrófilos como um mecanismo de proteção, visando limitar a inflamação crônica nestas condições.

3.5.2.4 Monócitos/Macrófagos

Um estudo verificou aumento na atividade funcional de macrófagos em ratos submetidos a treinamento de intensidade elevada (76% a 77% $\text{VO}_2\text{máx.}$). A função fagocítica de macrófagos do sistema retículo-endotelial foi potencializada, assim como a proliferação de macrófagos peritoneais estimulada por mitógenos. Estes resultados foram apresentados em grupos treinados por um período de pelo menos 30 até 120 diários, fornecendo evidências de que a elevação na funcionalidade de macrófagos induzida pelo exercício crônico exibiu uma relação dose-dependente com a duração do exercício (SUGIURA et al., 2001).

Macrófagos apresentaram sua habilidade em apresentar antígenos suprimida em exercícios exaustivos praticados por animais, não havendo relação com a contagem celular ou expressão de moléculas de adesão ou do MHC II (CEDDIA; VOSS JR.; WOODS, 2000). Um estudo indicou que macrófagos de ratos treinados exaustivamente tinham menor capacidade de degradar ovoalbumina em peptídeos, sugerindo que defeitos nos mecanismos intracelulares induzidos pelo estresse do exercício reduziram a capacidade de apresentação de antígenos dos macrófagos (CEDDIA; VOSS JR.; WOODS, 2000).

3.5.3 Imunoglobulinas

A literatura demonstra redução nas concentrações séricas de imunoglobulinas durante períodos de exercício intenso, especialmente a IgA. Dada a importância desta imunoglobulina na imunidade de mucosas e a alta incidência de ITRS reportada por atletas de endurance, a concentração de IgA salivar, que tem correlação positiva com os níveis séricos, representa um importante marcador de risco de infecção em atletas (ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a).

3.6 EXERCÍCIO E INFECÇÃO

As alterações imunológicas produzidas pelo exercício e suas variações conforme intensidade e duração do treinamento tem importante significado clínico para os atletas, especialmente no que diz respeito à imunidade da mucosa do trato respiratório superior (PEDERSEN; TOFT, 2000). A principal condição clínica da imunossupressão de atletas é a incidência de infecções no trato respiratório superior (ITRS), que são as mais comumente reportadas por atletas engajados em treinamentos intensos e competições. Permitiu-se, então, estabelecer um elo entre exercício e risco de infecção (GLEESEON; PYNE, 2000).

O modelo “janela aberta” foi proposto para explicar a relação entre exercício e risco de infecção, acreditando-se que, durante o período pós treinamento e/ou competição, que varia de 3 a 72 horas, o decréscimo em determinados parâmetros imunológicos resultante do estresse induzido pelo exercício propiciaria um aumento da vulnerabilidade à infecções virais em função dos mecanismos de resposta imunológica estarem debilitados (NIEMAN, 2000). Estabeleceu-se, portanto, que exercício de leve e moderada intensidade induz melhora na imunocompetência, ao passo que o exercício intenso, prolongado e exaustivo, ao qual atletas de elite são submetidos, está relacionado à imunossupressão (GLEESON; PYNE, 2000; NIEMAN, 2000; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a).

Conclui-se que o exercício físico, realizado de modo intenso, produz alterações imunológicas que comprometem a imunocompetência do organismo devido a maior suscetibilidade à processos infecciosos (NIEMAN, 2000; LEANDRO et al., 2007). A alta incidência de infecções, especialmente as do trato respiratório superior, exerce efeitos deletérios nas capacidades dos atletas em treinar e competir. Especialmente porque ocorrem em períodos cruciais de treinamento e competição, representam queda no rendimento de atletas submetidos a esse tipo de esforço (GLEESON; PYNE, 2000).

Embora haja relação entre treinamento e função imune, é importante considerar variáveis psicossociais, ambientais e dietéticas como partes do processo de

estabelecimento da imunossupressão (LEANDRO et al., 2007). Fatores como tempo de exposição à agentes infecciosos, períodos de sono, estresse mental imposto por viagens e monotonia no treinamento, malnutrição e perda de peso devem ser considerados para ampliar os estudos entre treinamento e imunossupressão (NIEMAN, 2000).

Infecções repetidas, associadas a outros sinais e sintomas, configuram a síndrome do *overtraining*, acometendo um grande número de atletas de alta *performance* (ROSA; VAISBERG, 2002). Quadros de ITRS em atletas com *overtraining* apresentam-se geralmente em ciclos repetitivos. Períodos insuficientes para recuperação da infecção predispõem os desportistas a maiores chances de recidivas, instalando-se assim ciclos infecciosos (ROGERO; TIRAPEGUI, 2005b). Como o aprimoramento das capacidades dos atletas de elite e melhora nos seus rendimentos esportivos constitui uma questão central no desporto, é de suma importância o entendimento dos fatores que levam ao *overtraining*, associado à depressão do sistema imunológico dos esportistas.

3.7 OVERTRAINING

3.7.1 Aspectos conceituais

O *overtraining*, também denominado sobretreinamento e supratreinamento, é uma síndrome multifatorial que ocorre usualmente em atletas submetidos a programas de treinamento exaustivos. Caracteriza-se pelo desequilíbrio entre estresse induzido pelo treinamento e períodos de recuperação, comprometendo essencialmente o desempenho do desportista (SMITH, 2003; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005b; ALVES, COSTA, SAMULSKI, 2006). Estima-se que 10 a 20% dos atletas sejam acometidos por esta síndrome e que estes possuem maiores chances de terem suas carreiras

desportivas encerradas precocemente em decorrência de tal acometimento (MCARDLE; KATCH; KATCH, 2003b).

A busca constante pela melhora no desempenho de esportistas tem conduzido muitos estudos a pesquisar formas de aprimorar as capacidades físicas dos indivíduos. Para atingir tal objetivo, torna-se necessária a adesão a programas de treinamento minuciosamente planejados, os quais aplicam, entre outros, o princípio de sobrecarga. Este princípio consiste em elevar progressivamente a intensidade e/ou volume de treinamento para níveis acima da zona confortável para atletas, visando promover ajustes fisiológicos e estruturais que permitam que os desportistas possam suportar cargas cada vez maiores de esforço, em virtude da supercompensação ocorrida (MCARDLE; KATCH; KATCH, 2003b; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005b; SILVA, SANTHIAGO, GOBATTO, 2006). O aumento das cargas de trabalho corresponde, portanto, a uma fase planejada do treinamento, fazendo-se necessário um período de recuperação adequado para que os níveis fisiológicos do desportista sejam restabelecidos (ROGERO; MENDES; TIRAPEGUI, 2005).

Distinguem-se na literatura as denominações *overtraining* e *overreaching*. Este último caracteriza uma fase aguda do *overtraining*, ocorrendo em curtos períodos que geralmente duram de alguns dias a uma semana. Corresponde à fase planejada de sobrecarga de treinamento, desde que promova os objetivos almejados. Contudo, períodos de descanso insuficientes tornam o treinamento físico cada vez mais extenuante, podendo nem sempre ocorrer a supercompensação e a melhora no desempenho. Atletas excessivamente treinados, isto é, com quadros recidivos de *overreaching* sem o tratamento adequado, podem evoluir para o *overtraining*, uma condição crônica cujo tratamento exige de semanas a meses e pode trazer conseqüências negativas ao rendimento e à saúde dos atletas (ROGERO; MENDES; TIRAPEGUI, 2005; SILVA; SANTHIAGO; GOBATTO, 2006).

Atletas acometidos pela síndrome do *overtraining* apresentam, em associação, vários sinais e sintomas fisiológicos e psicológicos. A deterioração do desempenho do atleta, tanto em treinamentos como em competições, é o indicativo primordial da síndrome. Sinais e sintomas fisiológicos, como redução na tolerância a esforços

máximos, necessidade de tempo de recuperação aumentada, fadiga central e periférica, perda da força muscular e da coordenação, dores musculares e tendinosas e redução na massa muscular são observados e reportados. O sistema imunológico apresenta-se suprimido, sendo a principal manifestação clínica a maior ocorrência de ITRS. Em relação aos aspectos psicológicos, são documentadas alterações de humor, apatia e perda de motivação dentre os principais acometimentos na síndrome (SMITH, 2003; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005b).

Em geral, dois modelos são utilizados para estudar o *overtraining* em humanos: o primeiro faz-se da coleta de dados fisiológicos e psicológicos de atletas em fase de competição, usualmente durante 3 a 8 meses. Comparam-se os dados entre os períodos de alta e baixa intensidade de treinamento, ou entre indivíduos com e sem sintomas da síndrome. Este modelo apresenta a limitação de não haver controle de variáveis intervenientes, como dieta, viagens e variações sazonais. Por outro lado, representa as reais condições de esforço às quais os indivíduos são submetidos (MACKINNON, 2000).

O outro modelo estuda atletas submetidos a programas de treinamento propositalmente intensificados. Por questões éticas, o período de pesquisa não pode ultrapassar quatro semanas, tempo insuficiente para induzir sintomas de *overtraining*. a condição geralmente resultante desse incremento de cargas é o *overreaching*. Embora este modelo não reproduza fielmente às condições de treinamento e competição dos atletas, apresenta a vantagem da possibilidade de controle de variáveis intervenientes no estudo. Ainda que haja limitações éticas e metodológicas, estes modelos de estudo fornecem informações úteis na compreensão dos mecanismos subjacentes ao *overtraining* (MACKINNON, 2000).

3.7.2 Etiologia do *overtraining*

Vários modelos hipotéticos são propostos pela literatura para explicar a etiologia do *overtraining*. Em geral, estudos apontam que a síndrome é oriunda de uma perturbação neuroendócrina, responsável pelo desencadeamento de vários outros distúrbios orgânicos. O estímulo físico gerado pelo esforço de alta intensidade promove perturbações no sistema nervoso, tanto no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) quanto no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG). Contudo, esses distúrbios são descritos atualmente não como desencadeantes do processo, mas sim como conseqüências. Outros mecanismos subjacentes ao *overtraining* são descritos envolvendo, além do sistema nervoso, os sistemas muscular, endócrino e imunológico (ROGERO; MENDES; TIRAPEGUI, 2005).

3.7.2.1 Microtrauma tecidual adaptativo

Atualmente, o fator mais descrito como principal desencadeante do sobretreinamento é o microtrauma tecidual adaptativo (MTA) gerado no tecido muscular. Com a repetição do esforço e o incremento das cargas, normalmente ocorrem microlesões nas fibras musculares, gerando um processo inflamatório local agudo. Caracteriza-se essa fase como neutrofílica, em razão da maior demarginação de neutrófilos, além de serem secretadas para o sítio de ação citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e FNT- α). Esta reação é transitória, já que, na tentativa de conter a inflamação, são disparadas em seguida diversas citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-8, IL-10), direcionando o tecido à reparação no período de recuperação (SMITH, 2003; ROGERO; MENDES; TIRAPEGUI, 2005; SILVA; SANTHIAGO; GOBATTO, 2006).

Atletas engajados em programas de treinamento vigorosos, contudo, sofrem aumento quase sempre abrupto nas cargas de trabalho, diminuindo cada vez mais os intervalos entre as sessões de treinamento e competição. Instala-se, então, uma inflamação sistêmica, decorrente de sucessivos MTA, onde há predominância da ação de citocinas pró-inflamatórias, secretadas por monócitos. A secreção de citocinas oriunda do MTA gerado pelo exercício excessivo é considerada, portanto, início de uma série de reações que serão estimuladas em vários sistemas fisiológicos no *overtraining* (SMITH, 2003; ROGERO; MENDES; TIRAPEGUI, 2005).

3.7.2.2 Citocinas e perturbações neuroendócrinas

O sistema nervoso central possui receptores para as citocinas, cuja ação é dose-dependente. O eixo HHA é responsável pela coordenação de respostas mediadas por hormônios, como o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que estimula a adrenal a secretar cortisol, que por sua vez está associado ao catabolismo tecidual (ROGERO; TIRAPEGUI, 2005b). Atribui-se à IL-6 a estimulação do eixo HHA. Sua ação pode ser desempenhada ao interar-se com os receptores do hipotálamo, induzindo a secreção de hormônio liberador de corticotropina, seguido pela secreção de ACTH e cortisol. Outro mecanismo de ação da IL-6 é sua ação direta sobre as adrenais, regulando a síntese de mineralocorticóides (ROGERO; MENDES; TIRAPEGUI, 2005). Estudos demonstram relação entre os níveis de IL-6 e microlesão muscular, apresentando correlação significativa entre IL-6 e creatina quinase (CK), particularmente com a aplicação de esforços excêntricos (SILVA; SANTHIAGO; GOBATTO, 2006). Além disso, a IL-6 e IL-1 β são responsáveis por promover as alterações psicológicas na síndrome do *overtraining*, tais como redução de apetite e depressão (ROGERO; MENDES; TIRAPEGUI, 2005).

Enquanto ocorre estimulação do eixo HHA no *overtraining*, o eixo HHG tem sua atividade suprimida. O aumento na intensidade de exercício para níveis extenuantes

seria responsável por inibir a ação do eixo HHG sobre a secreção de testosterona, hormônio potencialmente anabólico e de importância substancial na recuperação pós-treinamento e/ou pós-competição. A IL-1 β e FNT- α estão relacionadas à supressão do eixo HHG. O desbalanço hormonal provocado pelas perturbações neuroendócrinas no exercício excessivo leva ao comprometimento dos processos de recuperação, uma vez que a ação do cortisol, que se encontra elevado, impõe-se à ação dos hormônios gonadais. Essa sobreposição do catabolismo ao anabolismo pode explicar as alterações pertinentes à composição corpórea e força muscular, uma vez que a secreção aumentada de cortisol está associada à degradação protéica das fibras musculares (ROGERO; TIRAPEGUI, 2005b).

A supressão do eixo HHG também é refletida nas funções reprodutivas de atletas masculinos. Pesquisas mostraram que a administração de IL-1 α resultou na diminuição da secreção de estradiol, inibindo as funções reprodutivas de animais do sexo masculino (ROGERO; MENDES; TIRAPEGUI, 2005).

Em mulheres, o estresse gerado pelo excesso de treinamento também está relacionado a distúrbios no sistema reprodutor, como atraso da menarca, oligomenorréia e amenorréia. Esta condição em mulheres sobretreinadas traz não apenas conseqüências ao rendimento esportivo, mas também gera preocupação em relação à susceptibilidade aumentada de osteoporose, uma vez que a amenorréia, quanto mais prolongada, gera uma perda óssea irreversível. Contudo, em atletas do sexo feminino, estas alterações não são decorrentes apenas de fatores inerentes ao treinamento, mas também a fatores dietéticos. Isso é observado especialmente em atletas engajadas em modalidades que exigem manutenção de um baixo peso corporal, como balé e ginástica olímpica, que leva as mesmas a adotarem dietas altamente restritivas. Este perfil de atletas femininas desencadeia uma disfunção hipotalâmica, limitando o estímulo à secreção de hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH), que por sua vez limita a estimulação ovariana e altera os ciclos menstruais dessas atletas. Esta condição é descrita como tríade da mulher atleta (amenorréia, desordens alimentares e osteoporose) (ROGERO, MENDES, TIRAPEGUI, 2005).

3.7.2.3 Estresse oxidativo

Outra manifestação muscular que repercute no *overtraining* é o estresse oxidativo (SILVA; SANTHIAGO; GOBATTO, 2006). Espécies reativas de oxigênio (ERO) são produzidas naturalmente durante o metabolismo normal, tendo importância fisiológica em vários processos, como na ativação do sistema imunológico. Em resposta ao dano muscular induzido pelo exercício, os macrófagos utilizam peróxido de hidrogênio (H_2O_2) na atividade fagocítica, estimulando a produção de radicais livres (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004).

Para remover os metabólitos de O_2 gerados no exercício extenuante, o organismo dispõe de sistemas de defesa antioxidante, divididos em enzimáticos e não enzimáticos. As enzimas superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase constituem as ferramentas do primeiro sistema. Já o sistema não enzimático inclui compostos diversos como hormônios sexuais, coenzima Q e compostos obtidos através da dieta, como vitaminas (β -caroteno, α -tocoferol e ácido ascórbico) e minerais como zinco, selênio e cobre (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004; SILVA; SANTHIAGO; GOBATTO, 2006).

Durante o exercício físico, em razão do incremento no consumo de oxigênio pelas fibras musculares, ocorre a formação de vários radicais livres, como superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical hidroxil (HO^{\cdot}) (SOUZA JR.; OLIVEIRA; PEREIRA, 2005; ARAÚJO; PRADA; MELLO, 2006). Quando a produção de ERO é maior que sua capacidade de remoção, configura-se o estresse oxidativo. O estresse oxidativo muscular sinaliza uma cascata de reações inflamatórias, incluindo a demarginação de macrófagos e neutrófilos para o sítio de lesão. A atividade de células fagocíticas e outros processos inflamatórios dão origem à produção de mais radicais livres, cuja ação, quando supera a atividade antioxidante, leva à danos teciduais. Os mecanismos da lesão oxidativa envolvem a lipoperoxidação da membrana celular, além de gerar danos a proteínas e ao DNA (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004; AMORIM; TIRAPEGUI, 2008).

Diversos estudos apresentaram uma atividade compensatória do exercício ao estresse oxidativo. O treinamento regular promove adaptações ao estresse oxidativo, aprimorando os mecanismos antioxidantes e limitando o dano tecidual causado por radicais livres (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004; ARAÚJO; PRADA; MELLO, 2006). Por outro lado, a prática constante de exercício extenuante, assim como estilos de vida inadequados, como tabagismo e dietas inapropriadas, podem gerar a redução de componentes do sistema antioxidante. Fadiga muscular, danos musculares e decréscimo no desempenho, além do comprometimento do sistema imune, são descritos como resultantes do estresse oxidativo, que está relacionado à intensidade e duração do exercício (SILVA; SANTHIAGO; GOBATTO, 2006).

3.7.2.4 Depleção de glicogênio

Exercícios em condições tanto aeróbias quanto anaeróbias utilizam fundamentalmente os carboidratos no processo de geração de energia (ROGERO; MENDES; TIRAPEGUI, 2005). Os estoques de glicogênio muscular são rapidamente depletados em decorrência da maior intensidade de esforço, mecanismo que age de forma sinérgica a uma dieta pobre em carboidratos e/ou curtos períodos de descanso para ressíntese de glicogênio (ROGERO; TIRAPEGUI, 2005b). A depleção de glicogênio muscular acarreta em prejuízos à *performance* atlética, em função da fadiga periférica e central induzidas (ROGERO; MENDES; TIRAPEGUI, 2005; ROGERO; TIRAPEGUI 2005b).

Ronsen et al. (2002) verificaram correlações positivas entre depleção de glicogênio muscular e secreção aumentada de IL-6 e IL-1ra. O estudo verificou as respostas secretórias destas interleucinas em atletas que realizaram duas sessões de exercício (ciclismo) ao dia, com intervalos de 3 horas entre as sessões. Os níveis de IL-6 e IL-1ra foram significativamente maiores em atletas submetidos a uma segunda sessão de treinamento, em relação aos indivíduos que realizaram uma única sessão.

Partindo da premissa de que o aumento da produção de IL-6 está relacionado com a diminuição dos estoques de glicogênio, e que o intervalo entre as sessões de treinamento de atletas de elite seria insuficiente para a ressíntese do glicogênio muscular, pode-se associar a depleção de glicogênio com a instalação de uma inflamação sistêmica em condições de excesso de treinamento. O aumento na produção de IL-1ra ocorreu no período pós-treino, mostrando que sua secreção é estimulada em resposta ao nível de IL-6 aumentado.

Petibois et al. (2003) hipotetizaram que a depleção crônica de glicogênio, consequência de sucessivas sessões de treinamento intenso, não induz ao *overtraining* por si, mas a maior demanda pelo metabolismo de carboidratos poderia induzir uma fadiga metabólica, cujo acúmulo favoreceria a redução da eficiência de processos metabólicos.

Uma análise plasmática verificou que não houve diferença nas concentrações de glicose, lactato e glicerol entre os indivíduos bem treinados ou com *overtraining*. Indivíduos com a síndrome, contudo, apresentaram glicoproteínas em menores concentrações. Estas glicoproteínas (α_1 -glicoproteína ácida, ApoC3 e IgG3) desempenham a função de estocar cadeias de sacarídeos para serem utilizados em situações de hipoglicemia, desordens metabólicas ou jejum prolongado. Contudo, esse mecanismo não foi reportado em treinamento e exercícios de *endurance*. A maior utilização das cadeias de sacarídeos poderia explicar a maior depleção de estoques de glicogênio em indivíduos com *overtraining*. Uma possível consequência dessa utilização seria a diminuição de suas atividades biológicas, o que poderia induzir em atletas de *endurance* outros estresses metabólicos, sem restauração completa para níveis pré-estresse do treinamento. As alterações no metabolismo dos carboidratos, portanto, constituem o primeiro passo para as sucessivas alterações que levam ao *overtraining*. Os marcadores utilizados, portanto, forneceram indicadores metabólicos, mas não revelaram a ocorrência da síndrome, uma vez que os sintomas são detectados apenas no estado de alteração metabólica das proteínas, que é precedido pelas alterações no metabolismo dos carboidratos e lipídeos. Os indicadores de

glicoproteínas podem constituir, portanto, um marcador precoce de instalação do *overtraining* (PETIBOIS et al., 2003).

Outros estudos, porém, demonstraram a ocorrência de *overtraining* em indivíduos que apresentaram concentrações de glicogênio normais, o que gera o questionamento da origem desta síndrome a partir da depleção de estoques de glicogênio. Sugere-se, então, que outro mecanismo ou a combinação deles podem estar envolvidos no desenvolvimento da síndrome (ROGERO; TIRAPEGUI, 2005b).

3.7.2.5 Neurotransmissores e *overtraining*

A fadiga central, encontrada na síndrome da fadiga crônica, é um dos sintomas mais acentuadamente apresentados por atletas com sobretreinamento, sendo um fator limitante do desempenho físico (ROGERO; MENDES; TIRAPEGUI, 2005). A hipoglicemia, que reflete a redução dos estoques de glicogênio muscular e hepático, pode influenciar no aumento da fadiga central, limitando a utilização de glicose cerebral (MOREIRA; TEODORO; MAGALHÃES NETO, 2008).

Outro fator atribuído a esta condição é a ação da serotonina, cujos mecanismos relacionados ao aumento de sua produção encontram-se de certa forma, relacionados à depleção de glicogênio. A redução da glicose como substrato energético acarreta no aumento da degradação de triglicerídeos, aumentando os níveis de ácidos graxos livres para serem oxidados. A maior quantidade de ácidos graxos livres no plasma requer maiores quantidades de albumina para realizar o transporte intracelular. Além disso, as proteínas teciduais, primariamente os aminoácidos de cadeia ramificada (AACR), também são mais degradadas para utilização de aminoácidos como fonte energética. Os aminoácidos aromáticos (AAA), particularmente o triptofano, apresentam-se proporcionalmente em maiores níveis devido a redução dos AACR disponíveis, além de serem encontrados em maiores quantidades livres em virtude da competição com ácidos graxos livres pela albumina (ROGERO; MENDES; TIRAPEGUI, 2005b). A

hipótese da ação das endorfinas fundamenta-se no princípio do aumento da captação de triptofano livre pela barreira hematoencefálica, facilitando a produção de neurotransmissores como a serotonina, a qual atribui-se a fadiga central (ROGERO; MENDES; TIRAPEGUI, 2005; SILVA; SANTHIAGO; GOBATTO, 2006; MOREIRA; TEODORO; MAGALHÃES NETO, 2008).

Os efeitos da β -endorfina também estão extensamente relacionados a alguns sinais e sintomas do *overtraining*. Este peptídeo opióide, secretado pela hipófise anterior, exerce importante efeito no treinamento, como analgesia, aumento da tolerância ao lactato, diminuição do desconforto muscular, além de conferir euforia no exercício. Contudo, o destreinamento ou o sobretreinamento podem reverter esses efeitos, provocando redução do desempenho físico, diminuição da tolerância à carga, alterações de humor e depressão. O excesso de treinamento diminui a concentração de β -endorfina, podendo ser utilizado como um marcador adicional de *overtraining* (CUNHA; RIBEIRO; OLIVEIRA, 2008).

3.7.2.6 Sistema imune e *overtraining*

A secreção aumentada de citocinas está relacionada também aos prejuízos na imunocompetência dos atletas. Na verdade, atribui-se a imunossupressão aos fatores anti-inflamatórios, como o cortisol e as citocinas anti-inflamatórias, que são lançados na tentativa de reverter a inflamação induzida pelas citocinas pró-inflamatórias (SMITH, 2003; ROGERO; MENDES; TIRAPEGUI, 2005).

A imunossupressão induzida pelas citocinas anti-inflamatórias ocorrem via definição do perfil de linfócitos T-*helper* classe 1 (Th1) ou linfócitos T-*helper* classe 2 (Th2). Os linfócitos T *helper* são divididos em duas classes: atribuiu-se aos linfócitos Th1 as atividades associadas à imunidade celular, em especial a atividade fagocítica de macrófagos, enquanto os linfócitos Th2 estão associados à imunidade humoral, assim como os linfócitos B. O perfil de citocinas IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 está relacionado

ao aumento da produção de linfócitos Th2. Estes linfócitos limitam a ação dos linfócitos Th1, que por sua vez estão associados ao padrão de citocinas IL-2, IL-12 e FNT- α . Portanto, as citocinas anti-inflamatórias lançadas em resposta às pró-inflamatórias podem levar à supressão da atividade fagocítica, em razão da predominância de linfócitos Th2 (SMITH, 2003).

A secreção aumentada de cortisol no exercício excessivo e *overtraining* também exerce atividade anti-inflamatória e imunossupressora, prevenindo a migração de leucócitos para o local de ação a fim de prevenir a ação de citocinas inflamatórias liberadas por estas células. Outro papel do cortisol na imunossupressão está relacionado à supressão da produção de IL-12, o principal indutor dos linfócitos Th1. Além disso, a produção de IL-4, que estimula as respostas dos linfócitos Th2, é induzida pelo cortisol. Isto é, os glicocorticóides afetam o balanço entre os linfócitos Th1/ Th2, afetando a imunocompetência em função da diminuição da imunidade mediada por células (SMITH, 2003).

3.7.3 Detecção do *overtraining*

Atletas com *overtraining* apresentam sinais e sintomas físicos, clínicos e psicológicos que, em conjunto, auxiliam no seu diagnóstico. Embora a queda nos indicadores de rendimento, como $VO_{2máx}$, lactato sanguíneo e frequência cardíaca (FC), sejam considerados confiáveis na confirmação da síndrome, pouco se sabe quão deteriorada encontra-se a capacidade física do atleta em tal momento (ALVES; COSTA; SAMULSKI, 2006). Com a finalidade de prevenir a ocorrência do *overtraining*, o interesse das equipes desportivas em diagnosticá-lo precocemente é crescente, tendo em vista os efeitos deletérios que já podem estar instalados no atleta quando diagnosticado de forma tardia. Ainda não foi identificado um marcador que constitua “padrão ouro” na detecção precoce da síndrome, em virtude dos fatores extratreinamento e extracompetição que podem estar presentes nesta situação, como

viagens, alimentação e questões econômicas. Estudos propõem o acompanhamento individual em todas as etapas do treinamento, utilizando testes físicos, bioquímicos, imunológicos e avaliação psicológica para identificar os riscos de desenvolver a condição de supratreinamento (ALVES; COSTA; SAMULSKI, 2006; SILVA; SANTHIAGO; GOBATTO, 2006).

Entre os sinais e sintomas fisiológicos e/ou inerentes à *performance*, observam-se a necessidade de maior tempo de recuperação, redução da força muscular e da gordura corporal, fadiga crônica, náuseas, dores musculares e distúrbios do comportamento alimentar como bulimia e anorexia (ROGERO; TIRAPEGUI, 2005b).

Rogero e Tirapegui (2005b) referem testes psicológicos como instrumentos promissores de avaliação em atletas altamente competitivos. Estudos verificaram relações diretas entre alterações de humor e intensidades elevadas de treinamento. A identificação de distúrbios emocionais mediante a aplicação de inquéritos fornece indicativos de *overtraining*. Contudo, não há consenso a respeito da eficácia desses testes em todos os atletas, já que distúrbios de humor têm sido também identificados em resposta a uma carga intensa de exercício, não apresentando necessariamente a síndrome (ALVES; COSTA; SAMULSKI, 2006; SILVA; SANTHIAGO; GOBATTO, 2006).

Diversos parâmetros clínicos apresentam alterações indicativas de distúrbios em vários sistemas orgânicos. No que tange ao sistema circulatório, a frequência cardíaca encontra-se aumentada em repouso. Em relação aos aspectos neuroendócrinos, os indivíduos apresentam maiores concentrações séricas de cortisol e menores níveis de testosterona livre e total. Inerente ao sistema imunológico, quase a totalidade dos atletas apresenta-se com imunossupressão, cuja principal apresentação clínica é a incidência frequente de ITRS (ROGERO; TIRAPEGUI, 2005b; ALVES; COSTA; SAMULSKI, 2006).

3.7.3.1 Parâmetros imunológicos no *overtraining*

As repercussões imunológicas no *overtraining* englobam as alterações anteriormente listadas no exercício extenuante: redução na contagem e funcionalidade celular, além da concentração de fatores humorais. Quadros de ITRS em atletas com *overtraining* apresentam-se geralmente repetitivos em curtos períodos de tempo. Períodos insuficientes para recuperação da infecção predispõem os desportistas a maiores chances de recidivas, instalando-se assim ciclos infecciosos (ROGERO; TIRAPÉGUI, 2005b). Apesar de atletas com a síndrome relatarem maior incidência de infecções, há outras pesquisas que demonstram que as ITRS estão mais associadas a uma sessão de treinamento exaustivo do que propriamente ao *overtraining*. Convenciona-se, então, que a incidência de ITRS resulta de causas comuns entre atletas: excesso de treinamento, com curtos períodos de descanso, associado ou não ao supratreinamento (MACKINNON, 2000).

A contagem leucocitária apresenta-se declínada ou inalterada em atletas supratreinados. Os linfócitos, em geral, apresentam declínio transitório após sessão de treinamento intenso, com ou sem *overtraining*, sugerindo pouca significância na imunocompetência. Em relação aos neutrófilos, achados indicam que o decréscimo da ativação e da atividade fagocítica destas células ocorre geralmente em períodos de treinamento intenso. O microtrauma tecidual ocorrido no exercício intenso recruta neutrófilos a partir da estimulação por ERO. A alteração na ativação de neutrófilos por ERO é referida como resultante da adaptação crônica à inflamação, não sendo relacionada diretamente com a incidência de ITRS (MACKINNON, 2000).

O parâmetro que melhor indica imunossupressão, tanto na síndrome do sobretreinamento como no excesso de exercício, é a concentração de IgA, cuja secreção salivar tem forte associação com a concentração sérica. A menor secreção de IgA reflete menor resistência de mucosas a infecções virais, especialmente no trato respiratório superior (ROGERO; TIRAPÉGUI, 2005b). Os níveis dessa imunoglobulina declinam em períodos de treinamento intenso, e esse declínio é maior

entre indivíduos que apresentam *overtraining*. Decréscimo nos níveis de IgA podem predizer o risco de infecções a curto ou longo prazo, representando, portanto, um indicador confiável de risco de prejuízo à imunocompetência (MACKINNON, 2000).

3.8 NUTRIÇÃO, SISTEMA IMUNE E *OVERTRAINING*

As alterações imunológicas frente ao estresse induzido pelo exercício parecem ter seus mecanismos originados no sistema muscular, com a produção de radicais livres e liberação de citocinas pelos macrófagos, interagindo com os sistemas nervoso, endócrino e imune. Fatores relacionados ao treinamento, como volume e intensidade, influenciam na magnitude destas alterações (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a).

A nutrição é um fator extratreinamento condicionante do sistema imunológico e dos sintomas da síndrome do *overtraining*. A ingestão de carboidratos, por exemplo, influencia nos estoques de glicogênio e na manutenção da glicemia, que por sua vez, determina as concentrações de cortisol, hormônio que exerce potencial efeito nas repostas imunológicas (PEDERSEN; HOFFMAN-GOETZ, 2000; ROSA; VAISBERG, 2002; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005a). Outro mecanismo atribuído aos carboidratos está relacionado à fadiga central e ao aumento do catabolismo protéico tecidual na síndrome do *overtraining*. O esgotamento de estoques de CHO e sua menor utilização na geração de energia, concomitante ao aumento da oxidação de ácidos graxos e aminoácidos, são descritos como fatores que levam ao aumento da disponibilidade de triptofano, havendo maior produção de serotonina e geração de fadiga central (ROGERO; MENDES; TIRAPEGUI, 2005b; MOREIRA; TEODORO; MAGALHÃES NETO, 2008).

A deficiência de substâncias antioxidantes como ácido ascórbico (vitamina C) e α -tocoferol (vitamina E) é atribuída ao agravamento das lesões oxidativas ocorridas no

treinamento excessivo, diante da falta de mecanismos de defesa oxidante (SILVA; SANTHIAGO; GOBATTO, 2006).

A suplementação com nutrientes diversos na tentativa de reverter ou atenuar as respostas supressivas do sistema imune, bem como os sintomas do *overreaching/overtraining*, tem sido amplamente estudada. Alguns estudos recentes foram reunidos para avaliar a eficácia da utilização destes recursos no esporte de alto rendimento.

3.8.1 Carboidratos

A ingestão dietética de carboidratos (CHO) exerce influência nas respostas imunes e metabólicas em atletas de *endurance*. Chen et al. (2008) verificaram que o consumo de uma refeição pré-exercício pobre em CHO (36% das calorias totais) foi associada a maiores perturbações na contagem de células imunes após uma corrida de 10 km. Houve um progressivo aumento da contagem de linfócitos, neutrófilos e monócitos após o término no exercício, sendo esse aumento prolongado para até 2 horas após, em função do aumento do percentual de neutrófilos. Em grupos que consumiram uma refeição rica em CHO (55% e 65% das calorias totais), independente do índice glicêmico da refeição, houve atenuação significativa da concentração de neutrófilos logo após o término da corrida, em relação ao grupo que ingeriu baixas quantidades do nutriente. A baixa ingestão de CHO esteve associada também à maior secreção de IL-6 no período de 2 horas pós-exercício, ao passo que o maior percentual glicídico da refeição minimizou a secreção desta citocina, que é associada ao catabolismo protéico muscular. O estudo verificou também correlação negativa entre cortisol e glicose sanguínea, mostrando maior secreção de cortisol diante da hipoglicemia induzida pela baixa ingestão de CHO (CHEN et al., 2008).

Influências nas respostas imunológicas foram verificadas também com suplementação de CHO. A contagem de células imunes e a secreção de cortisol foram

estudadas em judocas submetidos a duas sessões de treinamento de 120 minutos, com intervalos de três dias entre as sessões. O grupo experimental, suplementado com solução de CHO a 6% durante o treinamento e recuperação, apresentou leucocitose significativamente menor que o grupo controle, no período de 60 minutos após o término do exercício. Os indivíduos não suplementados apresentaram aumento significativo na neutrofilia entre o término imediato do exercício e 1 hora de recuperação, ao passo que os indivíduos suplementados não apresentaram essa alteração. O número de linfócitos foi suprimido apenas nos atletas não suplementados no período pós-treino, sendo essa supressão estendida no período da recuperação. Além dos indicadores imunológicos terem sido preservados ou suprimidos em menor magnitude no grupo que consumiu as bebidas, a suplementação exerceu efeito protetor também na secreção de cortisol. Apenas os judocas não suplementados apresentaram hipercortisolismo nos períodos de 120 a 180 minutos de recuperação (MENDES et al., 2009).

Em um estudo que avaliou a capacidade proliferativa de células CD4+ e CD8+, estimulada por interferon gama (IFN- γ), os grupos experimentais receberam CHO em concentrações de 6,4% e 12,8% durante 2,5h de ciclismo. O exercício induziu respostas supressivas na produção desses linfócitos, o que foi atenuado significativamente com a suplementação, sem diferenças entre as concentrações. Esta supressão do placebo pode ser explicada pelo aumento do cortisol induzido pelo exercício, que inibe a produção de IFN- γ . Como a hipoglicemia estimula a ativação nos neurônios sensíveis à glicose no hipotálamo, resultando no aumento de ACTH e cortisol, a ingestão de CHO preveniu a queda da glicemia induzida pelo exercício e atenuou a supressão de célula helper tipo 1 (CD4+) pelo cortisol (LANCASTER et al., 2005).

Outro estudo verificou que indivíduos que realizaram 2 horas de ciclismo tiveram proliferação linfocitária significativamente diminuída após o exercício, em associação à maior taxa de morte de células CD4+ e CD8+ verificada. O consumo de uma solução de CHO a 6%, por sua vez, foi capaz de prevenir essa supressão proliferativa, pois os indivíduos suplementados não apresentaram significativa redução

na expansão de linfócitos nem aumento na morte celular pós-exercício. Além disso, o grupo suplementado apresentou maiores concentrações de glicose e menor concentração de cortisol no período de recuperação, com diferença significativa em relação ao grupo controle. Embora seja reconhecido que glicocorticóides induzam apoptose de linfócitos, havendo relação inversa entre tempo de supressão de proliferação e cortisol plasmático, este estudo não verificou correlação entre cortisol e alteração na contagem e função dos linfócitos. A redução da apoptose com a ingestão de CHO pode estar relacionada à outros fatores, como disponibilidade de glicose e concentração de adrenalina, com base em outros estudos que demonstraram que consumo de CHO suprime as concentrações de adrenalina, que exerce efeito imunodepressivo (GREEN, 2003).

Em relação ao supratreinamento, Halson et al. (2004) estudaram os efeitos da suplementação de CHO nas alterações de *performance* e sintomas do *overreaching*. Seis ciclistas foram submetidos a um protocolo de treinamento que consistia em uma semana de treinamento com intensidade normal, oito dias de treinamento intenso e duas semanas de recuperação ativa. Dividiram-se os atletas em grupos suplementados com CHO em maiores concentrações (6% antes e durante e 20% após o treinamento), menor concentração (2% durante todos os períodos de treinamento) e placebo. Em cada tipo de treinamento, os indivíduos realizaram testes em cicloergômetro até a exaustão e teste de capacidade de *endurance* para avaliar o desempenho. Os grupos suplementados apresentaram redução significativa no tempo de exaustão durante o treino intenso em relação ao treino normal, sendo essa redução significativamente maior no grupo que recebeu menor quantidade de CHO. Durante o período de recuperação, o grupo que recebeu CHO em maiores concentrações apresentou efeito supercompensatório, aumentando o tempo de exaustão para valores acima do apresentado no período de treinamento normal. A taxa de percepção de esforço no grupo que consumiu menor quantidade de CHO apresentou aumento significativo durante o treinamento intenso, em relação ao treino normal, sendo ainda mais aumentada na recuperação. Em relação ao desempenho, houve redução significativa durante o treino intenso nos dois grupos suplementados, sendo essa redução maior do

grupo que recebeu CHO a 2%. O decréscimo no desempenho nesse grupo permaneceu no período de recuperação, enquanto o grupo suplementado com CHO a 6% exibiu melhoria nesse indicador durante esta fase. Nesse estudo, a incidência de distúrbios de humor foi avaliada com a aplicação do questionário Perfil de Estado de Humor (POMS - Profile of Mood States). A suplementação com CHO não preveniu o aumento nos distúrbios de humor durante o período intenso de treinamento. Contudo, esses distúrbios foram significativamente reduzidos durante o período de recuperação para ambos os grupos experimentais. O efeito do consumo de CHO apresentou relação dose dependente sobre parâmetros como *performance* e tempo de exaustão. Embora a suplementação com CHO pareça atenuar os sintomas do *overreaching* no treinamento intenso, não foi possível evitar o comprometimento no desempenho e a ocorrência de distúrbios de humor, característicos do desenvolvimento dessa condição (HALSON et al., 2004).

Reforça-se, então, a importância do papel que os CHO desempenham no exercício físico. O maior consumo de CHO, tanto em refeições pré-exercício como em soluções administradas ao longo do treinamento, representa uma estratégia nutricional válida para minimizar os efeitos imunossupressivos após uma sessão de exercício intenso ou atenuar os efeitos do *overreaching*, embora não previna sua ocorrência. Dessa forma, fatores relacionados ao treinamento e extratreinamento também devem ser levados em conta ao elaborar medidas para evitar os sintomas do excesso de treinamento, uma vez que a suplementação com CHO por si só não é eficaz.

É importante ressaltar que, juntamente à maior ingestão de CHO no treinamento intensivo para favorecer a ressíntese e prevenir a depleção de glicogênio, é fundamental uma ingestão de líquidos regular. Tendo em vista que cada grama de glicogênio muscular é estocado com 3g de água, a hidratação inadequada pode prejudicar o rendimento esportivo por meio da menor quantidade de glicogênio estocada (ROGERO; TIRAPEGUI, 2005b). A desidratação, ainda que leve ou moderada, pode produzir efeitos negativos no desempenho, com a presença de sintomas como fadiga e perda de apetite. Em exercícios aeróbios, a ingestão de líquidos, independente da presença de CHO, melhora o desempenho em exercícios

aeróbios de alta intensidade. Recomenda-se a ingestão de água para reidratação, acrescida de sódio (0,5 a 0,7g/l) e CHO de alta absorção (4 a 8g/decilitro) em exercícios que ultrapassam uma hora de duração. O CHO dietético deve perfazer 60% a 70% do valor calórico total diário para atender a demanda de um treinamento esportivo. Dependendo da natureza do treinamento, é recomendada a administração de 30 a 60 gramas de CHO para cada hora de exercício, para evitar a hipoglicemia, depleção de glicogênio e fadiga (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DO ESPORTE, 2003).

3.8.2 Proteínas

A importância das proteínas na síntese protéica muscular após o exercício é bem documentada. Diversos estudos utilizando a suplementação com proteínas, aminoácidos ou peptídeos específicos tem sido realizados para verificar o papel ergogênico e imunomodulador destas substâncias no exercício físico.

Shing et al. (2007) estudou a utilização de colostro bovino (10g/dia), em relação ao *whey protein*, em ciclistas que realizaram 5 dias de treinamento intenso. O estudo verificou que, durante o período de treinamento intenso, a suplementação com colostro bovino aumentou significativamente a concentração sérica do antagonista do receptor de FNT-1 (FNT-1ra), além de ter atenuado o decréscimo de células T citotóxicas. A suplementação também preveniu um decréscimo pós-exercício da concentração de imunoglobulina G₂ (IgG₂), ao final do período de treino intenso. Os valores dessa imunoglobulina, contudo, retornaram aos valores basais após esse período. Houve uma redução, embora não significativa (p=0,055), na incidência de ITRS nos indivíduos pesquisados. São necessários, porém, mais estudos para avaliar a significância clínica da concentração de IgG₂ pós-exercício, pois o papel modulador da suplementação de colostro bovino na incidência de ITRS ainda não está totalmente esclarecido (SHING et al., 2007).

A cistina é um dipeptídeo precursor da glutatona, responsável pela atividade antioxidante no organismo. A tanina, por sua vez, presente em grande quantidade no chá verde, é um aminoácido conhecido por metabolizar o ácido glutâmico no trato intestinal, fígado e outros órgãos. Alguns estudos atribuem a suplementação de cistina e tanina à estimulação da resposta imune humoral, com o aumento da produção de anticorpos. Corredores de longa distância envolvidos em um programa de treinamento intenso, receberam tanina e cistina durante 10 dias prévios ao início do treinamento. Apenas o grupo placebo apresentou aumento na contagem de neutrófilos após o término no treino. A suplementação não produziu alteração significativa na concentração de IL-6 e na secreção de cortisol e IgA salivar nos atletas. A atividade das células NK foi significativamente aumentada todos os indivíduos, sendo esse aumento significativamente maior no grupo suplementado. A suscetibilidade à infecções pareceu atenuada neste estudo em virtude do estímulo da atividade de células NK, o que representa menor exposição do atleta ao período de “janela aberta”, no qual há supressão na atividade destas células. Contudo, outros indicadores relativos à imunocompetência, como IgA salivar e contagem linfocitária, não demonstraram significância, sendo necessário, portanto, mais pesquisas acerca do papel destes aminoácidos na prevenção de imunossupressão induzida pelo treinamento excessivo (MURAKAMI et al., 2009).

O consumo de aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) é justificado por alguns autores que se baseiam na possível modulação que os AACR exercem no sistema imunológico, além de mediar o quadro de fadiga induzida pelo exercício excessivo. O maior aporte desses aminoácidos dificultaria a captação de triptofano pelo sistema nervoso central, e, por conseguinte, reduziria o estímulo à produção de serotonina. No sistema imunológico, atribui-se aos AACR a manutenção da concentração de glutamina, aminoácido envolvido na imunossupressão (UCHIDA, et al., 2008).

Soldados do exército brasileiro realizaram um teste de capacidade de *endurance* em esteira, a 90% do limiar anaeróbio até a exaustão. Anteriormente, realizaram 40 minutos de corrida a 70%VO₂máx., mais dois tiros de corrida a 90%VO₂máx., com

duração de 10 minutos cada. A execução desses treinamentos teve o intuito de reduzir os estoques de glicogênio, com vistas a maximizar a utilização dos AACR. Subseqüentemente, os sujeitos consumiram AACR (77mg/kg) aos 45 e 20 minutos antes do teste. Não foram verificadas diferenças significativas entre os grupos placebo e suplementado nas concentrações de glicose, lactato e amônia. Em relação ao desempenho, o tempo até a exaustão na corrida foi similar em todas as condições experimentais. O consumo de AACR não afetou, portanto, o desempenho no teste de *endurance* até a exaustão (UCHIDA, et al., 2008).

3.8.2.1 Glutamina

A glutamina é um aminoácido cujas concentrações apresentam-se em maior abundância no organismo. Entre outras funções, atua como combustível energético de enterócitos e células do sistema imune e regula a síntese e degradação protéica, atuando no transporte de nitrogênio. Em condições clínicas como sepse, cirurgia e trauma, as reservas corporais de glutamina encontram-se depletadas, bem como na síndrome do *overtraining* (ROMANO; BORGES, 2007). Durante o exercício, ocorre maior síntese e liberação de glutamina pelos músculos esqueléticos, provavelmente um recurso para prevenir o acúmulo de amônia e intoxicação dos miócitos. Essa maior liberação de glutamina promove aumento da glutaminemia durante o exercício intenso, contudo, no período de recuperação ocorre a diminuição das concentrações plasmáticas, mecanismo que não está claramente descrito (ROGERO; TIRAPEGUI, 2005b; NOVELLI, et al., 2007). Como os linfócitos utilizam glutamina como fonte energética, a redução da glutaminemia e o comprometimento da função linfocitária no período pós-exercício poderiam estar relacionados à maior incidência de infecções em atletas (ROMANO; BORGES, 2007).

Para jovens atletas de futebol previamente treinados por 30 dias, foram ofertadas 5g de L-glutamina em 200 ml de água, durante 30 dias de treinamento de 2,5 horas por

dia. Não houve diferença significativa na contagem de neutrófilos, linfócitos e incidência de ITRS entre os grupos suplementado e placebo, mesmo com as condições climáticas da pesquisa propícias à maior infecção. No entanto, no segundo período de suplementação, o treino foi direcionado para exercícios de força e velocidade, ao passo que o primeiro intensificou volume e cargas aeróbias. Portanto, a diferença entre tipos de treinamento pode ter interferido nos resultados, não sendo fornecidos dados substanciais sobre um tipo específico de exercício. A suplementação oral com glutamina não foi capaz de alterar a contagem de células imunes nem de diminuir a incidência de ITRS (DANIEL; CAVAGLIERI, 2005).

Hiscock et al. (2003) verificaram que a suplementação com glutamina (3.5g/500ml) ou glutamina combinada com caseinato de sódio (13,7g/500ml sendo 1,23g de glutamina) não alteraram a concentração plasmática de glutamina entre os períodos pré, durante e imediatamente após o exercício em cicloergômetro, durante 2 horas, a 75%VO₂máx. Porém, a utilização dos suplementos preveniu a queda da glutaminemia 2 horas após o término do exercício. A ausência de alterações plasmáticas na concentração de glutamina pode ter refletido uma menor absorção intestinal com a suplementação oral. Todos os indivíduos aumentaram significativamente os níveis de IL-6 após término do exercício, sendo esse aumento significativamente maior para o grupo que recebeu glutamina. O aumento de IL-6 plasmática pode ser explicado pelo maior consumo de glutamina disponível pelo músculo, que estimula maior produção e liberação de IL-6 (HISCOCK et al., 2003). Contudo, as implicações imunológicas não foram obtidas nesse estudo, não sendo possível estabelecer o significado imunológico do consumo de glutamina e maior secreção de IL-6. Além disso, a IL-6 está associada ao catabolismo muscular e à instalação de uma inflamação sistêmica no exercício exaustivo. O resultado deste estudo indicou que a suplementação de glutamina aumentou ainda mais a secreção da citocina inflamatória IL-6, contudo, é necessário investigar se o significado clínico desse resultado é benéfico ou prejudicial (ZALDIVAR et al., 2006).

Outro estudo verificou que o exercício exaustivo induziu a queda da secreção de IgA salivar significativamente após o término do exercício, ainda que os indivíduos

tenham sido suplementados com glutamina (3,5g/500ml) ou caseinato de sódio (13,7g/500ml sendo 1,23g de glutamina). Contudo, os níveis de IgA salivar retornaram aos valores basais após 24 horas apenas para os indivíduos que consumiram placebo e caseinato de sódio. A suplementação evitou significativamente a queda de glutamina plasmática 2 horas após o exercício, porém, não impediu o decréscimo de IgA salivar, resultado que não dá suporte à hipótese de que a redução de glutamina induzida pelo exercício está associada à imunossupressão (KRZYWKOWSKI, et al, 2001).

Atletas foram suplementados com L-glutamina (0,1 g/kg) durante 14 dias antes de um programa de treinamentos intervalados de corrida em duas sessões diárias, durante 9 a 9,5 dias, seguido de 5 dias de recuperação. A concentração de glutamina em repouso foi significativamente menor após recuperação, em relação aos valores basais, independente da suplementação. A secreção de IgA salivar também foi inalterada pela suplementação, porém a média da concentração de IgA nasal foi significativamente maior no grupo suplementado. Mensurações de vigor e fadiga, coletadas no questionário POMS, foram alteradas significativamente durante o protocolo de treinamento. A fadiga aumentou significativamente na metade do treinamento, em relação ao período normal. Distúrbios de humor total foram significativamente aumentados ao meio e final do treinamento, em comparação com o período de recuperação, contudo, indivíduos suplementados não apresentaram resultados significativamente diferentes. Análises correlacionais não identificaram escores de POMS como indicadores de IgA secretória durante o treinamento. A suplementação crônica e em altas doses de glutamina não produziu efeitos na concentração e produção de IgA salivar, nem preveniu a ocorrência de distúrbios de humor estimulada pelo treinamento intenso e exaustivo. A relação entre IgA nasal e risco de ITRS precisa ser mais esclarecida (KRIEGER; CROWE; BLANK, 2004).

A suplementação com glutamina em diversos estudos não forneceu indicativos de que um aumento da concentração plasmática desse aminoácido induziria um aumento na secreção de IgA salivar e conseqüentemente, reduziria o risco de ITRS. Apesar de serem necessários mais estudos para avaliar essa relação, a redução da glutaminemia é recomendada por muitos autores como um marcador que auxilie na

detecção do *overtraining*, uma vez que atletas com a síndrome apresentam disfunção nesse parâmetro (SILVA; SANTHIAGO, GOBATTO, 2006). Além disso, a suplementação oral de glutamina inviabiliza sua disponibilidade para outros compartimentos corpóreos, o que não justifica a utilização desse aminoácido, mesmo para atletas que praticam atividades muito desgastantes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DO ESPORTE, 2003).

A suplementação de AACR e glutamina na imunomodulação em atletas tem baixo grau de recomendação e baixo nível de evidência estabelecido pela Sociedade Brasileira de Medicina Esportiva (2003). Pela carência de evidência e pela falta de estudos consistentes, que tornam a literatura controversa, por ora não se justifica a utilização destes aminoácidos. A suplementação protéica é recomendada para favorecer a hipertrofia muscular, combinada com ingestão adequada de carboidratos. A ingestão dietética de proteínas ao dia deve estar entre 1,2 a 1,4 gramas para indivíduos ativos e 1,8 gramas para atletas que visam a hipertrofia muscular. A utilização de aminoácidos para aumentar o desempenho e/ou prevenir respostas imunossupressivas não é justificada (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA ESPORTIVA, 2003). A utilização de concentrados protéicos, como colostro bovino, e aminoácidos como cistina e tanina necessita ser melhor investigada nas alterações imunológicas e na *performance* de atletas de alto rendimento.

3.8.3 Antioxidantes

Diversas pesquisas tem sido realizadas objetivando verificar o papel de vitaminas antioxidantes na prevenção ou redução do estresse oxidativo induzido pelo exercício exaustivo. Um estudo com jogadores de futebol verificou que a suplementação com vitamina C (1000 mg/dia) e vitamina E (800 mg/dia) durante 90 dias de treinamento pré-temporada de competições reduziu significativamente a peroxidação lipídica. Contudo, parâmetros de *performance*, como potência anaeróbica,

força muscular e velocidade, não foram significativamente alterados durante os três meses de suplementação. A utilização de vitaminas antioxidantes mostrou um pequeno efeito benéfico ao atleta, como a redução do dano oxidativo causado pela peroxidação lipídica, mas não apresentou efeitos positivos em seus rendimentos (ZOPPI et al., 2006).

Em relação à secreção de citocinas e subpopulações de linfócitos, a suplementação com vitamina C (500 mg/dia) e vitamina E (400mg/dia) 14 dias antes e 7 dias após uma corrida elevou as concentrações plasmáticas destes antioxidantes significativamente. Contudo, o aumento da neutrofilia e permanência por até 2 horas após o término do exercício, além da redução do número de células CD4+ e CD8+ para valores abaixo dos valores pré-exercício neste período não foi evitado pela suplementação. Esse resultado contrapõe-se à idéia de que as alterações imunológicas são geradas pela ação de radicais livres (PETERSEN et al., 2001).

Nieman et al. (2002) avaliaram a suplementação de vitamina C após uma ultramaratona na qual atletas percorreram em média 69 km durante cerca de 9,8 horas. Os indivíduos consumiram 1500 mg de vitamina C durante os sete dias prévios à competição e receberam bebidas com CHO e vitamina C durante a corrida. Os níveis plasmáticos de ácido ascórbico foram significativamente maiores comparados ao grupo placebo durante a maratona. Contudo, a suplementação não promoveu nenhuma alteração significativa na contagem de células imunes, secreção de citocinas (IL-6, IL-10, IL-8 ou IL-1ra) ou na proliferação de linfócitos estimulada por mitógenos. A ultramaratona induziu estresse oxidativo, indicado pela maior peroxidação lipídica, mas não promoveu alterações nas respostas imunológicas exercidas pelo exercício exaustivo (NIEMAN et al., 2002).

Um estudo que conduziu a ingestão de um composto de zinco, aspartato e magnésio em indivíduos que realizaram um programa de treinamento de força indicou que o balanço de hormônios catabólicos e anabólicos, que se encontra alterado no supratreinamento, não foi influenciado pela suplementação. Composição corpórea, resistência muscular, indicadores de *performance* e fadiga também não foram significativamente alterados com a suplementação, que também não alterou as

concentrações plasmáticas de zinco em indivíduos treinados. Faz-se necessário, portanto, mais estudos na ação de oligoelementos nas adaptações metabólicas e no rendimento de esportistas engajados em treinamento de força (WILBORN et al., 2004).

A suplementação com zinco tem um baixo grau de recomendação e evidência pela Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte (2003). Ainda segundo tal órgão, a recomenda-se que prescrição de vitamina C seja feita criteriosamente, em virtude de um baixo nível de evidência dos benefícios que sua suplementação pode gerar. Em relação à suplementação com vitamina E, zinco e magnésio, os estudos descritos mostraram-se pouco consistentes na melhora no perfil imunológico ou no rendimento de atletas, sendo sua prescrição e utilização não justificada.

4.0 CONCLUSÕES

As diferenças nas variáveis de intensidade e volume do exercício, bem como fatores ambientais e de estilo de vida, são fatores que estimulam as alterações imunológicas de forma aguda ou crônica ao exercício físico. De um modo geral, o exercício físico intenso induz respostas agudas supressivas na contagem e proliferação de linfócitos, porém essas respostas são usualmente transitórias. A exposição repetida ao treinamento intenso e extenuante, contudo, induz alterações crônicas que indicam depressão do sistema imune, representada por menores níveis de IgA salivar ou plasmática. A redução dos níveis de imunoglobulinas é refletida na incidência aumentada de ITRS em atletas de alto rendimento.

Atletas engajados em programas de treinamento e competições exaustivas tornam-se excessivamente treinados, podendo ser acometidos pela síndrome do *overreaching*, quando recuperam-se em curto prazo, ou *overtraining*, quando são expostos excessivamente ao *overreaching* e a recuperação exige longos períodos de tempo (semanas a meses). Atletas supratreinados, além de apresentarem piora no desempenho, usualmente são acometidos por distúrbios psicológicos, como apatia, perda de motivação e falta de apetite. Em relação ao sistema imunológico, a ocorrência de ITRS apresenta-se em quadros recorrentes, comprometendo ainda mais a capacidade de treinar e/ou competir.

Vários modelos hipotéticos têm sido descritos por autores para explicar a etilologia do *overtraining*. Os mecanismos mais prováveis parecem ter origem muscular, onde ocorrem microlesões teciduais estimuladas pelo exercício intenso e prolongado. Em resposta à microlesão, citocinas pró-inflamatórias são liberadas na corrente sanguínea, interagindo com receptores específicos do sistema nervoso central. O eixo HHA encontra-se com atividade aumentada, representada pela maior secreção de cortisol, que induz o aumento do catabolismo tecidual muscular. Já o eixo HHG tem sua função reprodutiva e anabólica suprimida, em virtude da secreção reduzida de testosterona e estradiol. O catabolismo sobrepõe-se ao anabolismo, portanto, tendo

como reflexo a diminuição da força muscular, da massa magra e comprometendo o desempenho do atleta.

Concentrações sérica e salivar de IgA constituem o parâmetro que melhor representa o risco de infecção no *overtraining*. Embora sua suplementação não tenha apresentado eficácia na prevenção de ITRS, a glutamina plasmática também constitui um marcador para auxiliar na detecção da síndrome, uma vez que atletas usualmente apresentam níveis reduzidos deste aminoácido. Porém, como a imunossupressão é geralmente detectada em longo prazo e o rendimento dos atletas já se encontra comprometido, os indicadores imunológicos podem não representar as melhores alternativas para a detecção precoce do *overtraining*. Testes psicológicos para identificação de distúrbios de humor, como o POMS, são referidos como instrumentos promissores para detecção precoce da síndrome, especialmente no *overreaching*, fase que precede o *overtraining*. Contudo, o diagnóstico do *overtraining* ainda é obtido mediante a aplicação de vários testes associados, já que ainda não há um marcador que constitua “padrão ouro” para este fim.

O estado nutricional atua como condicionante das alterações induzidas pelo exercício. O menor aporte de CHO, por exemplo, depleta os estoques de glicogênio e reduz a glicemia, favorecendo a ação do cortisol sobre as variáveis imunológicas e metabólicas, além de estimular a fadiga central. A literatura científica demonstra maior consistência nos estudos com suplementação e utilização dietética de CHO na prevenção da imunossupressão e na atenuação dos efeitos deletérios do *overreaching*. O consumo adequado de CHO, tanto por meio da dieta como pela suplementação, representa uma estratégia nutricional com vasto suporte científico, ao passo que a eficácia da utilização de proteínas, aminoácidos e antioxidantes necessita ser melhor estudada para embasar sua prescrição e suplementação.

Para se prevenir a imunossupressão induzida pelo treinamento intensivo crônico e a incidência da síndrome do *overtraining*, vários aspectos relacionados ao treinamento e extratreinamento devem ser pautados antes de realizar qualquer intervenção. O aumento abrupto de cargas de trabalho, associado a curtos períodos de descanso, são associados à maior incidência de *overtraining*. Além disso, questões

psicológicas como viagens, monotonia do treinamento e fatores dietéticos atuam no agravamento dessa condição. Em relação à ingestão dietética, esse fato se dá especialmente em atletas cujas exigências em manter um baixo ao peso corporal são severas, restringindo a alimentação e provocando piora no quadro imunológico, na composição corporal e fundamentalmente, no desempenho.

REFERÊNCIAS

ABBAS, ABUL K; LICHTMAN, ANDREW H.; POBER, JORDAN S. Propriedades Gerais da Resposta Imunológica. In: ABBAS, ABUL K; LICHTMAN, ANDREW H.; POBER, JORDAN S. **Imunologia Celular e Molecular**. 4ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2003. p. 3-15.

ALVES, RODRIGO NASCIMENTO; COSTA, LEONARDO OLIVEIRA PENA; SAMULSKI, DIETMAR MARTIN. Monitoramento e prevenção do super-treinamento em atletas. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. Vol. 12, n. 5, set./out., 2006.

AMORIM, ALINE GUIMARÃES; TIRAPEGUI, JULIO. Aspectos atuais da relação entre exercício físico, estresse oxidativo e magnésio. **Revista de Nutrição**, Campinas. Vol. 21, n. 5, p. 563-575, set./out., 2008.

ARAÚJO, MICHAEL BARBOSA; PRADA, FRANCISCO JOSÉ ANDREOTTI; MELLO, MARIA ALICE ROSTOM DE. Estresse oxidativo no exercício, modelos animais e intensidade de esforço. **Motriz, Revista de Educação Física**, Rio Claro. Vol. 12, n. 3, p. 307-312, set./dez., 2006.

CEDDIA, M. A.; VOSS JR., E. W.; WOODS, J. A. Intracellular mechanisms responsible for exercise-induced suppression of macrophage antigen presentation. **Journal of Applied Physiology**. Vol. 88, p. 804-810, 2000.

CHEN, YA-JUN, et al. The effect of a pre-exercise carbohydrate meal on immune responses to an endurance performance run. **British Journal of Nutrition**. Vol. 100, p. 1260-1268, 2008.

CUNHA, GIOVANI S.; RIBEIRO, JERRI L.; OLIVEIRA, ALVARO R. Níveis de Beta-Endorfina em Resposta ao Exercício e no Sobretreinamento. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. Vol. 52, n. 4, p 589-598, 2008.

DANIEL, JOSÉ FRANCISCO; CAVAGLIERI, CLÁUDIA REGINA. Suplementação de Glutamina e Resistência Imunológica em Atletas de Futebol. **Saúde em Revista**. Vol. 17, p. 21-29, nov., 2005.

DUARTE, ALBERTO JOSÉ DA SILVA; MACIEL JÚNIOR, MILTON. Fisiologia do Sistema Imune. In: CUKIER, C.; MAGNONI, D.; ALVAREZ, T. **Nutrição baseada na Fisiologia dos Órgãos e Sistemas**. São Paulo: Sarvier, 2005. p. 203-219.

DUCLOS, M.; GOUARNE, C.; BONNEMAISON, D. Acute and chronic effects of exercise on tissue sensitivity to glucocorticoids. **Journal of Applied Physiology**. Vol. 94, p. 869-875, mar. 2003.

GLEESON, M; NIEMAN, DAVID, C; PEDERSEN, BENTE K. Exercise, nutrition and immune function. **Journal of Sports Sciences**. Vol. 22, p. 115-125, 2004.

GLEESON, MAREE; PYNE, DAVID. Exercise effects on mucosal immunity. **Immunology and Cell Biology**. Vol. 78, p. 536-544, 2000.

GREEN, KATHERINE J., et al. Carbohydrate supplementation and exercise-induced changes in T-lymphocyte function. **Journal of Applied Physiology**. Vol. 95, p. 1216-1223, set., 2003.

HALSON, SHONA L., et al. Effects of carbohydrate supplementation on performance and carbohydrate oxidation after intensified cycling training. **Journal of Applied Physiology**. Vol. 97, p. 1245-1253, out., 2004.

HISCOCK, N., et al. Glutamine supplementation further enhances exercise-induced plasma IL-6. **Journal of Applied Physiology**. Vol. 95, p. 145-148, jul., 2003.

HONG, SUZI, et al. Attenuation of T-lymphocyte demargination and adhesion molecule expression in response to moderate exercise in physically fit individuals. **Journal of Applied Physiology**. Vol. 98, p. 1057-1063, mar., 2005.

KRIEGER, JAMES W.; CROWE, MICHELLE; BLANK, SALLY E. Chronic glutamine supplementation increases nasal but not salivary IgA during 9 days of interval training. **Journal of Applied Physiology**. Vol. 97, p. 585-591, ago., 2004.

KRZYWKOWSKI, KAREN, et al. Effect of glutamine and protein supplementation on exercise-induced decreases in salivary IgA. **Journal of Applied Physiology**. Vol. 91, p. 832-838, ago., 2001.

LANCASTER, G. I., et al. Effect of prolonged exercise and carbohydrate ingestion on type 1 and type 2 T lymphocyte distribution and intracellular cytokine production in humans. **Journal of Applied Physiology**. Vol. 98, p. 565-571, fev., 2005.

LEANDRO, CAROL GÓIS, et al. Mecanismos adaptativos do sistema imunológico em resposta ao treinamento físico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. Vol. 13, n. 5, p. 343-348, set./out., 2007.

MACKINNON, LAUREL T. Overtraining effects on immunity and performance in athletes. **Immunology and Cell Biology**. Vol. 78, p. 502-509, 2000.

MARCOS, A.; NOVA, E. V.; MONTERO, A. Changes in the immune system are conditioned by nutrition. **European Journal of Clinical Nutrition**. Vol. 57, suppl. 1, p. S66-S69, 2003.

MCARDLE, WILLIAM D.; KATCH, FRANK I.; KATCH, VICTOR L. Transferência de Energia no Exercício. In: MCARDLE, WILLIAM D.; KATCH, FRANK I.; KATCH, VICTOR L. **Fisiologia do Exercício – Energia, Nutrição e Desempenho Humano**. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003a. p.161-178.

MCARDLE, WILLIAM D.; KATCH, FRANK I.; KATCH, VICTOR L. Treinamento para Potência Anaeróbica e Aeróbica. In: MCARDLE, WILLIAM D.; KATCH, FRANK I.; KATCH, VICTOR L. **Fisiologia do Exercício – Energia, Nutrição e Desempenho Humano**. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003b. p. 470-512.

MENDES, et al. Influência da Suplementação de Carboidrato na Função Imune de Judocas durante o Treinamento. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. Vol. 15, n. 1, p. 58-61, jan./fev., 2009.

MOREIRA, PEDRO VIEIRA SARMET; TEODORO, BRUNO GONZAGA; MAGALHÃES NETO, ANÍBAL MONTEIRO. Bases neurais e metabólicas da fadiga durante o exercício. **Bioscience Journal**, Uberlândia. Vol. 24, n. 1, p. 81-90, jan./mar., 2008.

MURAKAMI, SHIGEKI, et al. Effects of Oral Supplementation with Cystine and Theanine on the Immune Function of Athletes in Endurance Exercise: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**. Vol. 73, n. 4, p. 817-821, 2009.

NASCIMENTO, ELIZABETH, et al. O exercício físico crônico altera o perfil leucocitário e a taxa de fagocitose de ratos estressados. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**. Vol. 4, n. 3, p. 26-33, 2004.

NIEMAN, DAVID C. Exercise effects on systemic immunity. **Immunology and Cell Biology**. Vol. 78, p. 496-501, 2000.

NIEMAN, DAVID C., et al. Influence of vitamin C supplementation on oxidative and immune changes after a ultramarathon. **Journal of Applied Physiology**. Vol. 92, p. 1970-1977, mai., 2002.

NOVELLI, M., et al. Suplementação de Glutamina Aplicada à Atividade Física. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**. Vol. 15, n.1, p. 109-117, 2007.

PEDERSEN, BENTE KLARLUND, et al. Role of myokines in exercise and metabolism. **Journal of Applied Physiology**. Vol. 103, p. 1093-1098, set., 2007.

PEDERSEN, BENTE KLARLUND; HOFFMAN-GOETZ, LAURIE. Exercise and the Immune System: Regulation, Integration, and Adaptation. **Physiological Review**. Vol. 80, n.3, p. 1055-1081, Jul., 2000.

PEDERSEN, BENTE KLARLUND; TOFT, ANDERS DYHR. Effects of exercise on lymphocytes and cytokines. **British Journal Sports Medicine**. Vol. 34, p. 246-251, 2000.

PETERSEN, et al. Effect of vitamin supplementation on cytokine response and on muscle damage after strenuous exercise. **American Journal of Physiology Cell Physiology**. Vol. 280, p. 1570-1575, 2001.

PETIBOIS, CYRIL, et al. Biochemical Aspects of Overtraining in Endurance Sports. **Sports Medicine**. Vol. 33, n. 2, p. 83-94, 2003.

ROGERO, MARCELO MACEDO; MENDES, RENATA REBELLO; TIRAPEGUI, JULIO. Aspectos Neuroendócrinos e Nutricionais em Atletas com *Overtraining*. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. Vol. 49, n. 3, Jun., 2005.

ROGERO, MARCELO MACEDO; TIRAPEGUI, JULIO. Atividade Física, Sistema Imune e Nutrição. In: TIRAPEGUI, JULIO. **Nutrição, Metabolismo e Suplementação na Atividade Física**. São Paulo: Atheneu, 2005a. p. 201-212.

ROGERO, MARCELO MACEDO; TIRAPEGUI, JULIO. Excesso de Treinamento ou *Overtraining*. In: TIRAPEGUI, JULIO. **Nutrição, Metabolismo e Suplementação na Atividade Física**. São Paulo: Atheneu, 2005b. p. 213-222.

ROMANO, LUCIANA; BORGES, ISABELA PEIXOTO. A suplementação de glutamina não reverte a imunossupressão induzida pelo exercício. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, São Paulo. Vol. 1, n. 1, p. 65-78, jan./fev., 2007.

RONSEN, OLA, et al. Enhanced plasma IL-6 and IL1ra responses to repeated vs. single bouts of prolonged cycling in elite athletes. **Journal of Applied Physiology**. Vol. 92, p. 2547-2553, jun., 2002.

ROSA, LUÍS FERNANDO BICUDO PEREIRA COSTA; BATISTA JÚNIOR, MIGUEL LUIZ. Efeito do treinamento físico como modulador positivo nas alterações no eixo neuroimunoendócrino em indivíduos com insuficiência cardíaca crônica: possível atuação do fator necrose tumoral- α . **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. Vol. 11, n. 4, p. 238-242, jul./ago., 2005.

ROSA, LUIZ FERNANDO PEREIRA BICUDO COSTA; VAISBERG, MAURO W. Influências do Exercício na Resposta Imune. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. Vol. 8, n. 4, p. 167-172, jul./ago., 2002.

SCHNEIDER, CLÁUDIA DORNELLES; OLIVEIRA, ALVARO REISCHAK. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. Vol. 10, n. 4, p. 308-313, jul./ago., 2004.

SHING, CECILIA M. et al. Effects of bovine colostrum supplementation on immune variables in highly trained cyclists. **Journal of Applied Physiology**. Vol. 102, p. 1113-1122, mar, 2007.

SILVA, ADELINO S. R.; SANTHIAGO, VANESSA; GOBATTO, CLÁUDIO A. Compreendendo o *overtraining* no desporto: da definição ao tratamento. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**. Vol. 6, n. 2, p. 229-238, mai./ago., 2006.

SILVEIRA, ELZA MARIA SANTOS DA. **O exercício físico aeróbico agudo (natação) estimula a funcionalidade imunológica e inflamatória de monócitos circulantes em ratos**. 2006. 117f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia) – Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

SMITH, LUCILLE LAKIER. Overtraining, Excessive Exercise, and Altered Immunity. **Sports Medicine**. Vol. 33, n. 5, p. 347-364, 2003.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DO ESPORTE. Diretriz da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte. Modificações dietéticas, reposição hídrica, suplementos alimentares e drogas: comprovação de ação ergogênica e potenciais riscos para a saúde. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, São Paulo. Vol. 9, n.2, mar./abr. 2003.

SOUZA JR., TÁCITO PESSOA DE; OLIVEIRA, PAULO ROBERTO DE; PEREIRA, BENEDITO. Exercício físico e estresse oxidativo. Efeitos do exercício físico intenso sobre a quimioluminescência urinária e malondialdeído plasmático. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. Vol. 11, n. 1, p. 91-96, jan./fev., 2005.

SUGIURA, HARUO, et al. Effects of different durations of exercise on macrophage functions in mice. **Journal of Applied Physiology**. Vol. 90, p. 789-794, 2001.

UCHIDA, MARCO CARLOS, et al. Consumo de Aminoácidos de Cadeia Ramificada não Afeta o Desempenho de *Endurance*. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. Vol. 14, n. 1, p. 42-45, jan./fev., 2008.

WILBORN, COLIN D., et al. Effects of Zinc Magnesium Aspartate (ZMA) Supplementation on Training Adaptations and Markers of Anabolism and Catabolism. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**. Vol. 1, n. 2, p. 12-20, 2004.

ZALDIVAR, FRANK, et al. Constitutive pro- and anti-inflammatory cytokine and growth factor response to exercise in leukocytes. **Journal of Applied Physiology**. Vol. 100, p. 1124-1133, abril, 2006.

ZOPPI, CLAUDIO C., et al. Vitamin C and E Supplementation Effects in Professional Soccer Players Under Regular Training. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**. Vol. 3, n. 2, p. 37-44, 2006.