

FISIOLOGIA DO EXERCÍCIO

AUTOR DO ORIGINAL
ROGER DE MORAES



Estácio

FISIOLOGIA DO EXERCÍCIO

AUTOR DO ORIGINAL
ROGER DE MORAES

1ª EDIÇÃO
SESES
RIO DE JANEIRO 2016



Estácio

Conselho editorial SERGIO CABRAL, ROBERTO PAES E GLADIS LINHARES

Autores do original ROGER DE MORAES

Projeto editorial ROBERTO PAES

Coordenação de produção GLADIS LINHARES

Projeto gráfico PAULO VITOR BASTOS

Diagramação ALLAN AUGUSTO GADELHA

Revisão linguística ADERBAL TORRES

Revisão de conteúdo ALEXANDRE TRINDADE

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta obra pode ser reproduzida ou transmitida por quaisquer meios (eletrônico ou mecânico, incluindo fotocópia e gravação) ou arquivada em qualquer sistema ou banco de dados sem permissão escrita da Editora. Copyright SESES, 2015.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M827F

MORAES, ROGER DE

FISIOLOGIA DO EXERCÍCIO/ ROGER DE MORAES.

RIO DE JANEIRO : SESES, 2016.

305 P. : IL.

ISBN 978-85-5548-245-8

1. Metabolismo. 2. Sistema. 3. Fadiga. 4. Circulação sanguínea.

I. SESES. II. Estácio.

CDD 612.044

Diretoria de Ensino — Fábrica de Conhecimento

Rua do Bispo, 83, bloco F, Campus João Uchôa

Rio Comprido — Rio de Janeiro — RJ — CEP 20261-063

Sumário

1. Transformação da energia e metabolismo anaeróbico 7

1.1	Introdução	9
1.2	Transferência de energia	11
1.3	A molécula de ATP	14
1.4	Transferência de energia no corpo humano e durante o exercício	17
1.4.1	Contração muscular	19
1.5	Metabolismo anaeróbico alático/sistema dos fosfagênios	23
1.5.1	Papel do AMP	28
1.5.2	CK citosólica e mitocondrial	31
1.5.3	Metabolismo anaeróbico láctico	32

2. Metabolismo aeróbico 51

2.1	Introdução	53
2.2	Ciclo de Krebs	55
2.3	Metabolismo de gorduras durante o exercício	58
2.4	Correlações clínicas	64
2.5	Metabolismo de proteínas durante o exercício	68
2.6	Ciclo fútil	78

3. Sistema endócrino e exercício 87

4. Sistema Cardiovascular e exercício 115

4.1	Sistema Cardiovascular e Exercício Físico	117
4.2	Ciclo cardíaco ventricular	119

4.3 Fatores que determinam o rendimento cardíaco durante o exercício	121
4.3.1 Pré-carga	122
4.3.2 Pós-carga	126
4.3.3 Contratilidade	127
4.3.4 Frequência cardíaca	128
4.4 Respostas cardiovasculares durante o exercício	133
4.5 Respostas crônicas aos componentes dinâmico e estático do exercício	142
4.6 O coração do atleta	147

5. Circulação sanguínea e exercício 156

5.1 Regulação do sistema cardiocirculatório durante o exercício	158
5.1.1 Sistema circulatório	159
5.1.2 Determinantes do fluxo sanguíneo	162
5.1.3 Controle e regulação cardiovascular durante o exercício	164
5.1.4 Regulação metabólica do fluxo sanguíneo	169
5.1.5 Circulações regionais	172
5.2 Termorregulação durante o exercício	178
5.2.1 Controle da circulação cutânea durante o exercício	178
5.2.2 Mecanismos de controle da temperatura corporal durante o exercício	183
5.2.3 O hipotálamo e o controle da temperatura	190
5.2.4 Exercício no frio	192
5.2.5 Aclimatização ao frio	196
5.2.6 Hipotermia	197
5.2.7 Exercício no calor	197

6. Sistema respiratório e exercício 211

6.1 Sistema Respiratório	213
6.1.1 Equação de Henderson-Hasselbalch	218
6.1.2 Características anatômicas do sistema respiratório	220
6.1.3 Controle da ventilação alveolar	224

6.1.4	Comando Central	225
6.1.5	Limites do rendimento cardiopulmonar	232
6.1.6	Fatores que limitam o VO ₂ máximo	232
6.2	Medida do dispêndio de energia e consumo de energia no repouso e no exercício	234
6.2.1	Mensuração da taxa metabólica	234
6.2.2	Testes de VO ₂ máximo	237
6.2.3	O exercício começa e termina no cérebro	238
6.2.4	Taxa de troca respiratória (TTR)	238
6.2.5	Estimativas do gasto de energia	241
6.3	Exercício na altitude	243
6.3.1	Respostas fisiológicas à altitude	244
6.3.2	Respostas sistêmicas à altitude	246
6.3.3	Rendimento humano na altitude	252
6.3.4	Fadiga central durante o exercício realizado na altitude	254

7. Fadiga durante o exercício 260

7.1	Mecanismos de fadiga durante o exercício e os limites do corpo humano	262
7.2	Fadiga Periférica	264
7.3	Fadiga central	279
7.4	<i>Overtraining</i>	283

Apresentação

Caro aluno,

“Nem a beleza nem a força podem te fazer feliz, nada resiste ao tempo.”

Sêneca

A Fisiologia do Exercício é a lógica da vida humana. Durante milhares de anos, nossos genes foram selecionados em um ambiente hostil onde imperavam a fome e a luta física diária pela sobrevivência. Se você está lendo esta apresentação, teve sucesso evolutivo, e como Homo Sapiens, seu corpo é capaz de responder eficientemente aguda e cronicamente aos desafios impostos pelo exercício físico.

Esta apostila foi elaborada para o aluno interessado em reconhecer alguns dos tópicos mais importantes da Fisiologia do Exercício que, anualmente, vão sendo atualizados ou reformulados em face às novas descobertas da ciência.

No primeiro capítulo, discutiremos os conceitos de energia no metabolismo humano com destaque para as vias anaeróbicas alática e láctica que permitem a rápida transformação de energia durante o exercício físico. No segundo capítulo, abordaremos o metabolismo aeróbico com ênfase no processamento de carboidratos, proteínas e lipídios durante o exercício.

No terceiro capítulo, o aluno terá a oportunidade de reconhecer os efeitos do exercício sobre o sistema endócrino com especial atenção à sinalização que disponibiliza substratos para o metabolismo energético e contração muscular. O quarto e o quinto capítulo são dedicados à análise do comportamento e aos mecanismos de controle do sistema cardiocirculatório durante o exercício, e as adaptações inerentes ao treinamento aeróbico e de força.

No final do quinto capítulo, também discutimos os mecanismos de controle termorregulatório fundamentais para manter a temperatura interna dentro de uma faixa mais ou menos constante mesmo durante o exercício realizado no calor intenso. No sexto capítulo, abordaremos os efeitos do exercício físico sobre o sistema respiratório e as influências dele mesmo quando realizado nas grandes altitudes. Finalmente, no sétimo capítulo, debateremos as principais causas de fadiga central e periférica impedindo que continuemos a nos exercitar acima dos limites de manutenção da homeostasia.

1

**Transformação
da energia e
metabolismo
anaeróbico**

1 Transformação da energia e metabolismo anaeróbico

A energia não pode ser criada nem tampouco perdida. Em sistemas biológicos ela é transformada e tende a configurações caóticas cuja reorganização requer sempre a adição de mais energia resultante da degradação da molécula de ATP. Estas moléculas também subsidiam reações anabólicas e podem ser produzidas através do catabolismo de alguns substratos. Animais possuem diferentes características metabólicas que influenciam na velocidade de formação de moléculas de ATP. Assim, a lagosta é capaz de nadar velozmente para escapar dos seus predadores, pois consegue utilizar suas reservas de arginina-fosfato contidas nos músculos da cauda. Já seres humanos, armazenam creatina-fosfato no músculo e o utilizam para sustentar contrações musculares intensas e de curtíssima duração e quando estes fosfatos de alta energia se esgotam, a fadiga é iminente. Atividades físicas mais prolongadas e um pouco menos intensas obtém ATP de reações metabólicas que transformam a energia contida nas moléculas de glicose e, se houver possibilidade, também das moléculas de gorduras. Desta forma, a velocidade de produção de ATP para sustentar o processo contrátil depende da velocidade de consumo e das sinalizações intracelulares que ativam as divisões anaeróbica e aeróbica do metabolismo energético.



OBJETIVOS

Neste capítulo o aluno deverá ser capaz de compreender:

- Os processos de transformação de energia no corpo humano e os meios de síntese e utilização das moléculas de ATP;
- Os mecanismos de sinalização envolvidos na ativação das vias anaeróbica alática e láctica durante o exercício;
- Os efeitos agudos e crônicos do volume e da intensidade do exercício sobre o metabolismo energético;
- Os fatores que determinam o consumo de oxigênio em excesso após o exercício;
- As características metabólicas e os efeitos do treinamento sobre as fibras musculares do tipo I e II;
- O conceito e a utilidade da identificação do limiar do lactato para prescrição do treinamento.

1.1 Introdução

As células representam a menor unidade estrutural e funcional dos organismos vivos (1). Animais possuem células eucariontes pluricelulares, extremamente complexas contendo núcleo com membrana bem definida capaz de abrigar a molécula de ácido desoxirribonucleico (DNA) que contém o código genético (2).

Neste contexto, o corpo humano é formado por milhões de células que funcionam como organismos isolados interagindo entre si a fim de constituírem órgãos e sistemas que, coletivamente, colaboram para a manutenção da homeostasia (1). O conceito de homeostasia foi proposto, pela primeira vez, no século XIX, pelo eminente fisiologista Claude Bernard e representa o processo de manutenção da constância relativa do meio interno (3).

Assim, no meio intra e extracelular, a concentração de íons cálcio, sódio, potássio, magnésio, oxigênio, gás carbônico e glicose no sangue, bem como a temperatura e o pH, só podem variar dentro de limites muito estreitos para que não haja comprometimento à integridade e funcionalidade celular.

O exercício físico representa importante desafio agudo para manutenção da homeostasia, pois promove alterações na temperatura corporal, no equilíbrio acidobásico, nos níveis de gases e de nutrientes, no sangue, além de elevar a produção celular de radicais livres, amônia e prótons que precisam ser neutralizados através de respostas imediatas ou adaptações mais tardias (3).

Assim, foi recentemente proposto que o aumento do estresse celular capaz de promover alterações homeostáticas, se presente na dose certa, representa um dos principais estímulos para resposta adaptativa celular capaz de promover melhorias estruturais e funcionais que auxiliam na prevenção de doenças e também na melhoria do desempenho físico (4-6).

Este princípio é representado pelo conceito de hormese, que recapitula a célebre frase de que “aquilo o que não me mata, me fortalece”, proferida pelo filósofo Friedrich Nietzsche. Então, hormese deve ser compreendida como um processo onde a exposição à baixa dose de agente químico ou fator ambiental, com potencial lesivo em doses mais elevadas, induz efeitos adaptativos positivos à célula e ao organismo

(7). Assim, erros na dose, podem transformar o exercício físico em um veneno, e inúmeras adaptações negativas têm sido descritas como parte do processo conhecido como overtraining, que aumenta a predisposição do corpo humano a inúmeras doenças (4, 5, 8).

Para seres heterotróficos como os humanos, locomover-se em busca do alimento é uma questão de sobrevivência. Diferentemente dos organismos autotróficos, os animais precisam procurar a matéria orgânica pronta em outros seres vivos. Desta forma, a atividade física não é uma opção, mas sim, uma necessidade que possibilita sua sobrevivência e a perpetuação das espécies, objetivos últimos de qualquer ser vivo (9).

O ser humano evoluiu em um meio ambiente hostil onde imperavam a fome e a luta física diária para sobrevivência. O estilo de vida nômade do ser humano prevaleceu até cerca de 7000 anos atrás quando agricultura e pecuária possibilitaram a permanência mais prolongada, em um determinado local, mas mesmo assim, o gasto de energia com atividades físicas, no cotidiano, era muito grande e a oferta de alimentos extremamente restrita (10).

Com o advento das revoluções Industrial e Tecnológica dos séculos XIX e XX, o alimento tornou-se mais acessível, e as sociedades industrializadas experimentaram expressiva redução dos níveis de atividade física que, apesar do aumento do conforto, também permitiram o desenvolvimento de inúmeras doenças cardiometabólicas que hoje assolam a humanidade (10).

Atividade física é definida como qualquer movimento corporal resultando em gasto de energia. No cotidiano, inclui tarefas de limpar a casa, fazer comida, caminhar até o trabalho ou simplesmente trocar de roupa. Exercício físico por outro lado, compreende a realização de atividades físicas planejadas, estruturadas e repetidas com o intuito de preservar ou melhorar o condicionamento físico (11).

Recentemente, se demonstrou que determinados tipos de exercício físico podem ser utilizados na prevenção e no tratamento de algumas doenças cuja etiologia quase sempre envolve o consumo exagerado de nutrientes ou a inatividade física que o legado de desenvolvimento industrial e tecnológico nos deixou (12).

Tanto a atividade física como o exercício físico, aumenta o gasto de energia do organismo, mas, o que é energia? Como ela é “fabricada” no corpo humano?

1.2 Transferência de energia

“Você não sabe a energia que reside no silêncio.”

Franz Kafka

A locomoção humana e outras atividades físicas da vida diária incluindo a prática de esportes, são eventos que requerem energia. Energia deve ser compreendida como a capacidade de se realizar trabalho e compreende seis formas básicas: térmica, química, mecânica, elétrica, radiante e atômica. Quando definimos trabalho como o produto da força aplicada sobre determinada distância, estamos nos referindo a um conceito eminentemente mecânico. Apesar das possibilidades de conversão entre as diferentes formas de energia, organismos biológicos realizam mais frequentemente trabalho químico ou elétrico (13).

O princípio da conservação de energia que representa a primeira lei da termodinâmica, ciência que estuda o calor e as trocas de energia, esclarece que um sistema não pode criar ou consumir energia, mas apenas armazená-la ou transferi-la ao meio onde se encontra (13). Através da fotossíntese, as plantas combinam a energia do sol com água e CO_2 e produzem glicose e oxigênio. Vegetais podem transformar o excesso de glicose em gordura e extrair nitrogênio do solo para sintetizar aminoácidos. Animais herbívoros alimentam-se de vegetais e obtêm energia através da combinação do oxigênio com carboidrato, gordura e proteína. A energia não foi perdida, mas sim, simplesmente transformada de uma forma para outra.

Porém, a transferência de energia potencial é unidirecional e se processa sempre de forma a reduzir a capacidade da energia total em realizar trabalho. Este princípio é a base da segunda lei da termodinâmica, e estabelece que, nos processos de transferência de energia, ocorre sempre uma perda da eficiência dessa energia, ou seja, sua transferência para uma energia de “qualidade infe-

rior” não podendo ser aproveitada e que eleva à entropia, um conceito representando o grau de desordem de todas as coisas.

Apesar do nosso corpo não funcionar como um calorímetro, sendo influenciado pelo efeito endócrino dos alimentos ingeridos, podemos utilizar esse raciocínio para esclarecer as duas primeiras leis da termodinâmica. Quando comemos uma batata, estamos consumindo o potencial de energia em calorias desse alimento que é, predominantemente, composto por carboidratos. A batata será digerida, transformada em glicose, que por sua vez será absorvida no epitélio intestinal e distribuída através do sangue para todos os tecidos.

No tecido muscular, é possível transformar a energia contida na molécula de glicose, em algumas moléculas de adenosina trifosfato (ATP), que por sua vez poderá ser transformada em trabalho mecânico para contração muscular e calor. Entretanto, apenas 30% do total de energia liberada na degradação da molécula de ATP poderão ser transformados em trabalho, havendo perda de 70% para uma forma de energia menos utilizável (calor) que conforme proposto pela segunda lei da termodinâmica, contribui para a entropia do sistema (13).

A segunda lei de termodinâmica estabelece que se alguma modificação interna ocorrer em um sistema isolado, a direção dessa modificação será sempre na direção de uma maior desordem. Isto significa que a ordem somente poderá ser mantida ou aumentada em um sistema, se houver entrada constante de energia. Nesse contexto, energia deve ser considerada como a capacidade para se aumentar a ordem em um sistema.

Imagine um tubo de cobre circular fechado com água circulando em seu interior. Sem nos preocuparmos com a origem da força inicial que fez a água começar a circular, percebemos que, no início, as moléculas de água apresentam uma direção de movimento bem definida. No entanto, com o passar do tempo, o contato dessas moléculas com outras moléculas de água e com aquelas do próprio cobre, degradam a direção do movimento, elevam o calor no tubo e aumentam a desordem no sistema. Esta é uma representação da segunda lei de termodinâmica ilustrando que a manutenção da ordem, representada pela velocidade de circulação da água, no tubo de cobre, só será mantida se houver inserção de energia externa no sistema (14).

Animais possuem sistemas organizados e ordenados. Os átomos que constituem seus corpos, são rotineiramente trocados com o ambiente, mas a organização permanece. Isso ocorre porque existe sempre uma fonte externa de energia ingressando no organismo humano a fim de manter a ordem. Em termos termodinâmicos, animais precisam funcionar como sistemas abertos que recebem constantemente entradas de energia, do contrário, o sangue, no sistema circulatório, irá desacelerar e adotar movimentação caótica até parar como o que ocorreu no exemplo do tubo de cobre. Sem entrada de energia, as moléculas dos tecidos desses animais irão se desorganizar e perder sua capacidade estrutural e funcional (15).

Erwin Schrödinger propôs, em 1944, em seu livro *O que é vida*, que o principal atributo dos sistemas biológicos é a tendência de gerar ordem a partir da desordem, desafiando a segunda lei da termodinâmica (16). A ordem é essencial à vida, mas tem um custo energético. Animais obtêm a energia que precisam para se manter vivos através da reconfiguração de átomos das moléculas dos alimentos e ulterior liberação de energia química.

Do ponto de vista fisiológico, trabalho é todo processo realizado que aumenta a ordem no sistema. Por exemplo, um animal faz trabalho fisiológico quando sintetiza macromoléculas como proteínas, gera gradientes elétricos e químicos para transportar ativamente solutos através da membrana ou contra sarcômeros para movimentar seu corpo e fugir dos predadores.

Nos exemplos anteriores, o trabalho é necessário para manutenção da homeostase e preservação da integridade do organismo exigindo a utilização da energia armazenada no corpo e obtida através do consumo de alimentos. Para que esse processo se mantenha, uma vez que os nossos estoques de energia são limitados, precisamos encontrar mais alimentos para repor as reservas e manter a ordem do sistema.

Conforme discutido, a energia é imprescindível à ordem, mas quando presente em excesso, em organismos vivos, também é capaz de provocar doença, principalmente quando associada à contenção exagerada do dispêndio da energia corporal como ocorre no sedentarismo.

Antes de descrevermos como a energia dos nutrientes é transformada em energia no organismo humano, precisamos compreender que toda energia, utilizada pelos seres vivos, provém da degradação de moléculas de ATP. Mas o que é ATP?

1.3 A molécula de ATP

A molécula de adenosina trifosfato ou simplesmente ATP, consiste de unidade de adenosina, composta pela base nitrogenada adenina e pelo açúcar ribose, e três grupos fosfato unidos entre si por ligações de alta energia. A energia presente na molécula de ATP é armazenada nas ligações entre os fosfatos. Tais ligações podem ser hidrolisadas (reagir com uma molécula de água) e originar adenosina difosfato (ADP) e fosfato livre (Pi) (9).

Apesar das células conterem muita água, essa reação não acontece espontaneamente. Para isso, ela precisa de um catalizador, algo que acelere a reação química sem modificá-la. Em células, as enzimas desempenham essa função e possuem a vantagem adicional de poderem ter sua atividade regulada (1).

No laboratório, ácidos ou bases podem ser utilizados como catalizadores. Se um pouco de ATP for colocado, em um tubo de ensaio, contendo ácido ou base diluída, a mistura se torna quente. A energia está sendo liberada na forma de calor. Nada disso é espantoso. Os químicos há muito tempo, detêm o conhecimento de que várias moléculas liberam calor quando reagem com a água. O que impressiona é que diante das condições adequadas, a energia liberada surge não completamente como calor, mas também, como movimento.

As condições adequadas estão presentes nas células vivas, e quando a molécula de ATP é hidrolisada, na fibra muscular, é liberada a energia necessária para promover o deslizamento das miofibrilas que produzem o encurtamento do sarcômero e da fibra muscular (1). Assim, cada vez que um corredor de velocidade dá uma passada, cerca de 10 000 000 000 000 000 000 de moléculas de ATP são convertidas em ADP com a transferência de energia para as pontes cruzadas. Em números mais tangíveis, se adaptarmos essa situação para um corre-

dor de maratona, seriam necessários 75Kg de ATP para completar os 42Km da competição (17). Evidentemente, corredores não podem carregar consigo todo este peso e, de fato, a maioria deles pesa muito menos do que isso.

Para que a energia química dos nutrientes seja utilizada, primeiramente precisa ser convertida na energia química da molécula de ATP. Tal conversão envolve a oxidação de combustíveis como glicose e gordura e é conhecido como respiração celular, ocorrendo em quase todos os organismos vivos, da bactéria aos seres humanos.

A vantagem de tal organização é a simplicidade. Um grande número de reações geradoras de energia produz o mesmo intermediário, ou seja, a molécula de ATP. Além disso, todos os músculos, desde aqueles que movimentam as patas dos gafanhotos até o gastrocnêmico humano, são realizadas a partir da mesma reação química. De fato, TODOS os processos que requerem gasto de energia, em organismos vivos, incluindo o transporte de moléculas através da membrana celular; a geração de eletricidade, na célula nervosa; a produção de luz, em organismos bioluminescentes; e a síntese de moléculas complexas dependem da hidrólise de ATP (13).

O ATP é o intermediário energético universal na Biologia. O ciclo ATP/ADP é representado pela produção simultânea de reações liberando energia e reações que consomem energia, mas o que é ATP? Se você não for um químico, a descrição será: um pó branco presente em solução no interior de tecidos biológicos e que pode ser rapidamente fabricado no laboratório.

Para um atleta, pouco importa o que o ATP seja apesar daquilo o que ele faça seja de capital importância para seu sucesso. O mesmo poderia ser dito a respeito do dinheiro. Notas de Real são meros pedaços de papel impressos com símbolos. Um membro de alguma sociedade primitiva, ao contrário das sociedades civilizadas, não veria valor algum em uma nota de 100 reais a não ser a pequena quantidade de calor que poderia produzir se fosse queimada.

Antes da existência dos bancos e do papel-moeda, as relações de comércio eram realizadas por meio do escambo, ou seja, da troca de bens e serviços. Mas esse não é um sistema flexível uma vez que o “vendedor” pode não querer os

bens ou serviços oferecidos pelo comprador. O papel-moeda suplantou essa dificuldade. O vendedor troca seus bens ou serviços por dinheiro que pode ser utilizado para comprar qualquer outro bem ou serviço necessário naquele momento.

Similarmente, ATP pode ser produzido por uma variedade de reações e utilizado em qualquer processo que requeira energia dentro da célula. Ele integra a produção de energia com a sua utilização da mesma forma como a moeda corrente integra compras e vendas. ATP, nesse sentido, pode ser considerado “dinheiro no bolso”, uma pequena quantidade sempre pronta para ser utilizada, e reposta a partir de combustíveis que se encontram armazenados, no organismo, da mesma forma que recorremos ao caixa do banco quando precisamos de mais dinheiro (18).

Mas, diferentemente dos bancos, os organismos vivos não permitem crédito. Se o atleta não se alimentar e não conseguir obter combustíveis para gerar ATP, o rendimento e até mesmo a ordem do próprio sistema podem ser sacrificados. Outra diferença é que o dinheiro pode ser movimentado pelos locais, mas a molécula de ATP, presente em uma célula, só pode ser utilizada por ela própria. Assim, todas as células precisam gerar seu próprio ATP a partir de combustíveis, uma tarefa não muito difícil para órgãos com baixa atividade metabólica, como o tecido adiposo, mas extremamente árdua para o tecido muscular durante o exercício intenso, já que utiliza velozmente essas moléculas para subsidiar o processo contrátil (17).

Apesar do ATP ser o intermediário central, nas conversões de energia biológica, a principal fonte de energia para o movimento encontra-se estocada nos combustíveis (gordura e carboidratos) que são derivados dos alimentos. A quantidade de combustíveis armazenados e a sua taxa de utilização impõem limitações a todo desempenho atlético. Assim, qualquer efeito que o treinamento tenha, nesses procedimentos, irá influenciar o rendimento.

1.4 Transferência de energia no corpo humano e durante o exercício

“Que era, então, a vida? Era calor, o calor produzido pela instabilidade preservadora da forma; era uma febre da matéria, que acompanhava o processo de incessante decomposição e reconstituição de moléculas de albumina, insubsistentes pela complicação e pela engenhosidade de sua estrutura. Era o ser daquilo que em realidade não podia ser, daquilo que, a muito custo, mediante um esforço delicioso e aflitivo, consegue, nesse processo complexo e febril de decadência e de renovação, chegar ao equilíbrio no ponto do ser. Não era nem matéria nem espírito. Era qualquer coisa entre os dois, um fenômeno sustentado pela matéria, tal e qual o arco-íris sobre a queda-d'água, e igual à chama. Mas, se bem não fosse material, era sensual até a volúpia e até o asco, o impudor da natureza tornada irritável e sensível com respeito a si própria, e a forma lasciva do ser. Era um movimento clandestino, mas perceptível no casto frio do universo, uma secreta e voluptuosa impureza composta de sucção e de evacuação, uma exalação excretória de gás carbônico e de substâncias nocivas de procedência e qualidade ignotas. Era a vegetação, a desenvolução, a configuração – possibilitadas pela hipercompensação da sua instabilidade e controladas pelas leis de formação que lhe eram inerentes – de uma coisa túmida de água, de albumina, de sal e de gordura, coisa que se chamava carne e se convertia em forma, em imagem sublime, em beleza, mas, ao mesmo tempo, era o princípio da sensualidade e do desejo. Pois essa forma e essa beleza não eram conduzidas pelo espírito, como nas obras da poesia e da música, nem tampouco por uma substância neutra, absorvida pelo espírito, e que o en-

carnasse de uma maneira inocente, como o fazem a forma e a beleza das obras plásticas. Era, pelo contrário, conduzida e elaborada por uma substância na qual despertou, de um modo desconhecido, a voluptuosidade, pela substância da própria matéria orgânica que vivia se decompondo, pela carne cheirosa...”

Thomas Mann, *A Montanha Mágica*

De acordo com um conjunto de evidências científicas, acredita-se que a vida no planeta Terra tenha surgido há cerca de 3,8 bilhões de anos, tendo sido representada por um ser unicelular extremamente simples, de metabolismo anaeróbico que para manter a homeostasia enquanto vivo, reproduzir e evoluir

ao longo do tempo, precisou de um fluxo constante de energia (1, 19).

A necessidade de energia para manutenção dos processos vitais é uma característica de todos os organismos vivos e determina as peculiaridades do metabolismo energético de cada um deles. Diferentemente das plantas, que são capazes de transformar matéria inorgânica em matéria orgânica, e processá-la em um conjunto de reações químicas para fabricação de energia, animais precisam se locomover para ir à procura da matéria orgânica viva (19).

Assim, o musculoesquelético é um dos tecidos mais abundantes em vertebrados e permite que o animal empreenda fuga de seus predadores e explore o ambiente em busca de alimentos. Como tanto o funcionamento do metabolismo basal como a duração e a intensidade das atividades físicas requerem energia, são necessárias rotas metabólicas intracelulares capazes de atender a constante demanda do organismo e dos músculos ativos.

O metabolismo energético de seres humanos consiste, predominantemente, na combinação do potencial redutor dos átomos de hidrogênio presentes em moléculas de carboidratos, proteínas e lipídeos e a força oxidante do oxigênio. Esse processo conhecido como respiração celular, envolve as etapas de fosforilação oxidativa e cadeia transportadora de elétrons, e ocorre no interior das mitocôndrias representando o que se conhece como metabolismo aeróbico (20).

Tendo em vista a limitada capacidade de armazenamento das moléculas de carboidratos e lipídeos, no interior das fibras musculares, e a ausência de reservas intracelulares de proteínas disponíveis, esses macros nutrientes precisam ser transportados através do sangue desde outros compartimentos do organismo até o músculo ativo onde serão aerobiamente transformados para produzirem energia.

Apesar desse processo ser capaz de produzir grandes quantidades de energia, a velocidade de produção nem sempre atende as necessidades do musculoesquelético durante o esforço físico intenso. Para solucionar esse problema, a maior parte das células de organismos aeróbicos possui rotas de síntese anaeróbica de energia que ocorrem no citosol e que, apesar de produzirem

pequena quantidade de energia, o faz em muito alta velocidade (21). Existem assim, basicamente duas possibilidades de produção intracelular de energia: através do metabolismo aeróbico ou do anaeróbico. Esse último ainda contempla as subdivisões láctica e aláctica que fazem referência ao produto final das reações metabólicas de transformação de seus substratos.

Estudos acerca das origens evolutivas de organismos aeróbios sugerem que a célula e a mitocôndria tenham sido organismos distintos há mais de 2 bilhões de anos (22, 23). Com o surgimento do oxigênio, na atmosfera, uma simbiose existente entre os dois pode ter originado os organismos aeróbios possibilitando maior produção de ATP e conseqüente aumento do tamanho dos seres vivos (24).

Todas as rotas metabólicas de processamento de substratos para produção de energia em organismos vivos, sejam elas aeróbicas ou anaeróbicas, convergem para a síntese da molécula ATP e, conforme discutido anteriormente, a degradação enzimática dessas ligações, permite a liberação e o aproveitamento celular de boa parte dessa energia (21, 25).

Uma vez que a concentração de ATP intracelular é pequena e não pode jamais se esgotar, existe a necessidade de produção constante através do metabolismo energético, situação que pode representar um grande desafio para as fibras do musculoesquelético que aceleram a degradação destas moléculas de ATP durante o processo contrátil em níveis muito superiores à demanda basal.

1.4.1 Contração muscular

Todas as células especializadas de organismos complexos como o corpo humano são excitáveis e desempenham funções específicas de acordo com os sinais externos recebidos. Células neuronais e do musculoesquelético, apresentam potencial elétrico negativo em repouso e, uma vez estimuladas, alteram a polaridade de suas membranas alcançando rapidamente valores positivos em seu interior (26).

A ativação voluntária do neurônio motor depende da presença de estímulos químicos provenientes de neurônios superiores e periféricos que provocam a

abertura de canais de sódio em sua membrana. Uma vez que existe maior quantidade de íons sódio, no meio extracelular, e pequena quantidade desses íons, no meio intracelular, com a abertura dos canais de sódio, esses íons começam a ingressar na célula colaborando para influxo de cargas positivas e alteração do potencial elétrico que, outrora negativo, em repouso, passa rapidamente para valor positivo em processo conhecido como despolarização da membrana.

Em seguida, a abertura de canais de potássio sensíveis à voltagem permite que os íons potássio, mais abundantes no interior da célula e com concentração reduzida no meio extracelular, deixem a célula levando consigo cargas positivas e restabelecendo o potencial original negativo de repouso da membrana (repolarização da membrana). Coletivamente, despolarização e repolarização compreendem um processo denominado potencial de ação e que é indispensável para estimular neurônios e fibras musculares (1).

A fim de que não exista um equilíbrio entre as concentrações iônicas de sódio e potássio nos meios intra e extracelular, uma proteína conhecida como bomba de sódio-potássio, transporta, constantemente, 3 íons sódio para o exterior da célula e 2 íons potássio para o interior. A realização desse transporte ativo contra o gradiente de entrada, de cada um desses íons, consome energia proveniente da molécula de ATP (1). Podemos perceber que, paradoxalmente, para manter a homeostasia do organismo, mecanismos celulares provocam intencionalmente situações de desequilíbrio entre o meio intra e extracelular.

A despolarização do neurônio motor provoca a liberação de acetilcolina (um neurotransmissor) na fenda sináptica (espaço compreendido entre a terminação nervosa e a célula muscular). Uma vez liberada, a acetilcolina interage com o receptor nicotínico presente na membrana das células musculares, e determina a abertura dos canais de sódio. A semelhança do descrito para o neurônio motor, a célula (= fibra) muscular possui potencial elétrico negativo em repouso, e com a entrada de íons sódio, sofre uma onda de despolarização que é determinante para o processo de contração muscular (27).

A despolarização da membrana da fibra muscular se propaga para o retículo sarcoplasmático e determina a extrusão dos íons cálcio presentes em seu interior em direção ao citosol ativando as miofibrilas contráteis. Tal elevação da

concentração de íons cálcio, no interior da célula, promove o deslizamento dos filamentos proteicos de actina sobre os de miosina conforme detalharemos a seguir (28).

A fibra muscular é predominantemente composta por unidades contráteis conhecidas como sarcômeros. Cada sarcômero possui finos filamentos proteicos móveis denominados actina que possuem regiões de alta afinidade (sítios ativos) com a cabeça da miosina e encontram-se conectadas a proteínas transversais que integram a linha Z. No centro dessa estrutura, existem filamentos grossos fortemente ancorados na célula, chamados de miosina que emitem projeções de suas superfícies (pontes cruzadas) em direção aos sítios ativos da actina (27). Algumas miopatias hereditárias caracterizam-se por alterações genéticas na síntese de uma proteína conhecida como distrofina (síndrome de Duchenne) que participa do ancoramento do sarcômero, na matriz celular, e que leva à completa disfunção motora (29).

No final de cada ponte cruzada, pode ser observado também, um pescoço móvel e uma cabeça com alta afinidade pelos sítios ativos da actina e que, além disso, possui uma molécula de ATP e uma enzima ATPase inativa em sua superfície. Sempre que a cabeça da miosina interage fisicamente com o filamento de actina, ocorre o encurtamento do sarcômero e a contração do musculoesquelético.

Para evitar que não haja contração em momentos inapropriados, os filamentos de actina são revestidos por uma proteína chamada tropomiosina encobrendo todos os sítios ativos presentes no filamento de actina. É o aumento dos íons cálcio no citosol da célula, ocorrendo logo após a despolarização da fibra muscular, que remove o filamento de tropomiosina e, ao expor os sítios de actina, permite o encurtamento do sarcômero (30). Nesse sentido, os íons cálcio ativam a proteína troponina C, responsável pela remoção do filamento de tropomiosina de cima dos sítios ativos da actina.

A exposição da cabeça da miosina ao sítio ativo da actina provoca forte ligação entre os dois filamentos acionando a atividade catalítica da ATPase, resultando na degradação da molécula de ATP e liberação de energia. Como vimos, cerca de 70% desta energia gera calor, porém os outros 30% podem ser utiliza-

dos para promover alteração conformacional no pescoço da miosina e, em consequência da aderência existente entre os filamentos de actina e miosina, garantir a aproximação entre duas linhas Z e o encurtamento do sarcômero (27).

A atividade da ATPase varia de acordo com o tipo de fibra. Na fibra muscular, de seres humanos, existem fibras do tipo I, IIa e IIx apresentando características funcionais e metabólicas distintas (31). As fibras do tipo I apresentam elevado conteúdo de mitocôndrias, organelas que correspondem a usinas especializadas na fabricação de ATP a partir do metabolismo aeróbio. Essas fibras possuem também, grande quantidade de mioglobina e rede vascular bastante ramificada com abundante densidade capilar. Além disso, elas apresentam capacidade lenta de degradação do ATP, uma propriedade que depende da atividade enzimática da enzima ATPase presente na cabeça da miosina (MHC I) (32).

Já as fibras do tipo IIa possuem bastante mitocôndrias, porém em número mais reduzido que as do tipo I. Tais fibras apresentam elevada atividade das enzimas da via glicolítica e, graças a maior atividade da ATPase (MHC II), são capazes de degradar o ATP com velocidade mais elevada que as fibras do tipo I. Finalmente, as fibras IIx possuem reduzida densidade mitocondrial e capacidade glicolítica ainda mais elevada, sendo capazes de degradar muito mais rapidamente a molécula de ATP (MHC II) (32).

Uma unidade motora é representada pelo conjunto de fibras musculares inervadas por um único neurônio motor. Um músculo contém várias unidades motoras e cada uma delas é específica para um único tipo de fibras. Existe também, um padrão hierárquico em seu recrutamento que é dependente da intensidade do exercício. Assim, as fibras do tipo I são inicialmente recrutadas e a medida que a intensidade do exercício aumenta, novas unidades motoras de fibras do tipo II são convocadas para auxiliar na realização do trabalho muscular (33).

Apesar do tipo de fibra ser definido pelo padrão de despolarização dos neurônios motores que a inervam (neurônios de baixa frequência inervam fibras do tipo I e de alta frequência inervam fibras do tipo II), o treinamento físico é capaz de alterar o metabolismo de cada uma delas. De fato, enquanto o treinamento aeróbio tem sido associado à moderada hipertrofia e incremento

de fibras do tipo I, a ausência de contrações no musculoesquelético (inatividade física) é capaz de induzir atrofia e ao mesmo tempo contribuir para expressão de fenótipos direcionados para as fibras do tipo IIx (31, 34).

Tais transformações encontram-se, em grande parte, associadas a alterações nos níveis de íons cálcio, no citosol da fibra, em resposta à despolarização de sua membrana. De fato, o musculoesquelético é um tecido extremamente plástico e sujeito a alterações impostas pela prática regular de atividades físicas (35). É a presença de íons cálcio no interior da célula que, além de disparar o processo de contração muscular, exerce o estímulo necessário para ativação de proteínas regulatórias como a calcineurina (Cn) e a cálcio-calmodulina quinase (CamK) que aciona fatores de transcrição como o PGC-1 α envolvidos na leitura de genes do DNA e fabricação de proteínas relacionadas à biogênese mitocondrial, à síntese de transportadores de glicose (GLUTs) e à fabricação de enzimas ATPase de funcionamento lento (MHC I) (36, 37).

Como o relaxamento do sarcômero depende tanto do bombeamento retrógrado de íons cálcio de volta para o retículo sarcoplasmático e do desligamento da cabeça da miosina do sítio ativo de actina, processos que consomem ATP, durante o exercício existe urgência para fabricação dessas moléculas. Como veremos mais adiante, perturbações nos sistemas de ressíntese de ATP além da presença de espécies reativas de oxigênio e alterações no pH intracelular, afetam o funcionamento da bomba de cálcio e podem precipitar a fadiga aguda periférica durante o exercício (38, 39).

1.5 Metabolismo anaeróbico alático/sistema dos fosfagênios

Fosfagênios são compostos guanidino fosforilados que se encontram acoplados à ressíntese de ATP. Apesar de existirem oito tipos diferentes de fosfagênios no reino animal, a molécula de creatino-fosfato, também denominada de fosfocreatina (PCr), é a mais amplamente distribuída em invertebrados e cordados inferiores e a única presente em vertebrados (40).

A PCr é o resultado de uma ligação de alta energia entre uma molécula de creatina e um fosfato. Convencionalmente, fosfagênios como a PCr, funcio-

nam como tampões temporais de ATP preservando a concentração intracelular dessa molécula quando existe um desequilíbrio entre a sua oferta e a demanda. Além disso, participam também da regulação da glicólise, tamponamento de prótons de hidrogênio e transporte de energia dentro da célula (40).

A creatina é um peptídeo sintetizado pelo nosso organismo a partir dos aminoácidos alanina, glicina e metionina em processo que envolve a participação renal e hepática (41, 42). Alanina e glicina originam nos rins uma substância conhecida como guanidino acetato, que em seguida é direcionada para o fígado a fim de aceitar um grupamento metil extraído da metionina e originar a creatina.

O nível intracelular de PCr é cerca de 3 vezes superior aos de ATP e pode sustentar uma atividade de alta intensidade por aproximadamente seis segundos sendo constantemente utilizada no início de qualquer atividade física (43). Sua degradação é catalisada pela enzima creatinoquinase (CK), cuja ativação é dependente do aumento dos níveis intracelulares de ADP e Pi e associado ao incremento da taxa de hidrólise do ATP (44, 45).

Tal reação metabólica, representa o meio metabólico mais rápido para ressíntese de uma molécula de ATP (25, 46). Além disso, como a CK catalisa a reação da PCr com a molécula de ADP na presença de íons magnésio e de um próton de hidrogênio, também colabora no processo de tamponamento de prótons e regulação do pH intracelular no início do exercício.

O nível intramuscular de PCr, permite a realização de esforço contrátil máximo por aproximadamente 6 segundos e o esgotamento de suas reservas coincide com a fadiga observada em alguns atletas praticantes de modalidades esportivas com elevada exigência de força e velocidade (potência). Assim, a velocidade máxima de corredores de 100m rasos é alcançada em cerca de 60 metros ou o equivalente a 6 segundos naqueles que integram a elite do atletismo (47, 48).

No exemplo anterior, parece evidente que a sustentação da velocidade será dependente da participação de outra rota metabólica com alta capacidade de produção de ATP que, como veremos mais adiante, é representada pela trans-

formação anaeróbica láctica do glicogênio intracelular (48). Apesar de tradicionalmente aceito que a participação do metabolismo aeróbico, em eventos de curta duração e alta intensidade como os 100m rasos, seja de no máximo 5% do total de ATP utilizados durante a corrida, evidências recentes avaliando o déficit de oxigênio acumulado, têm sugerido que a participação do metabolismo aeróbico, nesses eventos, possa chegar a valores de até 20% (48).

A observação da rotina de treinamento, dos corredores de 100m rasos, permite a constatação de que o intervalo de descanso entre as rotineiras séries de 60m é de cerca de 5 a 7 minutos. Por que seria necessário tanto tempo de descanso?

O descanso após o esforço muscular máximo com 10 segundos de duração é necessário para recuperação das reservas de PCr outrora esgotadas com a atividade. Por isso, acredita-se que sejam necessários em torno de 1 minuto para ressintetizarmos 50% das reservas e cerca de 5 minutos para completa restauração (49).

Apesar disso, encontra-se bem evidenciado que o período de recuperação da PCr pode ser modulado de acordo com o grau de condicionamento aeróbico do indivíduo e impossibilitado pela restrição do fluxo sanguíneo. Isso ocorre, pois o processo de síntese envolve a reação da molécula de creatina com fosfato inorgânico, na presença de energia, que em última análise provém de moléculas de ATP produzidas aerobicamente (49). Assim, o processo de restauração das reservas intramusculares de PCr só ocorrerá eficientemente, quando o músculo estiver consumindo moléculas de ATP em uma taxa mais reduzida, algo que não ocorre durante o exercício intenso.

Dessa forma, considera-se que a ausência de contração muscular (recuperação passiva) represente a estratégia mais adequada para recuperação das reservas de PCr e da capacidade muscular de desempenhar novo esforço máximo. Entretanto, em esportes de característica intermitente como o futebol, onde existe a necessidade de realizar sucessivos períodos de exercício muito intenso, durante curto período de tempo, intercalados com períodos mais longos de atividade moderada, a redução da demanda muscular de ATP poderá permitir, dependendo do nível de condicionamento aeróbico do sujeito, recuperação de

grande parte das reservas de PCr (47).

A hidrólise do ATP resulta na produção de um próton de hidrogênio (H^+), que ao se acumular no citosol da fibra muscular, contribui para redução do pH e modificações na forma e atividade enzimática que colaboram para fadiga muscular (50). Apesar das proposições atuais de que é o acúmulo de fosfato inorgânico e não a redução do pH a causa da fadiga, durante o exercício intenso, já foi evidenciado que ligeira redução do pH intramuscular (de 7,4 para 6,3), já é suficiente para alterar a afinidade por troponina C sarcomérica e da bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático por íons cálcio, eventos que interferem negativamente no processo contrátil (50).

Como mencionado anteriormente, a degradação da molécula de PCr ocorre acoplada ao consumo de um H^+ , um fenômeno que contribui para evitar a redução exagerada do pH intracelular nos momentos iniciais do exercício seja ele realizado em nível máximo ou submáximo (50). Além disso, a ressíntese de PCr que ocorre durante o período regenerativo em esportes intermitentes, poderia colaborar para o tamponamento de fosfato livre intracelular retardando a manifestação da fadiga periférica (40).

As reservas de PCr são capazes de atender, provisoriamente, à demanda de ATP sempre que a velocidade de sua produção seja inferior à taxa de consumo intramuscular. Embora essa ideia seja facilmente compreendida, em situações de esforço físico máximo e de muito curta duração, é importante que o aluno compreenda que a energia proveniente da degradação de PCr pode ser útil também para subsidiar a necessidade de ATP, na transição do repouso para o exercício submáximo, quando o metabolismo aeróbico ainda não conseguiu acelerar o suficiente para assumir o controle energético daquele momento.

Essa ideia fica clara quando percebemos que as fibras do músculo em repouso, produzem ATP para os processos basais através do metabolismo aeróbico sendo sustentado pela constante oferta de nutrientes através da circulação sanguínea. Nessas condições, a necessidade de oxigênio e ácidos graxos para o músculo gerar energia é atendida por um débito cardíaco de cerca de 5 litros por min., algo que para maior parte dos indivíduos pode ser alcançado com frequência cardíaca de 70 batimentos por minuto (bpm).

Se subitamente levantamos do banco onde estávamos repousando e começamos a correr em direção ao ônibus que para em frente à faculdade, mesmo que essa corrida não seja máxima, precisamos utilizar parte de nossas reservas de PCr no início do movimento. Isso ocorre porque embora sejamos capazes de acelerar do repouso até uma velocidade de 18-20Km/h, em instantes, alcançar o débito cardíaco necessário para realizar tal atividade pode demorar entre 45 e 90 segundos.

Uma vez que a corrida é instantaneamente realizada, assim que percebemos que o ônibus parou, existe um déficit inicial de oxigênio provocado pela incapacidade da frequência cardíaca aumentar na mesma velocidade que o músculo utiliza ATP. Com isso, embora parte do ATP intramuscular seja financiado pelo metabolismo aeróbico, a outra parte precisará ser provisoriamente atendida pelas divisões alática e láctica do metabolismo anaeróbico enquanto o débito cardíaco não se eleva até o valor esperado.

Isso explica porque o consumo de oxigênio permanece aumentado após o exercício mesmo quando não estamos mais realizando contrações musculares. Precisamos pagar o déficit contraído no início e que, em outras palavras, significa utilizar a energia do ATP para ressintetizar aerobiamente parte das reservas de PCr utilizadas no início do processo contrátil. De fato, em todo início de movimento, temos uma parcela de ATP fabricada graças à colaboração da PCr intramuscular.

A ressíntese de PCr, após o exercício, representa apenas parte da explicação do porque consumimos oxigênio em excesso aos valores de pré-exercício mesmo após a interrupção do processo contrátil. Esse consumo adicional de oxigênio, conhecido como EPOC (*Excess post-exercise oxygen consumption*), apresenta uma fase rápida e outra lenta (51). Embora a fase rápida envolva a ressíntese de PCr e a remoção de lactato, veremos mais adiante que a fase lenta encontra-se predominantemente associada aos elevados níveis de catecolaminas presentes no plasma sempre que o exercício é realizado de forma intensa e por longo período de tempo (51).

A rápida degradação de ATP e PCr intramuscular no início do exercício,

contribui para elevação da concentração de ADP, Pi e creatina e representa um estado de crise energética na célula. Conforme mencionado anteriormente, as reservas de ATP não podem ser reduzidas a níveis extremos sob a pena de interrupção dos processos basais de sustentação da vida da célula (52).

Assim, a fim de prevenir desordem, catástrofe e morte celular, os excessos de ADP, Pi e creatina ativam alostericamente a enzima mioquinase (também conhecida como adenilato quinase) responsável pela reorganização de duas moléculas de ADP em uma de ATP e outra de AMP (Adenosina Monofosfato) (53).

Essa reação impede que os níveis de ADP e Pi fiquem excessivamente elevados e acabem impossibilitando o processo de degradação da molécula de ATP. Além disso, permite a fabricação rápida de uma nova molécula de ATP e aumenta o nível intracelular de AMP, importante molécula de sinalização aguda e responsável por adaptações importantes que veremos a seguir.

1.5.1 Papel do AMP

A elevação dos níveis intracelulares de AMP representa crise energética na célula e sinaliza para que alterações agudas e crônicas possam ampliar a síntese de ATP e também, impedir a sua rápida degradação.

O destino da molécula de AMP depende do tipo de fibra muscular. Conforme exposto, seres humanos possuem dois tipos de fibra muscular que são diferenciadas pela velocidade de contração e características metabólicas. Fibras do tipo I apresentam a menor velocidade de contração, um fenômeno dependente da atividade da ATPase presente na cabeça da miosina. Já fibras do tipo II, apresentam isoforma da ATPase com atividade mais acelerada e, portanto, encurtam os sarcômeros e degradam o ATP mais rapidamente.

Como uma das maiores necessidades de fibras do tipo I para gerar energia aeróbica é a oferta de oxigênio, a molécula de AMP é desfosforilada, nessas células, em adenosina e fosfato. Assim, encontra-se bem evidenciado que a molécula de adenosina é um importante agente vasodilatador capaz de aumentar o fluxo sanguíneo para o músculo ativo durante o exercício e contribuir para o aumento da produção aeróbica de ATP (54).

Já em fibras do tipo II, a molécula de AMP é desaminada originando Inosina Monofosfato (IMP) e amônia (NH₃), moléculas que apresentam importância na ativação de enzimas da glicólise, cuja contribuição para produção de ATP é mais elevada nas fibras do tipo II (55-57). Ambas as reações, ativam processos que visam a aumentar a produção de ATP e a permitir a sustentação da contração muscular (58).

Interessantemente, um próton de hidrogênio é consumido no processo de desaminação do AMP nas fibras do tipo II, colaborando para neutralizar o efeito acidificante do exercício físico já que, conforme mencionamos, a hidrólise do ATP, produz prótons e, quando muito intensa pode promover reduções no pH intramuscular (50).

O aumento excessivo dos níveis de AMP também pode determinar a necessidade de sua eliminação. Isso ocorre, pois, a velocidade de hidrólise do ATP diminui sempre que ocorrem aumentos muito grandes de ADP e Pi, já que o acúmulo de AMP pode identificar a reação da mioquinase. Assim, a solução é transformar tanto a adenosina das fibras do tipo I como o IMP das fibras do tipo II em inosina que será irreversivelmente convertida em hipoxantina e depois em xantina.

A conversão de hipoxantina a xantina origina ácido úrico pela ação da enzima xantina oxidase, importante fonte de espécies reativas de oxigênio (ROS) no músculo esquelético durante o exercício intenso (59). Dessa forma, é comum observamos aumentos significativos dos níveis séricos de ácido úrico após um exercício de alta intensidade que podem estar associados a maior produção de ROS (60). ROS são moléculas que, se presentes em quantidades excessivas, como ocorre durante o estresse oxidativo, podem danificar várias estruturas celulares e promover danos muitas vezes irreversíveis que condenam a própria célula à morte.

Recentemente foi identificado um polimorfismo do gene AMPD (Adenosina monofosfato desaminase) que reduz a atividade da enzima e que se encontra presente em grande número de atletas de alto nível de esportes de resistência aeróbia já que, nesse caso, o AMP seria predominantemente degradado em

adenosina e fosfato provocando incrementos significativos do fluxo de sangue e oferta de oxigênio necessários para esse tipo de atividade (61).

Alternativamente, durante o exercício prolongado realizado com menor intensidade, o IMP pode ser reaminado durante o exercício, a fim de originar, através do ciclo das purinas, uma nova molécula de AMP (56, 62). Como esse processo consome aspartato e produz fumarato, um intermediário do ciclo de Krebs, tem sido sugerido que o ciclo das purinas contribui para ativação da respiração mitocondrial durante o exercício prolongado.

A elevação intermitente dos níveis de AMP intracelular proporcionada por cada sessão de exercício físico é capaz de, cronicamente, depois de um período de 6 a 8 semanas de treinamento, contribuir para adaptações que melhoram as possibilidades de produção de ATP e limitam a sua velocidade de degradação.

A crônica elevação do AMP, na fibra muscular, que também pode ser modulada pela dieta, é capaz de ativar a AMPK e contribuir para o aumento da biogênese de mitocôndrias e da síntese de transportadores de glicose (GLUT-4) e reduzir a atividade da ATPase, adaptações que são reforçadas pelas já mencionadas calcineurina e CaMK (63, 64). Como se percebe, as duas primeiras adaptações elevam as possibilidades de síntese de energia aeróbica e a última, limita a possibilidade do processo contrátil degradar ATP em velocidade muito superior à capacidade da célula em ressintetizar a molécula (36, 37).

A diminuição da atividade da ATPase não deve ser vista pelo estudante, como uma má adaptação. Na realidade, é um meio que a célula encontra para impedir que os níveis de ATP sejam reduzidos a graus perigosamente muito baixos. Na realidade, todo tipo de treinamento muscular, ao interferir na síntese de isoformas da ATPase, tende a transformar as fibras do tipo IIx, em fibras do tipo IIa, e as do tipo IIa, em fibras do tipo I, reforçando ainda mais as características das fibras do tipo I.

A combinação da menor velocidade de degradação de ATP com aumento do número de mitocôndrias e GLUT-4, eleva a capacidade de resposta da célula frente a desafios contráteis e não deve ser imaginada como um comprometimento absoluto do rendimento. Maratonistas de alto rendimento percorrem

a distância da corrida (42.195m) em velocidade próxima a 20Km/h e possuem, predominantemente, fibras do tipo I. Experimente correr apenas 1Km nessa velocidade...

Mesmo assim, a indução do fenótipo de fibras de contração lenta, em face ao treinamento muscular, pode ser contraproducente para atletas de esportes de potência muscular como o corredor de 100m rasos anteriormente mencionado. Por esse motivo, tais atletas limitam o volume de corrida ao mínimo necessário e realizam longos períodos de polimento pré-competitivo para conseguirem desempenhar com fibras que contraíam o mais rápido possível.

Por outro lado, indivíduos que tiveram membros imobilizados por longo período de tempo manifestam fenótipo de contração rápida da ATPase com perdas significativas no volume mitocondrial, e na capacidade de utilização celular de glicose dependendo em grande parte das reservas de PCr. São adaptações contrárias às mencionadas anteriormente e explicam porque os músculos, desses indivíduos, fadigam tão rapidamente, e muitas vezes apresentam redução na capacidade de utilização de glicose na presença de insulina.

1.5.2 CK citosólica e mitocondrial

Embora seja bem conhecido que a CK encontra-se no citosol localizada em proximidade aos sarcômeros, foi recentemente demonstrada a existência de uma isoforma da mesma enzima na membrana mitocondrial (46). Acredita-se que a CK mitocondrial seja ativada quando os níveis de ATP citosólico começam a diminuir. Como o transporte do ATP sintetizado durante a fosforilação oxidativa através da membrana mitocondrial é um processo lento e dispendioso, a CK contribuiria para acelerar o transporte dessa energia de origem aeróbica para o citosol.

Nesse sentido, parte do ATP produzido no interior das mitocôndrias seria, ali mesmo degradado, liberando energia para, através da CK mitocondrial, reorganizar a molécula de PCr no citosol que então, poderia ser degradada pela CK citosólica para promover a ressíntese de ATP no citosol, e contribuir para uma espécie de tamponamento espacial de energia (65).

Aumentos na concentração de creatina intracelular têm sido associados à elevação da atividade da CK mitocondrial, podendo contribuir para aceleração do transporte da energia do ATP mitocondrial para o citosol a fim de atender a demanda dos sarcômeros em atividade. Por esse motivo, a suplementação com creatina, tradicionalmente utilizada por praticantes de modalidades esportivas de força e potência muscular, também tem tido seu uso cogitado entre atletas de esportes aeróbicos já que contribuiria para acelerar a oferta de energia aeróbica ao processo contrátil (66).

Nessa mesma linha argumentativa, a elevação dos níveis intracelulares de creatina também já foi associada à ativação da AMPK provendo estímulos para aumento da biogênese mitocondrial e de transportadores de glicose que podem desempenhar importante papel na terapia de algumas doenças neurodegenerativas que se caracterizam por elevado estresse oxidativo e disfunção mitocondrial (67).

Em face do exposto, foi recentemente demonstrado que a suplementação com creatina também apresenta efeito antioxidante e anti-inflamatório sendo capaz de melhorar a função vascular e participar da terapia de prevenção de doenças que se caracterizam pela disfunção do endotélio de vasos na micro e macrocirculação (67).

1.5.3 Metabolismo anaeróbico láctico

O metabolismo anaeróbico láctico consiste na transformação metabólica da energia contida nas moléculas de glicose e glicogênio em processo conhecido como glicólise e que ocorre através da via glicolítica. Essa rota metabólica também faz parte do metabolismo aeróbico desde que a razão intracelular $\text{NAD}/\text{NADH}+\text{H}^+$ seja suficientemente elevada para possibilitar o ingresso da molécula de piruvato no interior da mitocôndria. Nesse contexto, vamos procurar descrever o processo da glicólise a fim de esclarecer as sinalizações que levam à degradação aeróbica ou anaeróbica das moléculas de glicose e glicogênio.

Dada a impermeabilidade da membrana celular a macromoléculas, a glicose somente ingressa na fibra muscular através de proteínas-canal seletivas para glicose (GLUT-4) fabricadas e armazenadas no interior da célula. A migração

dos GLUT-4 para membrana celular depende da sinalização da insulina ou da sinalização intracelular mediada por íons cálcio e AMPK durante o processo contrátil do musculoesquelético (68). Isso significa que tanto a insulina como a contração muscular poderão, em conjunto ou isoladamente, recrutar GLUT-4 para a membrana e permitir a entrada da molécula de glicose na fibra muscular (69, 70).

A glicólise consiste na transformação da molécula de glicose-6-fosfato (G-6-P) em duas moléculas de piruvato. Tanto a glicose sanguínea quanto o glicogênio intramuscular são capazes de contribuir para formação de G-6-P durante o exercício, mas o fato da glicose ainda precisar ser fosforilada pela enzima hexoquinase (HK) com gasto de energia, torna a reserva de glicogênio uma fonte mais viável durante o exercício intenso.

Na reação da HK, o grupo hidroxila do sexto carbono da glicose é dividido na reação e libera um próton deixando o oxigênio e o elétron para aceitarem o grupo fosfato transferido a partir da hidrólise do ATP. Em seguida, a G-6-P é isomerizada à frutose 6 fosfato que, sob a ação da enzima fosfofrutoquinase (PFK), sofre nova divisão do grupo hidroxila liberando outro próton para que novo grupo fosfato seja transferido da molécula de ATP e permitir a formação da frutose 1,6 bifosfato (F 1,6BP) (50).

Nesse contexto, a glicólise pode ser dividida em duas fases. A fase inicial é a preparatória, onde ocorre gasto de energia (ATP) para elevar a energia potencial da molécula de glicose e uma segunda onde a energia é realmente produzida. Dependendo se o substrato utilizado para formar G-6-P for a glicose ou o glicogênio, podem ser consumidos entre 2 ou 1 molécula de ATP, na primeira fase, para que quatro sejam sintetizadas na segunda fase (50).

De fato, a segunda fase caracteriza-se pela transformação de duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato (G-3-P) em duas moléculas de piruvato e produção de 4 moléculas de ATP e 2 de NADH+H⁺. Tal fase produtiva, depende da desidrogenação do G-3-P, uma reação catalisada pela gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (G3PDH) e que precisa estar acoplada à coenzima responsável pelo transporte de elétrons do hidrogênio conhecida como nicotidamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺) (50).

A G3PDH catalisa a terceira reação liberada de prótons da glicólise. Nesse caso, o grupo aldeído, presente no terceiro carbono da molécula de G-3-P, é oxidado pela molécula de NAD^+ resultando na remoção de dois elétrons e um próton. Um próton também é removido do P_i , permitindo que ele se ligue ao terceiro carbono para formar 1,3 bifosfoglicerato (1,3 BPG) (50).

Em seguida, 1,3BPG é transformada pela fosfoglicerato quinase em 3 fosfoglicerato (3PG), em reação que remove um fosfato do primeiro carbono e o transfere para a molécula de ADP a fim de formar o ATP. Nessa reação, oxigênio e elétron permanecem no grupo carboxila e a síntese de 3PG não envolve a liberação de próton. Na verdade, nenhuma outra reação da glicólise, irá liberar esse próton do grupo carboxila da molécula tornando improvável, na opinião de alguns autores, qualquer efeito de acidose proveniente da formação do ácido láctico (50).

Em seguida, a molécula de 3PG origina a molécula de fosfoenolpiruvato (PEP) que será convertida através da ação da piruvato quinase (PK), na molécula de piruvato em processo envolvendo o consumo de próton e que resulta na produção de nova molécula de ATP. Após a produção do piruvato, ele pode ser transportado para mitocôndria e oxidado pela enzima piruvato desidrogenase (PDH), ou reduzindo a lactato no citosol através da enzima lactato desidrogenase (LDH). Nessa análise, como duas moléculas de piruvato são formadas pela ação da PK, existe consumo de 2 prótons que podem compensar aqueles que foram produzidos na primeira parte da via glicolítica (50).

O papel básico do NAD^+ é aceitar dois elétrons provenientes de átomos de hidrogênio (formando o $\text{NADH} + \text{H}^+$) e transportá-los para a fosforilação oxidativa mitocondrial, um processo que utiliza a força oxidante da molécula de oxigênio, que se encontra no final da cadeia transportadora de elétrons, e que será descrito no próximo capítulo. A regeneração do NAD^+ em sua forma livre, é fundamental para que novos elétrons sejam transportados e para que a fase produtiva da glicólise aconteça.

De um modo geral, quando existe oxigênio, no final da cadeia transportadora de elétrons, para aceitar os elétrons provenientes dos átomos de hidrogênio carreados pelo NADH, o NAD^+ é regenerado e ATP poderá ser formado na

fosforilação oxidativa. Por outro lado, em condições de hipóxia mitocondrial, existe impedimento na regeneração do NAD^+ fazendo diminuir excessivamente a razão $\text{NAD}/\text{NADH} + \text{H}^+$ no citosol (71).

Como a continuidade da glicólise depende da disponibilidade de NAD livre, uma importante estratégia da célula é entregar os átomos e os elétrons do hidrogênio e associados ao $\text{NADH} + \text{H}^+$, diretamente à molécula de piruvato, formando, nesse caso, a molécula de ácido láctico. Isso permite que o NAD^+ seja regenerado a sua forma livre e possa continuar aceitando elétrons provenientes da desidrogenação do G-3-P. Além disso, permite que a fase produtiva da glicólise continue ocorrendo, o que, em situações de hipóxia, pode preservar provisoriamente a integridade da célula.

No músculo cardíaco, predominantemente composto por fibras I, eventuais obstruções de leitos vasculares coronarianos associados à lesão aterosclerótica, são capazes de reduzir drasticamente a oferta de oxigênio e provocar diminuição da razão $\text{NAD}/\text{NADH} + \text{H}^+$ e formação de ácido láctico, condição essencialmente relacionada ao infarto agudo do miocárdio (72, 73). Já no músculo esquelético, é a utilização da fibra II e não a reduzida oferta de oxigênio, o fator determinante na produção de ácido láctico durante o exercício.

Nesse caso, a redução do piruvato envolveu a adição dos 2 elétrons e de 1 próton derivado do NADH e 1 próton proveniente do citosol. Assim, o segundo carbono do piruvato é reduzido através da adição de um elétron e um próton do NADH , formando uma ligação covalente com o hidrogênio. Outro elétron do NADH e um próton do citosol também são utilizados para formar o grupo hidroxila. Diante do exposto, a reação da LDH consome dois prótons do meio e portanto, funciona como agente tampão para os prótons produzidos na reação da G3PDH exercendo efeito tampão de prótons à semelhança do proposto para as reações da CK e MK (74).

Apesar disso, prótons podem ser produzidos constantemente pela intensa degradação do ATP intracelular. Ademais, o acúmulo de ácido láctico, no interior da célula, pode reduzir a atividade da LDH e impossibilitar o efeito de tamponamento anteriormente sugerido para essa reação. Portanto, é importante salientar que outros autores continuam afirmando que prótons podem

ser liberados pela molécula de ácido láctico (75). Independentemente da origem dos prótons, o fato é que a fadiga coincide com o acúmulo deles e também da molécula de ácido láctico.

De fato, durante o exercício, a aceleração da glicólise é capaz de gerar excesso de prótons provenientes da primeira fase da via glicolítica e do acúmulo de $\text{NADH} + \text{H}^+$ no citosol. Apesar de ser extremamente improvável que exista hipóxia mitocondrial mesmo durante o exercício de intensidade muito elevada, nessas condições, existe elevado recrutamento de unidades motoras e fibras do tipo II que possuem, em face da característica acelerada de suas enzimas glicolíticas, capacidade de acelerar tão intensamente a glicólise que o ritmo de produção de $\text{NADH} + \text{H}^+$ é maior do que a capacidade mitocondrial de aceitar elétrons resultando na formação de ácido láctico.

Note que a formação da molécula de ácido láctico ocorre, nesse caso, mesmo na presença de oxigênio, e decorre da necessidade de regeneração da molécula de NAD^+ para que a segunda fase da glicólise tenha continuidade (73). Da mesma forma, apesar da reação da LDH estar em franco funcionamento colaborando para o tamponamento de prótons, se faz necessária a eliminação do ácido láctico produzido no interior da fibra muscular já que seu acúmulo reduziria a atividade dessa enzima resultando no aumento da probabilidade de redução do pH nessa célula (17, 50).

A situação anteriormente descrita, é particularmente observada durante o exercício com entre 50 e 75 segundos de duração, em intensidade máxima, como ocorre nos 400m rasos no atletismo (76). São eventos esportivos que primam pela utilização de fibras do tipo II e, a produção de ácido láctico colabora para antagonizar o inevitável acúmulo de prótons e redução do pH intracelular que, além de ativar terminações nervosas de dor, pode prejudicar o acoplamento dos íons cálcio na troponina-C bem como o funcionamento das bombas de cálcio, eventos que deterioram a qualidade contrátil dos sarcômeros e precipitam a fadiga do músculo (77, 78).

No exercício submáximo, apesar da velocidade de produção de NADH / H^+ ser menor do que no exemplo anterior, se a intensidade é alta e as fibras do tipo II são utilizadas, é necessário que a transferência de H^+ para o piruvato através

da reação da LDH ocorra rapidamente, o que só é possível se a remoção do ácido láctico se processar rapidamente (79).

Assim, para que o ácido láctico não acumule, no interior da célula, mecanismos de transporte devem ser ativados para assegurar a exportação dessa molécula para outras células (80). Encontra-se bem esclarecida a participação de transportadores de monocarboxilato (MCT-1) no escoamento do ácido láctico produzido, nas fibras tipo II, em direção ao sangue ou para fibras musculares adjacentes do tipo I (73, 80).

Vinte e cinco por cento de todo ácido láctico produzido pelas fibras do tipo II durante o exercício, é removido para o sangue sendo transformado em glicose, no fígado, em processo conhecido como ciclo de Cori. Entretanto, os 75% restantes são transferidos para as fibras do tipo I para, nesse local, gerar energia.

Isto ocorre, porque fibras do tipo I apresentam glicólise com ritmo moderado e densidade mitocondrial significativamente mais elevada do que em fibras do tipo II, o que permite quase nenhuma produção de ácido láctico e níveis elevados de $\text{NAD}^+/\text{NADH}+\text{H}^+$, na verdade, tão elevados que existe a possibilidade de aceitar os elétrons de prótons presentes na molécula de ácido láctico para formar piruvato e $\text{NADH}+\text{H}^+$ (73, 77, 81). Assim, durante o exercício de alta intensidade, o ácido láctico produzido nas fibras do tipo II, serve na realidade, para a fabricação de energia nas fibras do tipo I (79).

Apesar de estarmos utilizando por questões didáticas a denominação “ácido láctico”, essa molécula, por representar um ácido fraco, no pH intramuscular ou sanguíneo, se dissocia rapidamente em seu sal, o lactato, e para alguns, apesar das inúmeras críticas (75), não existiria próton associado a esta molécula. Neste sentido, conforme proposto anteriormente, o efeito acidótico da intensa ativação da glicólise decorre da hidrólise do ATP e do acúmulo de lactato que diminui a atividade da LDH e faz aumentar a quantidade de $\text{NADH}+\text{H}^+$ no citosol (74).

Como existe um contínuo processo de remoção do ácido láctico, produzido nas fibras II, durante o exercício, o acúmulo intracelular dessa molécula demora um pouco a ocorrer. Estima-se que as unidades motoras de fibras do tipo II comecem a ser utilizadas a partir de intensidades superiores a 40% do VO_2

máximo e, mesmo assim, nenhuma fadiga seja observada na maior parte dos indivíduos jovens, saudáveis e fisicamente ativos (33).

Se, entretanto, continuarmos aumentando, progressivamente, a intensidade do exercício, utilizando cada vez mais unidades motoras de fibras II, o aumento na produção do ácido láctico pode alcançar o limite da capacidade de aceitação por parte das fibras tipo I (78). O ponto onde a taxa de produção de ácido láctico corresponde à máxima capacidade de remoção por parte das fibras do tipo I, corresponde ao limiar do lactato, representando importante parâmetro para prescrição do exercício (80, 82, 83).

Mesmo que a fadiga não esteja associada à produção de ácido láctico, o acúmulo dessa molécula coincide com a falência contrátil e com os sintomas de fadiga que obrigam o indivíduo a reduzir a intensidade do exercício ou até mesmo a interrompê-lo por completo. Se, por um lado, alguns autores ainda defendam o efeito acidificante da molécula de ácido láctico (75), por outro, estratégias que aumentem a capacidade de remoção de ácido láctico, elevam o limiar do lactato e melhoram o rendimento podendo ser representadas por metodologias que objetivam ao aumento da biogênese mitocondrial nas fibras do tipo I (80, 84).

Adaptações de biogênese mitocondrial, nas próprias fibras II, garantiriam também, aumento da resistência dessas células à fadiga durante o exercício. O treinamento intervalado representa excelente oportunidade de utilização intermitente da fibra do tipo II e ativação dos agentes sinalizadores responsáveis pelas adaptações aeróbias que incluem o aumento do número de mitocôndrias nesses locais. Nessa metodologia de treinamento, o intervalo de descanso ativo permitirá a remoção do ácido láctico produzido nas fibras II e utilizado nas fibras I ainda ativas durante esse período (85).

Por outro lado, o aumento da densidade mitocondrial, nas fibras II, faz parte de um conjunto de adaptações aeróbicas que, como vimos, dependem da ativação da AMPK e envolvem também aumento do número de GLUT-4 e da isoforma da ATPase lenta. De fato, o treinamento aeróbico pode reduzir a potência láctica de atletas de velocidade e sua prescrição deve considerar os objetivos competitivos do atleta uma vez que para velocistas corredores de 400m, embora a contenção da acidose seja importante para manutenção da intensidade nos

150m finais, a potência láctica é fundamental para conferir mais velocidade de deslocamento.

Encontra-se bem estabelecido que o treinamento intervalado aumenta a síntese de transportadores MCT-1 e acelera a remoção de ácido láctico das fibras tipo II (80). Como vimos, se a remoção for mais rápida do que a produção de $\text{NADH} + \text{H}^+$, haverá um efeito alcalinizante nessas células e, nessa ótica, se considerarmos que o ácido láctico pode ser oxidado gerando energia nas mitocôndrias das fibras do tipo I e também representa substrato gliconeogênico para o ciclo de Cori hepático, essa molécula pode desempenhar papel positivo no sentido de retardar a fadiga durante o exercício intenso (50, 86).

Apesar de o fígado extrair grande quantidade de ácido láctico presente no sangue, outro órgão com grande potencial para consumo dessa molécula é o coração. Integralmente composto por fibras do tipo I e com ampla densidade mitocondrial, e glicólise em ritmo moderado, esse tecido tem alta relação $\text{NAD}/\text{NADH} + \text{H}^+$ e, portanto, elevada capacidade para aceitar elétrons e prótons de hidrogênio provenientes do ácido láctico para formar a molécula de piruvato e $\text{NADH} + \text{H}^+$. Como o coração não é um órgão gliconeogênico, ele oxida o piruvato no ciclo de Krebs utilizando os elétrons para alimentar a cadeia transportadora de elétrons e ativar a fosforilação oxidativa resultando na produção aeróbica de moléculas de ATP.

Como hemácias são células desprovidas de mitocôndrias, seu metabolismo produz constantemente ácido láctico a partir da degradação da glicose contribuindo para a presença de níveis basais de 1mM de lactato no sangue mesmo na ausência de exercício. Nessas condições, o coração é um órgão que constantemente “se alimenta” desse ácido láctico disponível no sangue para gerar energia.

Conforme exposto anteriormente, o ponto onde a produção de ácido láctico equivale à capacidade máxima de sua remoção é conhecido como limiar do lactato e pode ser modulado pelo treinamento. Atletas aerobiamente treinados, possuem limiar do lactato em níveis próximos a 80% do VO_2 máximo e, portanto, podem desempenhar exercício em alta intensidade, com elevada mobilização de fibras do tipo II, por longo período de tempo (80).

De fato, a identificação da intensidade máxima onde o lactato sanguíneo permanece constante (MAXLASS), é importante para definir a intensidade de sessões de treinamento e competições. Apesar de arbitrado em 4mmol/L de lactato, tais valores são amplamente individuais e podem oscilar entre 2-8 mmol/L (80). Uma vez que tal intensidade é identificada, ela deve ser expressa em termos relativos em relação à velocidade correspondente ao VO₂ máximo, a fim de que as alterações adaptativas do treinamento possam ser adequadamente monitoradas (87, 88).

Já indivíduos sedentários, com pouca densidade mitocondrial, têm capacidade limitada de remoção e tendem a fadigar precocemente toda vez que a intensidade do exercício é um pouco mais alta e envolve o recrutamento de algumas unidades motoras de fibras do tipo II. Nesses casos, é comum observarmos que o indivíduo quando começa a se exercitar com mais intensidade começa também a hiperventilar excessivamente sendo incapaz de se comunicar verbalmente durante o exercício.

Podemos ilustrar a situação anterior com um exemplo clássico. Dois amigos se encontram na praia para caminhar e conversar sobre o fim de semana. No meio da conversa, decidem começar a correr progressivamente mais rápido. Apesar da conversa ser possível, na baixa intensidade de exercício, a partir de um determinado momento os dois já não conseguem se comunicar pois estão hiperventilando exageradamente (89). O ponto de aumento da frequência e amplitude ventilatória é conhecido como limiar ventilatório e coincide com o limiar do lactato (90).

A partir do momento em que a transferência de ácido láctico para as do tipo I é saturada, o ácido láctico acumula nas fibras do tipo II e uma maior quantidade de prótons é desviada para o sangue. Esse momento coincide com a redução do pH intracelular e sanguíneo, e a fim de evitar a acidose metabólica, as reservas séricas de bicarbonato neutralizam o H⁺ formando a molécula de ácido carbônico, que sob a ação da anidrase carbônica será transformada em água e dióxido de carbono (CO₂) (90).

Como discutiremos no capítulo de respiração, o aumento da concentração

de CO₂ no sangue é responsável por ativar o centro de controle cardiorrespiratório localizado no tronco encefálico e ativar a contração dos músculos respiratórios proporcionando aumento involuntário da ventilação (90, 91). Mesmo assim, é importante ressaltar que o limiar ventilatório estará presente mesmo se os níveis de lactato no sangue permanecerem inalterados (92).

Embora as causas de fadiga sejam discutidas, em um capítulo específico, o acúmulo de prótons, nas fibras musculares, pode contribuir para ativação de receptores de dor (nociceptores) e fazemos sentir muita dor localizada durante o exercício intenso. Experimente pedalar com potência máxima, em bicicleta estacionária, por apenas 30 segundos e compreenderá o significado do ácido láctico. Além de dor, você perceberá prejuízos no processo contrátil que impossibilitarão a manutenção da potência nos 15 segundos finais de exercício. Isso ocorre, pois, a intensidade encontra-se muito acima do limiar do lactato e, acredita-se que quedas do pH até 6.3 já sejam suficientes para provocar falência contrátil e induzir fadiga (50, 74).

No exemplo do parágrafo anterior, se o exercício for interrompido, o ácido láctico será lentamente removido demorando cerca de 70 minutos para deixar por completo o interior das fibras II e ser oxidado por outros tecidos. Entretanto, se após o exercício intenso, a intensidade é reduzida, mas os músculos permanecem em movimento, o ácido láctico poderá ser removido em apenas 20 minutos. A aceleração na remoção do ácido láctico depende da manutenção de fluxo sanguíneo elevado para os músculos ativos permitindo não apenas melhor remoção para tecidos como o fígado e o coração, mas principalmente, maiores possibilidades das fibras do tipo I, ainda em movimento, de oxidar o ácido láctico produzido nas fibras do tipo II.

O procedimento de execução de recuperação ativa, após o exercício intenso, é extremamente importante para atletas que participam de várias séries de competições em um período de poucas horas. Assim, um nadador de 100m livre, após completar a prova em 47 segundos e se classificar para semifinal 1 hora depois; pode acelerar a recuperação da fibra, nadando lentamente por alguns minutos imediatamente após a sua competição.

Se nadadores de 100m livre querem manter fibras do tipo II com alta ativi-

dade glicolítica, aqueles que competem os 1500m procuram induzir o fenótipo aeróbico nessas fibras. Diferentes adaptações são alcançadas com diferentes metodologias de treinamento e, no caso do fundista, o elevado volume é conhecido como limiar ventilatório e coincide com o limiar do lactato (90).

A partir do momento em que a transferência de ácido láctico para as do tipo I é saturada, o ácido láctico acumula nas fibras do tipo II e uma maior quantidade de prótons é desviada para o sangue. Esse momento coincide com a redução do pH intracelular e sanguíneo, e a fim de evitar a acidose metabólica, as reservas séricas de bicarbonato neutralizam o H^+ formando a molécula de ácido carbônico, que sob a ação da anidrase carbônica será transformada em água e dióxido de carbono (CO_2) (90).

Como discutiremos no capítulo de respiração, o aumento da concentração de CO_2 no sangue é responsável por ativar o centro de controle cardiorrespiratório localizado no tronco encefálico e ativar a contração dos músculos respiratórios proporcionando aumento involuntário da ventilação (90, 91). Mesmo assim, é importante ressaltar que o limiar ventilatório estará presente mesmo se os níveis de lactato no sangue permanecerem inalterados (92).

Embora as causas de fadiga sejam discutidas, em um capítulo específico, o acúmulo de prótons, nas fibras musculares, pode contribuir para ativação de receptores de dor (nociceptores) e fazemos sentir muita dor localizada durante o exercício intenso. Experimente pedalar com potência máxima, em bicicleta estacionária, por apenas 30 segundos e compreenderá o significado do ácido láctico. Além de dor, você perceberá prejuízos no processo contrátil que impossibilitarão a manutenção da potência nos 15 segundos finais de exercício. Isso ocorre, pois, a intensidade encontra-se muito acima do limiar do lactato e, acredita-se que quedas do pH até 6.3 já sejam suficientes para provocar falência contrátil e induzir fadiga (50, 74).

No exemplo do parágrafo anterior, se o exercício for interrompido, o ácido láctico será lentamente removido demorando cerca de 70 minutos para deixar por completo o interior das fibras II e ser oxidado por outros tecidos. Entretanto, se após o exercício intenso, a intensidade é reduzida, mas os músculos permanecem em movimento, o ácido láctico poderá ser removido em apenas

20 minutos. A aceleração na remoção do ácido láctico depende da manutenção de fluxo sanguíneo elevado para os músculos ativos permitindo não apenas melhor remoção para tecidos como o fígado e o coração, mas principalmente, maiores possibilidades das fibras do tipo I, ainda em movimento, de oxidar o ácido láctico produzido nas fibras do tipo II.

O procedimento de execução de recuperação ativa, após o exercício intenso, é extremamente importante para atletas que participam de várias séries de competições em um período de poucas horas. Assim, um nadador de 100m livre, após completar a prova em 47 segundos e se classificar para semifinal 1 hora depois; pode acelerar a recuperação da fibra, nadando lentamente por alguns minutos imediatamente após a sua competição.

Se nadadores de 100m livre querem manter fibras do tipo II com alta atividade glicolítica, aqueles que competem os 1500m procuram induzir o fenótipo aeróbico nessas fibras. Diferentes adaptações são alcançadas com diferentes metodologias de treinamento e, no caso do fundista, o elevado volume de treinamento contribui para reduzir frequentemente os níveis intracelulares de energia, e ao ativar a AMPK nas fibras do tipo II, aumentar a densidade mitocondrial, diminuir a atividade da ATPase e também a atividade das enzimas glicolíticas, alterações que diminuem a possibilidade de produção de ácido láctico, nessas células, e que pode colaborar para melhorias no rendimento aeróbico.

Finalmente, vale a pena ressaltar, que a dor muscular tardia (DOMS) verificada 24-36 horas após a interrupção do exercício em nada tem a ver com o acúmulo de ácido láctico durante o exercício (93). Enquanto a dor aguda associa-se com a redução do pH que, como vimos, de certa forma está associada à produção de ácido láctico, a dor tardia em nada tem a ver com esse processo. Ela, por outro lado, decorre de processo inflamatório resultante de microlesões produzidas no sarcolema em decorrência do estresse oxidativo ou do desmantelamento de sarcômeros durante a contração excêntrica intensa (93). Nesses casos, justifica-se a adoção de terapias de imersão das pernas em baldes gigantes com gelo (93-95).

Em estímulo máximo, em torno de 1 minuto de duração, o atleta intencionalmente pretende recrutar o maior número de fibras do tipo II e com isso produzir

grandes quantidades de ácido láctico. Assim, o aumento dos níveis sanguíneos de bicarbonato e de carnosina, no musculoesquelético, é resultado do treinamento intensivo e de estratégias nutricionais ergogênicas legais de neutralizar o excesso de prótons, podendo contribuir para fadiga e deterioração do rendimento desses indivíduos (96).

Até aqui, vimos que existem duas possibilidades metabólicas de produção rápida de algumas poucas moléculas de ATP. O metabolismo anaeróbico alático ressintetiza 1 e o láctico produz 2-3 moléculas de ATP. Entretanto, o metabolismo aeróbico possui capacidade muito mais elevada de produzir ATP, porém, em ritmo mais reduzido. Embora existam controvérsias na literatura, estima-se que cada molécula de glicose produza 38 moléculas de ATP, e o menor ácido graxo (ácido palmítico) produza 129 moléculas de ATP. Essa grande diferença existe porque o metabolismo aeróbico se especializou, ao longo da evolução, em aproveitar o potencial redutor do átomo de hidrogênio capaz de atender a característica oxidante do oxigênio.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBERTS B. *Molecular biology of the cell*. 5th ed. New York: Garland Science, 2008.
2. LAKE J.A. Eukaryotic origins. In: *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015;370(1678).
3. HAWLEY J.A., HARGREAVES M., JOYNER M.J., ZIERATH J.R. *Integrative biology of exercise*. *Cell*. 2014;159(4):738-49.
4. ALLEMAN R.J., KATUNGA L.A., NELSON M.A., BROWN D.A., ANDERSON E.J. The "Goldilocks Zone" from a redox perspective-Adaptive vs. deleterious responses to oxidative stress in striated muscle. In: *Frontiers in physiology*. 2014;5:358.
5. NIKOLAIDIS M.G., KYPAROS A., SPANOU C., PASCHALIS V., THEODOROU A.A., VRABAS I.S. Redox biology of exercise: an integrative and comparative consideration of some overlooked issues. In: *J Exp Biol*. 2012;215(Pt 10):1615-25.
6. RADAK Z., Chung H.Y., KOLTAI E., TAYLOR A.W., GOTO S. Exercise, oxidative stress and hormesis. In: *Ageing Res Rev*. 2008;7(1):34-42.
7. MATTSON M.P. Hormesis defined. In: *Ageing Res Rev*. 2008;7(1):1-7.
8. JURIMAE J., MAESTU J., JURIMAE T., MANGUS B., von DUVILLARD S.P. Peripheral signals of energy homeostasis as possible markers of training stress in athletes: a review. In: *Metabolism*. 2011;60(3):335-50.

9. PFEIFFER T., SCHUSTER S., BONHOEFFER S. Cooperation and competition in the evolution of ATP-producing pathways. In: *Science*. 2001;292(5516):504-7.
10. BOOTH F.W., LEES S.J. Fundamental questions about genes, inactivity, and chronic diseases. In: *Physiol Genomics*. 2007;28(2):146-57.
11. CASPERSEN C.J., POWELL K.E., CHRISTENSON G.M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. In: *Public Health Rep*. 1985;100(2):126-31.
12. BOOTH F.W., ROBERTS C.K., LAYE M.J. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. In: *Comprehensive Physiology*. 2012;2(2):1143-211.
13. HILL R.W., WYSE G.A., ANDERSON M. *Animal physiology*. 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 2008.
14. GLADYSHEV G.P. Thermodynamic theory of evolution and aging. In: *Adv Gerontol*. 2012;25(3):373-85.
15. BAVERSTOCK K., RONKKO M. The evolutionary origin of form and function. In: *J Physiol*. 2014;592(Pt 11):2261-5.
16. SAETZLER K., SONNENSCHNEIN C., SOTO A.M. Systems biology beyond networks: generating order from disorder through self-organization. In: *Semin Cancer Biol*. 2011;21(3):165-74.
17. NEWSHOLME E.A., LEECH A.R., DUESTER G. *Keep on running: the science of training and performance*. Chichester England; New York: John Wiley & Sons, 1994. XVII, 443 p.
18. POKAN R., HOFMANN P., PREIDLER K., LEITNER H., DUSLEAG J., EBER B., *et al*. Correlation between inflection of heart rate/work performance curve and myocardial function in exhausting cycle ergometer exercise. In: *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1993;67(5):385-8.
19. CAVALIER-SMITH T. Cell evolution and Earth history: stasis and revolution. In: *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006;361(1470):969-1006.
20. BROOKS G.A., FAHEY T.D., BALDWIN K.M. *Exercise physiology: human bioenergetics and its applications*. 4th ed. Boston: McGraw-Hill; 2005. XXI, 876, 7, 22 p.
21. MULLER M., MENDEL M., van HELLEMOND J.J., HENZE K., WOEHLE C., GOULD S.B., *et al*. Biochemistry and evolution of anaerobic energy metabolism in eukaryotes. In: *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012;76(2):444-95.
22. KURLAND C.G., ANDERSSON S.G. Origin and evolution of the mitochondrial proteome. In: *Microbiol Mol Biol Rev*. 2000;64(4):786-820.
23. ANDERSSON S.G., KARLBERG O., CANBACK B., KURLAND C.G. On the origin of mitochondria: a genomics perspective. In: *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2003;358(1429):165-77; discussion 77-9.
24. HALLIWELL B., GUTTERIDGE J.M.C. *Free radicals in biology and medicine*. 4th ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2007. XXXVI, 851 p., 8 p. of plates p.

25. DE FEO P, DI LORETO C., LUCIDI P, MURDOLO G., PARLANTI N., DE CICCO A., *et al.* Metabolic response to exercise. In: *J Endocrinol Invest.* 2003;26(9):851-4.
26. AIDLEY D.J. *The physiology of excitable cells.* 4th ed. Cambridge, UK ; New York, NY, USA: Cambridge University Press; 1998. XII, 477 p.
27. BERG J.M. *Biochemistry.* 7th ed. New York, NY: W. H. Freeman and Co.; 2010.
28. LIEBER R.L., WARD S.R. Skeletal muscle design to meet functional demands. In: *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011;366(1570):1466-76.
29. MARKERT C.D., AMBROSIO F., CALL J.A., GRANGE R.W. *Exercise and Duchenne muscular dystrophy: toward evidence-based exercise prescription.* Muscle Nerve. 2011;43(4):464-78.
30. GOMES A.V., POTTER J.D., SZCZESNA-CORDARY D. The role of troponins in muscle contraction. In: *IUBMB Life.* 2002;54(6):323-33.
31. SCHIAFFINO S., SANDRI M., MURGIA M. Activity-dependent signaling pathways controlling muscle diversity and plasticity. In: *Physiology* (Bethesda). 2007;22:269-78.
32. YAN Z., OKUTSU M., AKHTAR Y.N., LIRA V.A. Regulation of exercise-induced fiber type transformation, mitochondrial biogenesis, and angiogenesis in skeletal muscle. In: *J Appl Physiol.* 2011;110(1):264-74.
33. CHALMERS G.R. Can fast-twitch muscle fibres be selectively recruited during lengthening contractions? Review and applications to sport movements. In: *Sports Biomech.* 2008;7(1):137-57.
34. OHIRA Y., YOSHINAGA T., NOMURA T., KAWANO F., ISHIHARA A., NONAKA I., *et al.* Gravitational unloading effects on muscle fiber size, phenotype and myonuclear number. In: *Adv Space Res.* 2002;30(4):777-81.
35. HOOD D.A., IRRCHER I., LJUBICIC V., JOSEPH A.M. Coordination of metabolic plasticity in skeletal muscle. In: *J Exp Biol.* 2006;209(Pt 12):2265-75.
36. ROCKL K.S., WITCZAK C.A., GOODYEAR L.J. Signaling mechanisms in skeletal muscle: acute responses and chronic adaptations to exercise. In: *IUBMB Life.* 2008;60(3):145-53.
37. FREYSENENET D. Energy sensing and regulation of gene expression in skeletal muscle. In: *J Appl Physiol.* 2007;102(2):529-40.
38. PLACE N., YAMADA T., BRUTON J.D., WESTERBLAD H. Muscle fatigue: from observations in humans to underlying mechanisms studied in intact single muscle fibres. In: *European journal of applied physiology.* 2010;110(1):1-15.
39. JACKSON M.J. Free radicals generated by contracting muscle: by-products of metabolism or key regulators of muscle function? In: *Free radical biology & medicine.* 2008;44(2):132-41.
40. ELLINGTON W.R. Evolution and physiological roles of phosphagen systems. In: *Annu Rev Physiol.* 2001;63:289-325.
41. TIPTON K.D., JEUKENDRUP A.E., HESPEL P. Nutrition for the sprinter. In: *J Sports Sci.* 2007;25 Suppl 1:S5-15.

42. BRUDNAK M.A. Creatine: are the benefits worth the risk? In: *Toxicol Lett.* 2004;150(1):123-30.
43. SARGEANT A.J. Structural and functional determinants of human muscle power. In: *Exp Physiol.* 2007;92(2):323-31.
44. HAWLEY J.A., HARGREAVES M., ZIERATH J.R. Signalling mechanisms in skeletal muscle: role in substrate selection and muscle adaptation. In: *Essays Biochem.* 2006;42:1-12.
45. SAHLIN K., HARRIS R.C. The creatine kinase reaction: a simple reaction with functional complexity. In: *Amino Acids.* 2011;40(5):1363-7.
46. GUIMARÃES-FERREIRA L. Role of the phosphocreatine system on energetic homeostasis in skeletal and cardiac muscles. In: *Einstein* (São Paulo). 2014;12(1):126-31.
47. GASTIN P.B. Energy system interaction and relative contribution during maximal exercise. In: *Sports Med.* 2001;31(10):725-41.
48. DUFFIELD R., DAWSON B., GOODMAN C. Energy system contribution to 100-m and 200-m track running events. In: *J Sci Med Sport.* 2004;7(3):302-13.
49. McARDLE W.D., KATCH F.I., KATCH V.L. *Exercise physiology: nutrition, energy, and human performance.* 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2010. p.
50. ROBERGS R.A., GHIASVAND F., PARKER D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. In: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;287(3):R502-16.
51. GAESSER G.A., BROOKS G.A. Metabolic bases of excess post-exercise oxygen consumption: a review. In: *Med Sci Sports Exerc.* 1984;16(1):29-43.
52. MYBURGH K.H. Protecting muscle ATP: positive roles for peripheral defense mechanisms-introduction. In: *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(1):16-9.
53. HANCOCK C.R., BRAULT J.J., TERJUNG R.L. Protecting the cellular energy state during contractions: role of AMP deaminase. In: *J Physiol Pharmacol.* 2006;57 Suppl 10:17-29.
54. MORTENSEN S.P., SALTIN B. Regulation of the skeletal muscle blood flow in humans. In: *Exp Physiol.* 2014;99(12):1552-8.
55. BOROWIEC A., LECHWARD K., TKACZ-STACHOWSKA K., SKLADANOWSKI A.C. Adenosine as a metabolic regulator of tissue function: production of adenosine by cytoplasmic 5'-nucleotidases. In: *Acta Biochim Pol.* 2006;53(2):269-78.
56. HANCOCK C.R., BRAULT J.J., TERJUNG R.L. Protecting the cellular energy state during contractions: role of AMP deaminase. In: *J Physiol Pharmacol.* 2006;57 Suppl 10:17-29.
57. RADEGRAN G., HELLSTEN Y. Adenosine and nitric oxide in exercise-induced human skeletal muscle vasodilatation. In: *Acta Physiol Scand.* 2000;168(4):575-91.
58. KORZENIEWSKI B. AMP deamination delays muscle acidification during heavy exercise and hypoxia. In: *The journal of biological chemistry.* 2006;281(6):3057-66.
59. JACKSON M.J. *Control of reactive oxygen species production in contracting skeletal muscle.* Antioxidants & redox signaling. 2011.

60. MUSI N., YU H., GOODYEAR L.J. AMP-activated protein kinase regulation and action in skeletal muscle during exercise. In: *Biochem Soc Trans*. 2003;31(Pt 1):191-5.
61. NORMAN B., NYGREN A.T., NOWAK J., SABINA RL. The effect of AMPD1 genotype on blood flow response to sprint exercise. In: *European journal of applied physiology*. 2008;103(2):173-80.
62. MORIWAKI Y., YAMAMOTO T., HIGASHINO K. Enzymes involved in purine metabolism-a review of histochemical localization and functional implications. In: *Histol Histopathol*. 1999;14(4):1321-40.
63. MANTOVANI J., ROY R. Re-evaluating the general(ized) roles of AMPK in cellular metabolism. In: *FEBS letters*. 2011;585(7):967-72.
64. RICHTER E.A., RUDERMAN N.B. AMPK and the biochemistry of exercise: implications for human health and disease. In: *The Biochemical journal*. 2009;418(2):261-75.
65. BESSMAN S.P., GEIGER P.J. Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle. In: *Science*. 1981;211(4481):448-52.
66. SPRIET L.L., PERRY C.G., TALANIAN J.L. Legal pre-event nutritional supplements to assist energy metabolism. In: *Essays Biochem*. 2008;44:27-43.
67. MORAES R., VAN BAVEL D., MORAES B.S., TIBIRICA E. Effects of dietary creatine supplementation on systemic microvascular density and reactivity in healthy young adults. In: *NUTR J*. 2014;13(1):115.
68. MCGEE S.L., HARGREAVES M. Exercise and skeletal muscle glucose transporter 4 expression: molecular mechanisms. In: *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006;33(4):395-9.
69. JENSEN T.E., WOJTASZEWSKI J.F., RICHTER E.A. AMP-activated protein kinase in contraction regulation of skeletal muscle metabolism: necessary and/or sufficient? In: *Acta Physiol (Oxf)*. 2009;196(1):155-74.
70. HARGREAVES M. 1997 Sir William Refshauge Lecture. Skeletal muscle glucose metabolism during exercise: implications for health and performance. In: *J Sci Med Sport*. 1998;1(4):195-202.
71. BERG J.M., TYMOCZKO J.L., STRYER L. *Biochemistry*. 5th ed. New York: W.H. Freeman; 2002.
72. HEUSCH G. [Pathophysiology of ischemic myocardial dysfunction]. In: *Schweiz Med Wochenschr*. 1996;126(39):1654-60.
73. GLADDEN L.B. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. In: *J Physiol*. 2004;558(Pt 1):5-30.
74. CAIRNS S.P. Lactic acid and exercise performance : culprit or friend? In: *Sports Med*. 2006;36(4):279-91.
75. BONING D., STROBEL G., BENEKE R., MAASSEN N. Lactic acid still remains the real cause of exercise-induced metabolic acidosis. In: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289(3):R902-3; author reply R4-10.
76. DUFFIELD R., DAWSON B., GOODMAN C. Energy system contribution to 400-metre and 800-metre track running. In: *J Sports Sci*. 2005;23(3):299-307.

77. AMENT W., VERKERKE G.J. Exercise and fatigue. In: *Sports medicine*. 2009;39(5):389-422.
78. ALLEN D.G., LAMB G.D., WESTERBLAD H. Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. In: *Physiol Rev*. 2008;88(1):287-332.
79. MAUGHAN R.J., GLEESON M., GREENHAFF P.L. *Biochemistry of exercise and training*. Oxford England; New York: Oxford University Press; 1997. XXII, 234 p.
80. BILLAT V.L., SIRVENT P., PY G., KORALSZTEIN J.P., MERCIER J. The concept of maximal lactate steady state: a bridge between biochemistry, physiology and sport science. In: *Sports Med*. 2003;33(6):407-26.
81. THOMAS C., BISHOP D., MOORE-MORRIS T., MERCIER J. Effects of high-intensity training on MCT1, MCT4, and NBC expressions in rat skeletal muscles: influence of chronic metabolic alkalosis. In: *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(4):E916-22.
82. WAHL P., HAGELE M., ZINNER C., BLOCH W., MESTER J. [High intensity training (HIT) for the improvement of endurance capacity of recreationally active people and in prevention & rehabilitation]. In: *Wien Med Wochenschr*. 2010;160(23-24):627-36.
83. FAUDE O., KINDERMANN W., MEYER T. Lactate threshold concepts: how valid are they? In: *Sports medicine*. 2009;39(6):469-90.
84. BENEKE R. Methodological aspects of maximal lactate steady state-implications for performance testing. In: *European journal of applied physiology*. 2003;89(1):95-9.
85. GIBALA M.J., MCGEE S.L. Metabolic adaptations to short-term high-intensity interval training: a little pain for a lot of gain? In: *Exerc Sport Sci Rev*. 2008;36(2):58-63.
86. THOMAS C., PERREY S., LAMBERT K., HUGON G., MORNET D., MERCIER J. Monocarboxylate transporters, blood lactate removal after supramaximal exercise, and fatigue indexes in humans. In: *J APPL PHYSIOL* (1985). 2005;98(3):804-9.
87. BILLAT L.V. Use of blood lactate measurements for prediction of exercise performance and for control of training. Recommendations for long-distance running. In: *Sports Med*. 1996;22(3):157-75.
88. BENEKE R., LEITHAUSER R.M., OCHENTEL O. Blood lactate diagnostics in exercise testing and training. In: *Int J Sports Physiol Perform*. 2011;6(1):8-24.
89. REED J.L., PIPE A.L. The talk test: a useful tool for prescribing and monitoring exercise intensity. In: *Current opinion in cardiology*. 2014;29(5):475-80.
90. PERONNET F., AGUILANIU B. [Physiological significance and interpretation of plasma lactate concentration and pH in clinical exercise testing]. In: *Rev Mal Respir*. 2014;31(6):525-51.
91. WARD S.A. Ventilatory control in humans: constraints and limitations. In: *Exp Physiol*. 2007;92(2):357-66.
92. LOAT C.E., RHODES E.C. Relationship between the lactate and ventilatory thresholds during prolonged exercise. In: *Sports Med*. 1993;15(2):104-15.
93. CHEUNG K., HUME P., MAXWELL L. Delayed onset muscle soreness: treatment strategies and

performance factors. In: *Sports Med.* 2003;33(2):145-64.

94. APPELL H.J., SOARES J.M., DUARTE J.A. Exercise, muscle damage and fatigue. In: *Sports Med.* 1992;13(2):108-15.

95. BARNETT A. Using recovery modalities between training sessions in elite athletes: does it help? In: *Sports Med.* 2006;36(9):781-96.

96. SAHLIN K. Muscle energetics during explosive activities and potential effects of nutrition and training. In: *Sports Med.* 2014;44 Suppl 2:S167-73.

2

Metabolismo aeróbico

2 Metabolismo aeróbico

A fim de atender as necessidades do crescimento de seus filhotes, aves marinhas sobrevoam várias horas o oceano a procura de peixes. Além disso, a fim de encontrar condições mais propícias de sobrevivência costumam migrar longas distâncias que podem chegar a 35.000 quilômetros. Desafios como este dependem eminentemente da energia aeróbica proveniente das transformações metabólicas das moléculas de glicose, ácido graxo e, em algumas situações extremas, também de aminoácidos.

Neste contexto, o sistema aeróbico representa a possibilidade metabólica mais eficiente de transformação de energia em organismos vivos, sendo capaz de produzir grandes quantidades de moléculas de ATP valendo-se das reservas de gorduras, glicogênio e proteínas presentes nos tecidos corporais. Fundistas, para percorrerem uma distância de 42.195m da Maratona, dependem essencialmente da oxidação aeróbica de ácidos graxos que, apesar de ser um processo mais complexo e com limitações na velocidade em comparação com as divisões anaeróbicas do metabolismo, permite que atletas de elite completem este percurso em pouco mais de 2 horas ou o que equivalente a uma velocidade de 20Km/h!

As adaptações crônicas associadas ao sistema aeróbico envolvem alterações morfológicas e funcionais que se processam nos músculos ativos e, portanto, incluem não apenas as fibras musculo-esqueléticas mas também aquelas que compõem o miocárdio representando aspectos periféricos e centrais inerentes às atividades aeróbicas.

Durante atividades físicas prolongadas realizadas com grandes grupamentos musculares, existe grande demanda de energia para esses tecidos musculares metabolicamente hiperativos deflagrando uma complexa rede de sinalizações locais e neuro-endócrinas que resultam na disponibilização de substratos que possam ser processados e metabolizados nas mitocôndrias para originar novas moléculas de ATP.



OBJETIVOS

Neste capítulo o aluno deverá compreender:

- As influências do exercício físico sobre o ciclo de reações aeróbicas que permitem a extração de átomo de hidrogênio dos macronutrientes e sua reação mitocôndrial com o oxigênio;
- O comportamento do metabolismo aeróbico de carboidratos, gorduras e proteínas antes, durante e após o exercício;
- Os fatores que influenciam a utilização de substratos energéticos durante o exercício e suas consequências metabólicas;
- As associações existentes entre treinamento aeróbico, saúde e rendimento físico.

2.1 Introdução

“Definir o óbvio pode ser terrivelmente difícil.”

Stephen Jay Gould

Durante cerca de 1,5 bilhões de anos, o planeta Terra conviveu com uma enorme variedade de espécies anaeróbicas que, na ocasião do aumento da concentração de oxigênio, na atmosfera, ocorrido há cerca de 2 milhões de anos, tiveram sua existência, no planeta, drasticamente interrompida (1). A primeira grande extinção em massa que se tem conhecimento ficou então conhecida como o “holocausto do oxigênio” em face do potencial tóxico e oxidante desse gás.

Um planeta, surgido há cerca de 30 bilhões de anos, que passou a maior parte de sua história em um ambiente melancólico e inanimado, esteve prestes a perder de vista as únicas formas de vida que uma combinação aleatória de moléculas havia conseguido criar nos caldos dos oceanos primordiais. De acordo com a teoria endossimbiótica, graças à variação das replicações, algumas bactérias com capacidade de utilizar oxigênio para gerar energia, sobreviveram dando início a um novo capítulo da vida no planeta (2).

Dada a maior eficiência do metabolismo aeróbio em gerar energia, o tamanho e a complexidade dos seres vivos também começaram a se modificar dan-

do continuidade ao já mencionado processo de seleção natural. O metabolismo aeróbico ocorre no interior das mitocôndrias e consiste, basicamente, na combinação da ação redutora dos átomos de hidrogênio e do potencial oxidante do oxigênio acoplados à síntese de moléculas de ATP em processo conhecido como fosforilação oxidativa.

A fosforilação oxidativa mitocondrial é essencial para função, manutenção e sobrevivência das células aeróbicas e, entre mamíferos provê mais de 90% da energia celular. Sua disfunção é catastrófica para célula e encontra-se presente em doenças neurológicas, cardiovasculares, diabetes, câncer e lesões provocadas por isquemia e reperfusão sendo igualmente uma característica do envelhecimento celular.

O processo de fosforilação oxidativa consiste na força motriz gerada pela cadeia transportadora de elétrons (CTE) para bombear prótons de hidrogênio para o interior da membrana interna mitocondrial e produzir energia potencial para síntese da molécula de ATP. A CTE é composta de quatro complexos proteicos (I-IV) que transferem elétrons para reduzir completamente o oxigênio e formar água.

O $\text{NADH} + \text{H}^+$ e FADH_2 formados nas etapas da glicólise, oxidação de ácidos graxos e ciclo de Krebs são capazes de doar elétrons para a CTE e, ao mesmo tempo, criar um potencial quimiosmótico com o acúmulo de prótons no espaço intermembrana, para promover a fosforilação do ADP e formar ATP através da ativação da enzima ATP sintase, também conhecida como F₀F₁ ATPase (3). Esse processo, conhecido como respiração aeróbica, representa a capacidade do metabolismo de extrair átomos de hidrogênio dos macronutrientes para, através da fosforilação oxidativa e da força oxidante do oxigênio, formar várias moléculas de ATP.

Apesar de ocorrer no citosol, a glicólise faz parte da respiração aeróbica pois pode exportar piruvato para o ciclo de Krebs e produzir moléculas de $\text{NADH} + \text{H}^+$ que são aproveitadas na fosforilação oxidativa mitocondrial (4). A glicólise produz duas moléculas de NADH, duas moléculas de piruvato e quatro moléculas de ATP ao nível do substrato, porém, por ter consumido duas moléculas na primeira fase do ciclo, conforme abordamos no capítulo 1, gera apenas 2 moléculas de ATP (5, 6).

No metabolismo aeróbio, as moléculas de piruvato formadas durante a glicólise, são transportadas para o interior das mitocôndrias onde, pela ação da piruvato desidrogenase (PDH), serão transformadas em acetil-Coa em reação que gera mais uma molécula de $\text{NADH} + \text{H}^+$. O piruvato poderá também, pela ação da piruvato carboxilase, formar oxaloacetato permitindo que a molécula de citrato, resultado da interação do acetil-coa com o oxaloacetato, seja formada (7).

2.2 Ciclo de Krebs

O ciclo de Krebs foi proposto pelo eminente Dr. Hans Krebs que, por sua descrição, ganhou o prêmio Nobel de Fisiologia em 1953. Esse ciclo, também conhecido como ciclo do ácido cítrico, consiste na transformação metabólica da molécula de citrato, contendo 6 carbonos, para originar a molécula de oxaloacetato que possui apenas 4 carbonos. Nesse processo, 2 moléculas de CO_2 , 3 de $\text{NADH} + \text{H}^+$, 1 de FADH_2 e outra de ATP são produzidas. Nesse sentido, o ciclo de Krebs representa importante meio de produção de H^+ e elétrons para a fosforilação oxidativa (8).

Uma vez que a razão $\text{NAD}/\text{NADH} + \text{H}^+$, é suficientemente elevada no citosol, as moléculas de piruvato formadas na glicólise são transportadas para o interior da mitocôndria para serem oxidadas no ciclo de Krebs. Assim, o complexo piruvato desidrogenase (PDH) existe no interior da mitocôndria e conecta a via glicolítica ao ciclo de Krebs. Cumpre salientar, que a função normal da PDH depende de coenzimas obtidas através da dieta, e inclui a tiamina, o ácido pantotênico, a ribiflavina e a niacina (8).

O piruvato é oxidado pela PDH que promove a descarboxilação e desidrogenação da molécula para respectivamente gerar CO_2 , $\text{NADH} + \text{H}^+$ e acetil-CoA. A primeira reação do ciclo é catalisada pela enzima citrato sintetase que condensa o oxaloacetato ao acetil CoA e em seguida promove sua hidrólise para formar citrato e CoA. Em seguida, como a molécula de citrato recém-formada é muito estável, a enzima aconitase, movimenta um átomo de oxigênio (isomeriza) a fim de criar uma molécula mais reativa conhecida como cis-aconitato que pode originar a molécula de isocitrato (8).

A enzima isocitrato desidrogenase, remove um dos átomos de carbono do isocitrato para formar CO_2 , transferir elétrons para o NADH e originar a molécula alfa-cetoglutarato (αKG). O quarto passo do ciclo é catalizado por outro grande complexo enzimático conhecido como alfa-cetoglutarato desidrogenase (αKGDSH) que remove CO_2 e forma $\text{NADH}+\text{H}^+$ a partir do αKG , originando a molécula de succinil-CoA que recebe este nome por ter ficado com uma coenzima A ligada a sua estrutura (8).

Posteriormente, o succinil-CoA é convertido a succinato pela ação da succinil-CoA sintetase que aproveita a fraca ligação entre o coA e o succinato para formar uma molécula de GTP e em seguida, ATP. A enzima succinato desidrogenase encontrada na membrana mitocondrial, liga diretamente o ciclo de Krebs à cadeia transportadora de elétrons. Ela catalisa a sexta reação do ciclo formando fumarato através da extração de átomos de hidrogênio do succinato, que são transferidos para o carreador FAD e, em seguida ao carreador de elétrons ubiquinona (8).

Em seguida, a enzima fumarase hidrata o fumarato originando a molécula de malato que, sob influência da malato desidrogenase, produz nova molécula de $\text{NADH}+\text{H}^+$. A enzima malato desidrogenase existe tanto na mitocôndria como no citosol e desempenha importante papel no transporte de elétrons através da membrana mitocondrial. Nessa reação, a molécula de oxaloacetato de quatro carbonos é reformada completando o ciclo (8).

O ciclo de Krebs pode ter sua velocidade reduzida por ATP e NADH. Como veremos mais adiante, a elevada razão mitocondrial ATP/ADP, inibe o ciclo de Krebs e promove direcionamento dos precursores do ciclo para outras vias. É o que ocorre por exemplo com o acetil-CoA na presença de excessos de glicose e insulina, que é direcionada para a síntese de lipídios.

Por outro lado, o aumento da concentração de íons cálcio (Ca^{++}) associado ao processo de contração muscular, ativa o ciclo de Krebs em vários pontos, e muitos intermediários do ciclo de Krebs podem ser convertidos a aminoácidos através de reações de transaminação (6).

Como podemos perceber, a finalidade precípua do ciclo de Krebs é extrair

átomos de hidrogênios com potencial para alimentar a fosforilação oxidativa mitocondrial. Conforme discutido no capítulo 1, excessos de $\text{NADH}+\text{H}^+$ formados no citosol diminuem a razão $\text{NAD}/\text{NADH}+\text{H}^+$ e promovem a formação de ácido láctico. Da mesma forma, dietas ricas em carboidratos de alto índice glicêmico diminuem a razão $\text{NAD}/\text{NADH}+\text{H}^+$ e impedem a ativação de inúmeros genes de proteção celular, em processo que se agrava ainda mais com a inatividade física, já que tal comportamento reduz a possibilidade de utilização dos átomos de hidrogênio pela inerente escassez mitocondrial.

A extração de elétrons do hidrogênio pela CTE e o bombeamento de prótons para o espaço intermembrana também regenera o NAD^+ de volta a sua forma livre possibilitando que recupere sua característica aceptora de elétrons (9). A regeneração do NAD^+ é de crucial importância para o metabolismo energético e tem sido sugerido que indivíduos fisicamente inativos, por apresentarem reduzida densidade mitocondrial, possuem elevada razão $\text{NAD}/\text{NADH}+\text{H}^+$ e desvio do metabolismo em direção a glicólise (10).

De fato, várias doenças metabólicas caracterizam-se pela reduzida razão $\text{NAD}/\text{NADH}+\text{H}^+$ e refletem a importância da glicólise para células com disfunção mitocondrial (11). Nesse contexto, considera-se que a razão $\text{NAD}/\text{NADH}+\text{H}^+$, regula o potencial redox intracelular sendo capaz de alterar a expressão de genes e a atividade de enzimas do metabolismo (12, 13).

Por outro lado, o aumento dos níveis de NAD^+ encontra-se associado a maior densidade mitocondrial e representa característica de fibras musculares aerobicamente condicionadas. Recentemente foi proposto que aumentos na razão $\text{NAD}/\text{NADH}+\text{H}^+$ são capazes de ativar proteínas conhecidas como sirtuínas (SIRT-1) que, à semelhança do papel desempenhado pela calcineurina, CaMK e AMPK, funcionam como sinalizadoras para o fenótipo de fibras do tipo I (14).

Nesse sentido, a SIRT-1 encontra-se diminuída em indivíduos com resistência à insulina e fisicamente inativos já que os mesmos possuem reduzida razão $\text{NAD}/\text{NADH}+\text{H}^+$ (15); e aumentada em resposta ao treinamento físico, e também após períodos de restrição calórica e/ou de glicose (16) podendo contribuir para o aumento da longevidade do animal (17). Além disso, encontra-se diretamente relacionada com a ativação do fator de transcrição PGC-1 α e, portanto, com a biogênese mitocondrial.

A ativação da SIRT-1 também já foi envolvida no aumento da expressão de proteínas desacopladoras mitocondriais (UCP) que reduzem ligeiramente o gradiente de prótons no espaço intermembrana e diminuem a formação de ROS mitocondriais em momentos de repouso (18). Apesar da eficiência da CTE no transporte de elétrons, como a molécula de oxigênio precisa receber 4 elétrons para ser completamente reduzida, 3% dos elétrons que ingressam na CTE reduzem de forma incompleta o oxigênio formando os já mencionados ROS. Dessa forma, as mitocôndrias representam outra importante fonte de ROS em processo que vincula diretamente o metabolismo aeróbio ao processo de envelhecimento (teoria dos radicais livres) (6, 19, 20).

Dessa forma, já foi evidenciado que as mitocôndrias de células, que gastam pouca energia, apresentam fluxo da cadeia transportadora de elétrons extremamente lentificado, contribuindo para formação de elevada quantidade de ROS. Então, indivíduos que permanecem fisicamente inativos por longo período de tempo, experimentam crônica produção de níveis elevados de ROS cujos excessos não podem ser neutralizados pelas defesas antioxidantes da célula. A presença de gordura intramuscular potencializa o problema já que induz uma cascata de reações de peroxidação lipídica potencializando o dano oxidativo dos ROS (21).

A contração do musculoesquelético, nesse contexto, por utilizar as reservas de ATP e obrigar a aceleração da cadeia transportadora de elétrons, reduz agudamente a produção de ROS durante o exercício. Além disso, a atividade contrátil pode estimular o aumento de UCPS e, ao reduzir o potencial de prótons no espaço intermembrana, controla ainda mais os níveis de ROS produzidos a partir da mitocôndria. Apesar disso, cumpre salientar, que durante o exercício existem outras fontes de ROS (via das xantinas, via PKC-NADPH oxidase e ativação da NOSn) que determina elevação dessas moléculas de forma diretamente proporcional à intensidade do exercício (22).

2.3 Metabolismo de gorduras durante o exercício

A degradação de gordura depende da ativação da lipase, hormônio sensível, presente em tecidos como o adiposo e o musculoesquelético (23). Essa enzima

é ativada pela noradrenalina proveniente dos neurônios simpáticos e pela adrenalina oriunda da suprarrenal e degrada a molécula de TAG em AGL e glicerol. Enquanto o glicerol pode ser metabolizado nas células hepáticas em dihidroxiacetona fosfato e incorporado ao processo gliconeogênico permitindo a formação de nova molécula de glicose, o AGL pode penetrar através da membrana das células para ser eventualmente utilizado como fonte de energia (6).

No interior da célula muscular, o AGL deve ser acilado no citosol para formar a molécula de acil-CoA. Isso ocorre porque o AGL é uma molécula muito grande para penetrar através da membrana da mitocôndria, único local com capacidade para metabolizá-lo. A enzima transportadora de grupamentos acil, conhecida como carnitina acil-transferase (CAT) transporta as moléculas de acil-CoA para o interior da mitocôndria para que ingressem no processo de beta-oxidação que, além de formar inúmeras moléculas de $\text{NADH}+\text{H}^+$, gera também várias moléculas de acetil-CoA (6).

Cumpra salientar que moléculas de ácido graxo de cadeia média (MCT) dispensam a participação da CAT e, por serem utilizadas imediatamente como fonte de energia (também através da formação de acetil-CoA mitocondrial), têm sido vendidas comercialmente, apesar da ineficácia, em substituição a outros alimentos em programas de emagrecimento corporal (24).

De forma resumida, a beta-oxidação envolve a participação de 4 enzimas que vão reduzindo gradativamente a molécula de acil-CoA em pequenas unidades de 2 carbonos. O processo envolve as enzimas acil-CoA desidrogenase (que forma FAD_2), a enoil-CoA (que hidrata a molécula), a 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase (que gera $\text{NADH}+\text{H}^+$) e a beta-cetoacil-CoA tiolase que origina a molécula de acetil-CoA (6). Assim, como moléculas de acil-CoA possuem 16 ou mais carbonos, muita energia pode ser gerada através da molécula de AGL (6). Entretanto, em muitas situações, o excesso de energia proveniente da oxidação de lipídios influencia na possibilidade de utilização de glicose na célula (25).

O ciclo glicose-ácido graxo proposto por Randle, em 1963, estabelece que a abundância de AGL é capaz de promover acúmulo de acetil-CoA e, diante de níveis elevados de energia intracelular, reduzir a atividade da enzima α -KGDSH que controla a velocidade do ciclo de Krebs (25). Esse processo resulta no acú-

mulo de citrato que é capaz de inibir a enzima PFK citosólica e o acúmulo de glicose-6-fosfato (G-6-P) em nível suficientemente elevado para inibir a hexoquinase (HK).

Alternativamente, o acúmulo de acetil-CoA é capaz de inibir o complexo PDH e impossibilitar que moléculas de piruvato sejam direcionadas para mitocôndria (26). Assim, mesmo diante da presença de GLUTs na membrana, a inibição metabólica provocada pelo ciclo proposto por Randle, impediria a utilização celular de moléculas de glicose (25).

Como a contração muscular é capaz de aumentar a quantidade de GLUTs na membrana e permitir a entrada da molécula de glicose, muito se especula acerca das possibilidades de hipoglicemia durante o exercício. Assim, durante exercícios de intensidade reduzida (até 40% do VO_2 máximo), o excesso de energia gerado por AGL, ativaria o ciclo de Randle impedindo a captação celular de glicose (27). Nesse contexto, se considerarmos que fígado e rins, constantemente produzem glicose através de vias gliconeogênicas ou a partir de suas reservas de glicogênio, é pouco provável que, durante esse tipo de atividade física, ocorram episódios hipoglicêmicos (28, 29).

Dessa forma, durante o exercício de baixa intensidade, o principal substrato energético utilizado pelo musculoesquelético são as moléculas de AGL. Nessas condições, a elevada razão ATP/ADP intracelular, reduz a velocidade do ciclo de Krebs produzindo, através do ciclo de Randle, restrição ao consumo de glicose plasmática (27). Mesmo assim, cumpre salientar, que os GLUTs se encontram na membrana em posicionamento estratégico para permitir a entrada e a metabolização da glicose quando a intensidade do exercício for aumentada.

Durante o exercício, existe aumento da atividade simpática influenciando na elevação dos níveis plasmáticos de catecolaminas como noradrenalina e adrenalina, secretadas pela medula da glândula suprarrenal (30). Apesar de aumentos da atividade simpática ocorrerem de forma proporcional a incrementos na intensidade do exercício, os níveis de noradrenalina, no exercício de baixa intensidade, são ainda moderados, e a adrenalina encontra-se praticamente ausente (31). Já em intensidade superior a 55% do VO_2 máximo, os níveis plasmáticos de noradrenalina aumentam e os de adrenalina sobem moderadamen-

te para realmente elevarem de forma expressiva após 75% do VO_2 máximo (31).

A fim de aumentar a pressão arterial e compensar a dilatação mediada por fatores locais como adenosina e óxido nítrico produzidos pelos músculos ativos, o sistema nervoso simpático eleva o tônus vasomotor das arteríolas do sistema circulatório de forma proporcional à intensidade do exercício em efeito que é potencializado com o progressivo aumento dos níveis circulantes de noradrenalina (32).

Como tanto a atividade simpática como a concentração plasmática de noradrenalina não são tão altas, na baixa intensidade de exercício, a lipase — hormônio sensível do tecido adiposo — é ativada liberando AGL e glicerol, e permitindo que essas moléculas alcancem a circulação sistêmica. Nessa intensidade de exercício, os níveis de AGL plasmáticos encontram-se elevados e não existem fatores que inibam a atividade da CAT (32).

Assim, o músculo oxida inúmeras moléculas de AGL gerando muita energia através da beta-oxidação e das etapas iniciais do ciclo de Krebs. A elevada razão ATP/ADP impõem justa redução na velocidade do ciclo de Krebs e limitações ao consumo de fontes adicionais de energia como a glicose (25). Entretanto, quando a intensidade do exercício é aumentada, a razão ATP/ADP diminui e o ciclo de Krebs acelera seu funcionamento e, ao mesmo tempo, impossibilita que as moléculas de citrato interfiram na glicólise. Assim, durante o exercício de intensidade moderada, o musculoesquelético consome glicose (32).

Com o aumento da intensidade do exercício, aumentam as influências neuroendócrinas para vasoconstrição impossibilitando que moléculas de AGL possam alcançar a circulação sistêmica. Dessa forma, em coerência com o aumento do consumo de oxigênio do miocárdio e do musculoesquelético ativo, ocorre acentuado desvio de sangue das vísceras, do tecido adiposo e das áreas metabolicamente menos ativas para locais onde a demanda de ATP seja bastante elevada. Essas influências circulatórias atuam na utilização de substratos durante o exercício (32).

De fato, os níveis plasmáticos de AGL diminuem de forma proporcional aos incrementos da intensidade de exercício tornando-se indisponíveis para oxi-

dação tecidual. É importante ressaltar que apesar disso, a lipase — hormônio sensível — continua ativada sob influência da elevada atividade simpático-adrenérgica que existe com a elevação da intensidade do exercício. As moléculas de AGL ficam, nesse contexto, compartimentalizadas próximas aos adipócitos já que a vasoconstrição impede o seu acesso à circulação sistêmica (25).

Além disso, com o aumento da intensidade do exercício, observa-se redução do pH celular seja por aumento na degradação de ATP, seja pelo acúmulo de H^+ associados ao NADH que interferem negativamente na atividade da CAT, impossibilitando a adequada transferência dos grupamentos acil para o interior da mitocôndria (26). A oxidação de gorduras fica comprometida, na alta intensidade de exercício, pois os níveis de AGL circulantes diminuem no plasma em virtude da vasoconstrição, e a atividade da CAT encontra-se diminuída em decorrência da redução do pH (26). Nesse mesmo contexto, também existem evidências de que ligeira redução do pH sanguíneo, durante o exercício, já é suficiente para aumentar a reesterificação de AGL no tecido adiposo, reduzindo sua disponibilidade no plasma durante o exercício intenso.

Mesmo assim, observa-se ao final do exercício de alta intensidade, aumentos significativos da concentração plasmática de AGL em resultado da diminuição da atividade simpática, e redução dos níveis de catecolaminas conciliados com o encerramento da atividade contrátil. A rápida utilização do excedente de AGL circulante depende da realização de descanso ativo que possibilite a oxidação de gordura nos próprios grupamentos musculares utilizados nesse procedimento.

Deve ser ressaltado que, apesar do aumento da intensidade do exercício amplificar o efeito de vasoconstrição simpática, essa resposta é antagonizada nos músculos ativos pelos já mencionados fatores locais liberados durante a contração e também pela ação da adrenalina sobre receptores beta-adrenérgicos, localizados na circulação cardíaca e muscular esquelética onde exerce elevado efeito vasodilatador (33).

Durante o exercício de alta intensidade, a elevada concentração de catecolaminas juntamente com a intensa atividade simpática, aumentam a glicogénólise hepática e muscular. Entretanto, se o fígado é capaz de contribuir para produção de glicose, por possuir a enzima glicose-6-fosfatase, o musculoesque-

lético é incapaz, pois não possui essa enzima.

No músculo, a intensa degradação do glicogênio também pode gerar acúmulos de G-6-P e inibir provisória ou intermitentemente a HK em efeito que atenua a possibilidade desse tecido em utilizar glicose plasmática. Como o fígado produz glicose nessas condições e o músculo é incapaz de consumi-la, o exercício de alta intensidade quase sempre produz resposta hiperglicêmica em processo que pode ser igualmente atenuado através da execução de exercício de baixa intensidade realizado logo após o término do exercício intenso.

Apesar dos níveis de catecolaminas diminuírem após o encerramento do exercício intenso, eles não retornam imediatamente aos valores pré-exercício, pois precisam ser metabolizados no fígado em processo que pode demorar algumas horas sendo dependente do nível de intensidade do exercício e de condicionamento físico do praticante da atividade. A permanência de nível plasmático elevado de catecolaminas, mesmo após o encerramento do exercício, produz aceleração fútil do metabolismo contribuindo para produção de calor, e representa a causa principal da fase lenta do EPOC mencionado no capítulo 1 (34).

Assim, apesar de ser correto afirmar que o exercício de baixa intensidade é aquele que promove mais possibilidade de oxidação de gorduras e que tal processo se encontra prejudicado em intensidades mais elevadas de exercício, não é correto dizer que somente metodologias de treinamento de baixa intensidade sejam capazes de contribuir para a diminuição das reservas adipócitas e emagrecimento corporal. Isso ocorre porque, apesar de não oxidarmos muito AGL, na alta intensidade, sintetizando moléculas de ATP predominantemente através do metabolismo aeróbico do glicogênio, após o exercício, o gasto fútil de ATP produzido pelo efeito termogênico das catecolaminas, irá requisitar as reservas de gordura do organismo (34, 35).

Finalmente, cabe lembrar que a alimentação antes e após o exercício, modifica as respostas metabólicas, pois influencia na disponibilidade de substratos como veremos a seguir no texto de correlações clínicas.

2.4 Correlações clínicas

Em momentos de abundância de energia, diante de fartura alimentar, nosso organismo é capaz de armazenar os excessos de glicose e de gordura em compartimentos bem definidos. Enquanto moléculas de glicose podem ser armazenadas no fígado e no musculoesquelético, dando origem a grandes polímeros chamados de glicogênio, as moléculas de gordura são preferencialmente armazenadas no tecido adiposo (36).

O tecido adiposo branco subcutâneo é composto de células capazes de armazenar grande quantidade de gordura proveniente da dieta bem como transformar os excessos de glicose em novas moléculas de gordura (37). O processo de captação e transformação de glicose, pelo tecido adiposo, com a finalidade de sintetizar gordura é dependente da ação da insulina, hormônio secretado pelo pâncreas de forma proporcional a elevação dos níveis de glicose no sangue (glicemia)(36).

A insulina permite o ingresso de moléculas em tecidos sensíveis como é o caso do adipócito. Uma vez no interior do adipócito, a insulina ativa a via glicolítica aumentando a oferta de dihidroxiacetona fosfato, substrato para a síntese de glicerol-fosfato (8). Além disso, desvia, por meio da ativação da acetil CoA carboxilase (ACC), o ciclo de Krebs em direção à síntese de gordura. Nesse contexto, a ACC é capaz de transformar acetil-CoA em malonil-CoA dando início ao processo de síntese de AGL. Então, 3 moléculas de AGL e 1 de glicerol-fosfato poderão ser esterificadas e formar uma molécula de triacilglicerol (TAG), também denominada triglicerídeo (i.e. lipídio, gordura) (8).

A síntese de TAG também pode ocorrer no fígado e no musculoesquelético além de outros órgãos, e existe sempre que coincidem momentos de hiperfagia e inatividade física. A glicose excedente poderá assim, ser depositada na forma de gordura, em períodos de abundância alimentar, tanto no tecido adiposo como no musculoesquelético. O TAG intramuscular é capaz de provocar importantes alterações no metabolismo da glicose e reduzir sua utilização nesse tecido (38).

Encontra-se bem evidenciado que a insulina interfere diretamente no meta-

bolismo de lipídios durante o exercício. Isso ocorre por seu efeito inibitório direto sobre a lipase — hormônio sensível — e, indiretamente através do aumento dos níveis de malonil CoA que é capaz de reduzir a atividade da CAT (26, 39).

Sempre que houver consumo de refeição rica em carboidratos, antes dos exercícios, a sinalização da insulina impossibilita a degradação e a oxidação de gorduras, no musculoesquelético que, por sua vez, utilizará os excessos de glicose disponíveis para gerar energia ao processo contrátil (40).

O exercício de baixa intensidade, realizado em jejum, pode representar importante alternativa para aqueles que pretendem maximizar a degradação de suas reservas corporais de gordura. Após uma noite de sono, acordamos com cerca de 8 horas de jejum com elevada concentração de AGL no sangue e, portanto, com grande possibilidade de oxidar gorduras (39, 40). Indivíduos obesos, com síndrome metabólica, que além das reservas de gordura subcutânea e visceral, também acumulam gordura intramuscular, podem esgotar grande parte dessa última, durante o exercício realizado em jejum, contribuindo para melhorar o perfil glicêmico após o exercício (41).

O exercício realizado em jejum facilita a redução das reservas de gordura intramuscular de fibras do tipo I e acelera a ressíntese de glicogênio após o exercício (42). A ingestão de glicose antes do exercício, por outro lado, reduz os níveis de AMPK no musculoesquelético (43), abole os estímulos sobre a SIRT-1 (44) e ativa a PDH elevando a participação dos produtos da via glicolítica, no processo de geração de energia, na fibra muscular, ao mesmo tempo em que reduz a utilização de gorduras (43). De fato, encontra-se bem definido que o consumo de carboidratos pré-exercício é capaz de alterar quase todas as respostas de sinalização intramuscular e reduzir, significativamente, o potencial adaptativo associado ao treinamento físico (45, 46).

Nessa mesma linha argumentativa, estudos demonstram que a suplementação com carboidratos após o exercício, apesar de repor o glicogênio utilizado, reduz significativamente a magnitude de adaptações induzidas pelo exercício interrompendo processos como a biogênese mitocondrial e a produção de moléculas anti-inflamatórias como a IL-6 (47, 48). A IL-6 é uma proteína produzida pelo musculoesquelético, que além de ação anti-inflamatória também se en-

contra envolvida na ativação do processo de degradação e oxidação de gorduras no musculoesquelético.

Tais resultados sugerem que indivíduos portadores de doenças metabólicas devam adiar o momento de realimentação pós-exercício para maximizar os benefícios associados à sessão de exercício (49). De fato, as recomendações de reposição imediata de glicogênio, que tem grande utilidade para atletas, que treinam várias horas ao dia, podem não ser adequadas a maior parte da população fisicamente inativa e ainda contrapor um efeito fisiológico natural associado ao exercício prolongado que é a redução do apetite. A simples redução do consumo de carboidratos a ponto de provocar diminuição das reservas de glicogênio intramuscular, aumenta a ativação da p38MAPK e induz a produção da mioquina interleucina-6 (IL-6) (50, 51).

É fundamental que seja compreendido que a síndrome metabólica se inicia a partir da inatividade física crônica e do consumo excessivo de alimentos calóricos e de elevado índice glicêmico. Após a ingestão desses carboidratos, além da insulina sinalizar para imediata interrupção da lipólise no adipócito e musculoesquelético, esses tecidos abrem seus canais para entrada de glicose (GLUTs) e desviam o metabolismo para a síntese de gorduras.

A insulina também acelera a via glicolítica através de estímulos sobre a PFK elevando a produção de NADH+H⁺ que terá dificuldade de ser utilizado em face à reduzida densidade mitocondrial associada à inatividade física instituindo um ciclo vicioso de armazenamento e redução da capacidade energética da célula, contribuindo decisivamente para as complicações clínicas da doença.

Após exaurir a capacidade máxima de armazenamento de gordura subcutânea, o organismo começa a depositar gordura nos adipócitos viscerais que possuem elevada atividade lipolítica e, em períodos pós-prandiais, degradam grande quantidade de gordura aumentando os níveis de AGL no sangue (52). Tal elevação de AGL, ativa o ciclo de Randle no musculoesquelético e reduz a capacidade de ingresso de glicose nesse tecido, mesmo na presença de quantidades elevadas de glicose e insulina (53). Além disso, de acordo com a teoria portal, permite o influxo de grandes quantidades de AGL na circulação porta-hepática, aumentando a produção de glicose desse órgão em níveis superiores

aos necessários para manter a glicemia.

A inatividade física combinada com a hiperfagia, promove acúmulo de gordura intramuscular que por permanecer no interior da célula, por período muito prolongado, pode sofrer a ação dos ROS produzidos pelas mitocôndrias aumentando a produção de peróxidos lipídicos, que ativam uma cascata de eventos potencialmente danosos à célula e às poucas mitocôndrias presentes que rapidamente se tornam disfuncionais (54, 55).

A exposição crônica aos ROS derivados da peroxidação lipídica altera a função de proteínas da via de sinalização intracelular da insulina e inicia processo de resistência à insulina que é representado pela menor sensibilidade do receptor IRS à ação do hormônio. Com isso, mesmo em períodos pós-prandiais, tecidos resistentes à insulina, continuam com algum grau de lipólise aumentando a oferta de AGL e agravando o quadro anteriormente descrito de impossibilidade de captação celular de glicose.

O rompimento desse ciclo vicioso depende de dieta e da realização de treinamento físico em intensidade suficientemente elevada para utilizar as reservas de glicogênio e TAG intramuscular, permitindo, em paralelo, a utilização das reservas adipócitas de gordura e consequente melhoria da sensibilidade muscular à ação da insulina (56).

Por sua elevada contribuição na massa corporal (entre 35-40%), o musculoesquelético tem grande potencial para extrair a molécula de glicose do sangue. Estima-se que ele seja capaz de extrair 85% da glicose circulante no sangue em períodos pós-absortivos. Qualquer perturbação na capacidade muscular de utilizar os excessos de glicose pós-prandial interfere decisivamente na metabolização dessa molécula que, se presente em excesso no sangue, poderá contribuir para disfunção vascular e desenvolvimento da aterosclerose.

A hipoglicemia, durante o exercício, é um fenômeno somente observado em intensidades mais elevadas de exercício prolongado quando os níveis de AGL plasmático podem estar diminuídos e o aumento de ADP mitocondrial desativa o ciclo de Randle possibilitando a utilização muscular da molécula de glicose.

Entretanto, vale ressaltar que o fígado é um órgão capaz de se adaptar ao treinamento físico ampliando sua capacidade de fabricação de glicose (gliconeogênese) a fim de compensar eventuais aumentos no consumo muscular (29, 57). Por outro lado, indivíduos diabéticos dependentes de insulina, devem ter especial cuidado com a dose, o local e o horário da insulina administrada já que, nesses indivíduos, o risco de hipoglicemia durante o exercício é, por questões óbvias, bastante elevado (58).

As metodologias de manipulação na dieta e nos horários de alimentação pós-exercício podem ser adequadas para indivíduos que queiram emagrecer e melhorar a sensibilidade à insulina e também para atletas que pretendem maximizar as adaptações aeróbias. Entretanto, mesmo sabendo que o exercício físico é capaz de atenuar o efeito desacelerador metabólico associado à restrição calórica pré e pós-exercício, tais metodologias não devem ser realizadas em frequência superior a duas sessões na semana a fim de que o comprometimento de proteínas musculares não reduza excessivamente a taxa metabólica basal e dificulte o sucesso do programa de emagrecimento (49).

Finalmente, cumpre salientar que qualquer recomendação de exercício em jejum (normalmente realizados pela manhã onde o risco de acidentes vasculares é mais elevado), em pacientes com risco cardiovascular, deve contar com avaliação preliminar do risco cardíaco preferencialmente realizado por profissional capacitado para aplicar e interpretar os resultados do eletrocardiograma de repouso e de esforço juntamente com a investigação clínica.

2.5 Metabolismo de proteínas durante o exercício

Proteínas desempenham importante papel na estrutura e função das células. Constituídas por aminoácidos agrupados em complexas estruturas, as proteínas, diferentemente da glicose e das gorduras, não podem ser estocadas na célula. Mesmo assim, cerca de 10-15% do total de ATP consumido durante o exercício prolongado pode ser derivado do aproveitamento de certos aminoácidos (59).

Como os músculos ativos têm a possibilidade de consumir glicose durante

o exercício, independentemente, da participação da insulina, alguns aminoácidos podem gerar, através de reações anapleróticas, intermediários do ciclo de Krebs capazes de formarem oxaloacetato no fígado e nos rins.

Através da ação do glucagon, que ativa a enzima fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK), o oxaloacetato pode ser transformado em fosfoenolpiruvato que, como sabemos, é um intermediário da glicólise. Também sob a ação do glucagon, o fosfoenolpiruvato ascende em direção à síntese de glicose 6 fosfato uma vez que, nessas condições, o processo de gliconeogênese encontra-se ativo. De fato, o exercício é capaz de aumentar a expressão de enzimas responsáveis pela gliconeogênese hepática como a PEPCK e a glicose-6-fosfatase (G6Pase) bem como aumentar a transcrição hepática de PGC-1 α responsável pela biogênese mitocondrial, que no fígado parece importante para sustentar metabolicamente a gliconeogênese (29, 60).

Dessa forma, aminoácidos podem ser consumidos pelo músculo para gerar energia, e no jejum e/ou exercício, são constantemente consumidos pelo fígado para subsidiar processos gliconeogênicos (61). A manutenção da glicemia, durante o exercício, é uma prioridade necessária a fim de que as demandas de energia das células do sistema nervoso sejam adequadamente atendidas (61).

Entretanto, vimos nas discussões anteriores, que além do fígado e dos rins, o musculoesquelético também pode colaborar com a manutenção da glicemia, uma vez que a partir de 40% do VO₂ máximo, por utilizar fibras do tipo II, escoo para o sangue pequena parte do lactato produzido na glicólise dessas fibras. Nesse contexto, o músculo também é capaz de produzir alanina, um aminoácido simples que, no fígado, pode precipitar a síntese de glicose em processo gliconeogênico conhecido como ciclo da alanina (61).

Durante o exercício, o músculo consome preferencialmente os aminoácidos glutamato, valina, leucina e isoleucina, os três últimos conhecidos como aminoácidos de cadeia ramificada ou BCAA (*Branched Chain Amino Acid*) (59, 62). Se a intensidade do exercício é moderada, e ainda existe nível suficiente de energia dentro da fibra muscular a fim de atender a demanda contrátil, é possível que algumas moléculas de piruvato formadas na glicólise sejam desviadas da ação do complexo piruvato desidrogenase (PDH) para serem transaminadas

com o glutamato por meio da ação da transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), e formar as moléculas de alfa-cetoglutarato e alanina (59). O glutamato é um dos aminoácidos mais abundantes em vários tecidos e sua estrutura molecular lhe confere características únicas para transportar grupamentos amino entre diferentes locais (59).

Enquanto o alfa-cetoglutarato ingressa anapletoticamente no ciclo de Krebs da própria fibra muscular, a alanina é exportada para o sangue a fim de ser capturada pelo fígado e submetida à nova transaminação com o alfa-cetoglutarato do hepatócito para, nesse órgão, produzir glutamato e piruvato (63). Sob a influência do glucagon, o piruvato torna-se importante substrato gliconeogênico e contribui para a síntese de glicose hepática. O musculoesquelético, apesar do seu potencial de extração de glicose sanguínea, colabora “doando” um pouco do piruvato formado, para que a glicemia não seja tão afetada durante o exercício.

Entretanto, quando a intensidade do exercício aumenta, a necessidade de síntese de moléculas adicionais de ATP, direciona todas moléculas de piruvato para a mitocôndria a fim de que o mesmo possa ser oxidado nas reações do ciclo de Krebs. Esse processo ocorre predominantemente em intensidades mais elevadas de exercício quando as possibilidades de oxidação de ácidos graxos diminuem.

De fato, a diminuição da razão ATP/ADP intramuscular, ativa também a enzima mitocondrial glutamato desidrogenase capaz de promover a desaminação do glutamato para formar alfa-cetoglutarato, NADH + H⁺ e amônia. Como se sabe, cada molécula de NADH + H⁺ produz entre 2 e 3 moléculas de ATP na fosforilação oxidativa e o alfa-cetoglutarato ingressará no ciclo de Krebs permitindo que as demais reações promovam a síntese de novas moléculas de NADH + H⁺, FADH₂ e ATP. Assim, a desaminação do glutamato representa um meio da fibra muscular gerar energia através do consumo de aminoácidos, fenômeno que pode ocorrer no exercício prolongado após cerca de 90 minutos de atividade (63).

Dessa forma, reações de transaminação e desaminação ocorrem para, respectivamente contribuir com a manutenção da glicemia e formação de subs-

tratos para fosforilação oxidativa e síntese de ATP (63). Entretanto, o fato de ambas as situações consumirem glutamato pode promover a diminuição desse aminoácido, na fibra muscular e no sangue, e aumentar o consumo de outros aminoácidos capazes de fornecerem glutamato para o músculo durante o exercício.

Nesse sentido, apesar de possuir elevada concentração de BCAA em seu interior, o musculoesquelético é capaz de consumir esses aminoácidos durante o exercício (64, 65). Isto ocorre porque esses aminoácidos são, preferencialmente, transaminados com o alfa-cetoglutarato no tecido muscular para formar cetoácidos e glutamato.

Os cetoácidos formados são específicos para cada BCAA utilizado na transaminação (65). Assim, a leucina origina o α -cetoisocaproato (KIC), a isoleucina o α -ceto- β -methylvalerato (KMV) e a valina, o α -cetoisovalerato (KIV) e todos podem ser exportados para o sangue para serem oxidados em outros tecidos como o fígado (65-67). Nesse sentido, os aminoácidos isoleucina e leucina podem originar acetil-CoA, sendo por isso chamados de cetogênicos, e a valina é capaz de originar glicose a partir da molécula de succinil-CoA (67).

Depreende-se do exposto que os aminoácidos BCAA representam importante fonte de glutamato para o musculoesquelético durante o exercício, principalmente quando a intensidade do exercício aumenta e a razão ATP/ADP diminui (65). Nessas situações, além do glutamato possibilitar reações de transaminação com o glutamato, ele também pode ser desaminado para gerar substratos energéticos e amônia (64, 68).

O aumento da concentração de amônia, no musculoesquelético, pode negativamente interferir no processo contrátil e colaborar para fadiga. Além disso, sua eliminação em direção ao sangue, eleva a amonemia podendo exercer efeito neurotóxico colaborando da mesma forma para redução do desempenho (68-70).

Para reduzir o efeito neurotóxico da amônia, essa molécula precisa ser transformada em ureia por meio do ciclo da ureia que ocorre no fígado, e que pode utilizar alguns dos cetoácidos exportados pelo músculo para financiar o

gasto de energia desse processo. Entretanto, como na alta intensidade do exercício o fluxo hepático encontra-se diminuído, a chegada de amônia no fígado pode estar comprometida (70).

A fim de evitar alterações na amonemia, uma das estratégias do musculoesquelético é combinar a amônia recém-produzida com outra molécula de glutamato e originar a glutamina em reação catalisada pela enzima glutamina sintase (59). Apesar de elevar ainda mais a demanda muscular por glutamato e BCAA, esse procedimento, limita a elevação dos níveis de amônia nos compartimentos intra e extracelular e ainda pode contribuir para auxiliar na normalização do equilíbrio ácido-básico durante e principalmente após o exercício (64).

Após o exercício, com a recuperação do fluxo renal normal, parte da glutamina produzida alcança os rins sendo desaminada para formar glutamato e amônia (71). Essa última se combina com prótons de hidrogênio dando origem ao íon amônia que será excretado através da urina (71). A molécula de glutamato resultante, será novamente desidrogenada possibilitando a formação de nova molécula de amônia que será excretada conforme descrito anteriormente. Além disso, o esqueleto de carbono resultante da desidrogenação do glutamato pode formar moléculas de alfa-cetoglutarato que nos rins, originam oxaloacetato pelas reações do ciclo de Krebs e possibilitam, por meio da PEPCK, a síntese de fosfoenolpiruvato, que nesse órgão é importante substrato gliconeogênico (71).

Dessa forma, a glutamina contribui para exportar amônia muscular e conforme descrito, no parágrafo anterior, possibilitar a excreção de prótons através dos túbulos renais e auxiliar na normalização do pH sanguíneo eventualmente alterado pelo exercício (71, 72). Além disso, a glutamina possibilita a síntese de glicose nos rins, colaborando para manutenção da glicemia (71).

Durante o exercício prolongado, esse processo pode resultar em reduções significativas dos níveis de aminoácidos de cadeia ramificada no sangue, que representam a principal fonte de glutamato no cérebro. Nesse órgão, o glutamato é um importante neurotransmissor excitatório, e sua redução poderia contribuir para chamada fadiga central, interferindo negativamente na ativação de áreas motoras corticais associadas ao controle do movimento. Assim,

grande parte do processo de espoliação de glutamato cerebral durante o exercício, ocorre através da elevação dos níveis de amônia e não pela redução aguda dos níveis de glutamato no sangue (73).

Por outro lado, embora existam evidências contrárias, tem sido sugerido que a diminuição da concentração de BCAA no sangue aumente o transporte central do triptofano, um aminoácido cuja concentração plasmática tende a estar elevada, no exercício prolongado, já que é desacoplado da albumina sempre que a concentração plasmática de ácidos graxos (AGL) se eleva. Isso ocorre, porque os AGL precisam estar ligados a proteínas plasmáticas para serem transportados através do sangue para os tecidos (74).

Conforme proposto pelos defensores da teoria da fadiga central, como o triptofano é precursor do neurotransmissor serotonina, o aumento da concentração desse aminoácido, no sistema nervoso, altera os níveis de serotonina e pode contribuir para fadiga central, reduzindo a motivação para manter a intensidade do exercício elevada ou mesmo produzindo inativação de unidades motoras (74).

O aumento dos níveis de amônia, no musculoesquelético pode ser positivo em um primeiro momento, pois essa molécula é importante para acelerar a glicólise principalmente nas fibras do tipo II (32). Porém, sua excessiva elevação torna-se tóxica ao músculo sendo minimizado através da formação de glutamato e glutamina. É importante recordar que, além da desaminação do glutamato, a amônia também pode ser produzida através da desaminação do AMP quando os níveis de ATP diminuem durante o exercício (68, 70).

O musculoesquelético também pode consumir aspartato, outro aminoácido que pode ser transaminado pela transaminase glutâmico-oxaloacética (TGO) com o alfa-cetoglutarato para produzir glutamato e oxaloacetato. Enquanto o glutamato será utilizado para os processos descritos, o oxaloacetato permite a oxidação de ácidos graxos já que se combina com moléculas de acetil-CoA provenientes da beta-oxidação (75). De fato, a suplementação com aspartato parece aumentar a oxidação de ácidos graxos e contribuir para poupança de glicogênio durante o exercício (75).

A única reserva de aminoácidos disponível aos tecidos é aquela presente no plasma. Todos os outros aminoácidos encontram-se incorporados a outras proteínas, e por meio delas têm alguma participação funcional ou estrutural na fisiologia não estando disponível para uso. Mesmo assim, como vimos, durante o exercício poderá existir aumento do consumo de aminoácidos presentes no sangue.

Resumidamente, alanina e glutamina compreendem 60% de todos os aminoácidos que são liberados pelo musculoesquelético e o glutamato representa, ao lado do BCAA, aqueles que são predominantemente consumidos (64). Nesse sentido, existem algumas evidências de que a concentração basal de aminoácidos, no plasma e músculo de indivíduos treinados, seja maior do que a verificada em destreinados (59).

A redução da concentração de aminoácidos, no sangue, exige o aumento da degradação de proteínas teciduais, processo que é desempenhado pela ação de proteases sintetizadas cuja síntese e função são influenciadas pelo cortisol. Assim, o cortisol, hormônio secretado pelo córtex da suprarrenal, desempenha importante papel em prover substratos gliconeogênicos para fígado e rins, mas também, pelo catabolismo proteico, disponibilizar glutamato e BCAA para os processos acima descritos (76, 77).

Encontra-se bem evidenciado que a síntese proteica diminui durante o exercício, principalmente, quando ele é de natureza prolongada. Tal condição, colabora para que maior quantidade de aminoácidos esteja disponível para ser utilizada pelos tecidos como substrato energético ou gliconeogênico, fenômeno que é sinalizado não apenas pela secreção de cortisol mas também pelo aumento dos níveis de hormônio do crescimento (GH) cuja secreção também aumenta de forma proporcional a intensidade do exercício (78).

Em condições de jejum e/ou exercício, GH e cortisol colaboram para aumento da captação de aminoácidos, ativação da lipólise e antagonizam o consumo de glicose que pode estar elevado em virtude do processo contrátil (78). O cortisol, em especial, contribui para ativação de mecanismos de limpeza celular como ubiquitina-proteassoma, especializado em marcar proteínas velhas e destruí-las para que, posteriormente, possam ser substituídas por outras re-

cém-fabricadas quando o processo de síntese retornar ao normal, o que quase sempre acontece após o exercício, principalmente, quando a refeição, contendo carboidratos e proteínas é realizada após o seu encerramento (79).

Avanços na Biologia molecular dos últimos 30 anos, permitiram a identificação das rotas metabólicas intracelulares de ativação dos mecanismos de síntese e degradação proteica. Enquanto o cortisol estimula o catabolismo, hormônios como insulina, testosterona e IGF-1 (Insulin Like Growth Factor), colaboram para ativação do anabolismo proteico.

Esses 3 hormônios têm sido envolvidos na ativação da via da PI3 quinase capaz de aumentar a síntese e a atividade de proteínas como Akt e mTOR, essa última associada à regulação do processo de transcrição e translação do RNA mensageiro que carrega a informação extraída do código genético para possibilitar a síntese de proteínas nos ribossomos (80).

Interessantemente, os BCAA já foram envolvidos na ativação do mTOR e sua redução, no musculoesquelético, durante o exercício prolongado, pode contribuir para sinalizar para diminuição dos processos de síntese (81, 82). Além disso, durante o exercício já mencionamos que existe redução da insulinemia inversamente proporcional ao aumento da atividade simpática e da intensidade do exercício, um evento que pode igualmente colaborar para reduzir a síntese proteica durante o exercício (82).

O fato do GH aumentar no jejum e no exercício, e influenciar a secreção de IGF-1, nessas situações, representa um importante mecanismo para preservar proteínas nos tecidos através da sustentação de um ritmo mínimo de síntese mesmo durante o exercício prolongado (83, 84). Com o encerramento do exercício ou do período de jejum, os níveis elevados de IGF-1 podem contribuir para aumento substancial do processo de síntese (85).

Adicionalmente e não menos interessante, foi a descoberta de que tanto IGF-1 como testosterona, ao lado do óxido nítrico e citocinas pró-inflamatórias, são capazes de ativar células-satélite localizadas na periferia da fibra muscular e com isso, participarem do processo de regeneração tecidual e adaptação que existe após o exercício (86-88).

Células-satélite são células-tronco cuja ativação promove sua proliferação e migração para o local da lesão ou para o sarcoplasma (86). No local da lesão, pode sofrer diferenciação e participar do reparo tecidual ou até mesmo, caso haja necessidade, dar origem à nova fibra em substituição àquela em que a extensão dos danos impossibilitou sua regeneração (86). Por outro lado, células-satélite podem simplesmente migrar para o sarcoplasma e constituir novos núcleos com código genético para ampliar a possibilidade de síntese de proteínas (85, 86).

Diferentemente de outros tecidos, a fibra muscular possui múltiplos núcleos e por isso mesmo é detentora de plasticidade que garante aumentos significativos de tamanho conhecidos como hipertrofia (89). Embora o aumento do número de células (hiperplasia) nunca tenha sido solidamente demonstrado em humanos, a possibilidade de ativação de células-satélite e da regulação de antagonistas como a miostatina, representam mecanismos que aumentam a possibilidade fisiológica de hiperplasia muscular nessa espécie (90).

Outro importante ativador das células-satélite são as citocinas pró-inflamatórias produzidas pelo sistema imunológico frente à lesão tecidual (87). Nesse contexto, lesões produzidas na fibra muscular, em resposta ao exercício, parecem ocorrer em maior quantidade em face à execução de contrações excêntricas podendo apresentar um componente mecânico de ruptura do sarcômero que precisa se alongar sob tensão, ou um componente molecular representado pela ação dos radicais livres exercendo danos sobre o sarcolema (91).

Esse processo prejudica a ressíntese de glicogênio pós-exercício (92) e eleva o recrutamento de células do sistema imune para o local de lesão, constituindo o processo inflamatório, que pela ação das citocinas secretadas, influencia na ativação de células-satélite e regeneração da fibra muscular danificada. O processo de hipertrofia também é influenciado positivamente pela presença de citocinas pró-inflamatórias, e a utilização de anti-inflamatórios para dirimir a dor muscular que acomete o indivíduo após a realização de exercício intenso, reduz a magnitude de hipertrofia da fibra (93, 94).

Vale a pena lembrar que a dor muscular tardia que ocorre entre 36 a 48 horas após o exercício, nada tem a ver com a redução do pH intramuscular mas

está associado ao processo inflamatório que além de dor, promove rubor e edema (95).

O aumento de núcleos no sarcoplasma da fibra muscular é importante para ampliar o que se conhece como domínio mionuclear e que representa a capacidade gerencial de um núcleo por uma determinada área celular (96). Células com poucos núcleos têm reduzida capacidade de síntese proteica e a hipertrofia é bem mais modesta do que aquela observada em células com múltiplos núcleos como ocorre com a fibra muscular (96). Assim, o treinamento de força contrarresistência é capaz de estimular a migração de células-satélite para promover aumento do domínio mionuclear (88, 96, 97).

A hipertrofia muscular esquelética representa uma adaptação frente ao estímulo do exercício e contribui para o aumento da força muscular. Além do aumento da síntese de sarcômeros, processo associado à hipertrofia da fibra muscular, a força também pode aumentar através do chamado componente neural (31, 98).

O componente neural está relacionado à sincronia de ativação de unidades motoras que aumenta a eficiência e a economia do trabalho muscular realizado. Iniciantes, em programas de desenvolvimento da força muscular, normalmente, aumentam a força nos primeiros 15-20 dias por meio de elevações no componente neural, e somente depois de 45-60 dias o efeito da hipertrofia miofibrilar pode ser observado (31). O componente neural tem colaboração mais significativa nos ganhos de força da mulher do que do homem (31, 98).

O acúmulo de metabólitos, na fibra muscular, durante a execução do exercício, colabora para elevar a osmolaridade dessa célula e promover intenso influxo de plasma para seu interior. Esse processo, conhecido como hipertrofia sarcoplasmática, é transitório, mas parece colaborar para ativar o processo de síntese proteica que se potencializa após o exercício e que mediante a adequada distribuição das cargas de treinamento, descanso e alimentação, poderá promover hipertrofia miofibrilar em nível significativo para que possam ser observadas mudanças mensuráveis em torno de 60 dias (88).

2.6 Ciclo fútil

Mesmo antes do exercício ter início já é observada elevação da atividade simpática que contribui para aumentos no débito cardíaco e pressão arterial. Esse fenômeno conhecido como resposta antecipatória, prepara o organismo para respostas de fuga ou luta e representa o efeito da ativação simpática e aumento dos níveis de catecolaminas no plasma (99).

Sabemos que o aumento da atividade simpática e também de catecolaminas, contribui para o processo de glicogenólise hepática e colabora para os aumentos glicêmicos que ocorrem em situações estressantes dissociadas de atividade física (31). Entretanto, o musculoesquelético não pode degradar glicogênio, nessas condições, sob o risco de ficar sem esse importante substrato energético no momento em que precisar efetivamente lutar ou fugir (31).

De fato, a ativação da enzima glicogênio fosforilase intramuscular, responsável pela degradação do glicogênio, só ocorre na presença de catecolaminas e íons cálcio presentes durante o processo contrátil. Dessa forma, sem contração não existe consumo de glicogênio intramuscular (25).

Entretanto, as catecolaminas regulam o fluxo glicolítico e estão envolvidas na ativação de ciclos fúteis que existem na antecipação ao exercício e também após o seu encerramento (25). A ação das catecolaminas aumenta a atividade da enzima fosfofrutoquinase (PFK) responsável pela conversão de frutose 6 fosfato em frutose 1,6 bifosfato, reação da glicólise que envolve o consumo de uma molécula de ATP (25). Entretanto, as catecolaminas também aumentam a atividade da enzima frutose 1,6 bifosfatase responsável pela reversão da reação ou seja, transformando frutose 1,6 bifosfato novamente em frutose 6 fosfato (25).

Embora o fluxo glicolítico muscular seja mantido baixo quando não existe contração muscular, a presença de catecolaminas ativa ciclos fúteis como o descrito, capaz de promover a degradação de ATP sem nenhum propósito de gerar energia, mas exclusivamente para aumentar a produção de calor. Aumentos moderados da temperatura corporal, contribuem para aumentar a atividade enzimática e com isso acelerar o metabolismo em preparação para a atividade muscular que está por vir (25).

Quando o exercício se inicia, a presença de íons cálcio promove ativação ainda maior da PFK e inibição da frutose 1,6 bifosfatase, aumentando intensamente o fluxo glicolítico a fim de produzir moléculas de ATP que atendam a demanda do processo contrátil. As catecolaminas, na ausência de íons cálcio, apenas preparam o sistema da mesma forma como aquecemos o motor da moto acelerando-a antes de nos colocarmos em movimento (25).

Ciclos fúteis como esse têm sido descritos em outras etapas da glicólise e associados à interconversão de glicogênio e glicose 6 fosfato e fosfoenolpiruvato e piruvato, resultando no consumo fútil de moléculas de ATP (25). Após o exercício, com a interrupção do processo contrátil e redução dos níveis de íons cálcio no sarcoplasma, os ciclos fúteis podem voltar a operar como proposto para antes do exercício (25).

Isto ocorre porque, principalmente após exercícios com maior intensidade, quando os níveis de catecolaminas não retornam aos valores pré-exercício imediatamente após a interrupção da atividade contrátil. Assim, a presença de catecolaminas e a ausência de íons cálcio podem colaborar para o gasto fútil de energia contribuindo para produção de calor, podendo manter o metabolismo acelerado por várias horas, mesmo após o encerramento do exercício (25).

O fenômeno descrito anteriormente protagonizado pela ação das catecolaminas, representa a principal causa da fase lenta de consumo de oxigênio em excesso após o exercício (25, 31). De fato, hormônios como adrenalina e noradrenalina, são responsáveis pela sinalização de vários processos que ocorrem a fim de preservar a homeostasia desafiada durante o exercício. Para melhor compreender a ação dessas moléculas, em situações de estresse, no próximo capítulo estudaremos as respostas agudas e crônicas do sistema endócrino frente ao exercício físico.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SCHAFER G., PURSCHKE W., SCHMIDT C.L. On the origin of respiration: electron transport proteins from archaea to man. In: *FEMS Microbiol Rev.* 1996;18(2-3):173-88.
2. KURLAND C.G., ANDERSSON S.G. Origin and evolution of the mitochondrial proteome. In: *Microbiol Mol Biol Rev.* 2000;64(4):786-820.
3. HUTTEMANN M, Lee I, GROSSMAN L.I., DOAN J.W., SANDERSON T.H. Phosphorylation of mammalian cytochrome c and cytochrome c oxidase in the regulation of cell destiny: respiration, apoptosis, and human disease. In: *Adv Exp Med Biol.* 2012;748:237-64.
4. OHLENDIECK K. Proteomics of skeletal muscle glycolysis. In: *Biochimica et biophysica acta.* 2010;1804(11):2089-101.
5. ALBERTS B. *Molecular biology of the cell.* 5th ed. New York: Garland Science; 2008.
6. LEHNINGER A.L., NELSON D.L., COX M.M. *Lehninger principles of biochemistry.* 4th ed. New York: W.H. Freeman; 2005.
7. BERG J.M. *Biochemistry.* 7th ed. New York, NY: W. H. Freeman and Co.; 2010.
8. BERG J.M., TYMOCZKO J.L., STRYER L. *Biochemistry.* 5th ed. New York: W.H. Freeman; 2002.
9. HALLIWELL B., GUTTERIDGE J.M.C. *Free radicals in biology and medicine.* 4th ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2007. XXXVI, 851 p., 8 p. of plates p.
10. LAWLER J.M., HINDLE A. *Living in a Box or Call of the Wild? Revisiting Lifetime Inactivity and Sarcopenia. Antioxidants & redox signaling.* 2011.
11. TEODORO J.S., ROLO A.P., PALMEIRA C.M. The NAD ratio redox paradox: why does too much reductive power cause oxidative stress? In: *Toxicol Mech Methods.* 2013;23(5):297-302.
12. WILHELM F., HIRRLINGER J. Multifunctional roles of NAD(+) and NADH in astrocytes. In: *Neurochemical research.* 2012;37(11):2317-25.
13. MAGNI G., ORSOMANDO G., RAFFELLI N., RUGGIERI S. Enzymology of mammalian NAD metabolism in health and disease. In: *Front Biosci.* 2008;13:6135-54.
14. RUDERMAN N.B., XU X.J., NELSON L., CACICEDO J.M., SAHA A.K., LAN F., *et al.* AMPK and SIRT1: a long-standing partnership? In: *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298(4):E751-60.
15. LIANG F., KUME S., KOYA D. SIRT1 and insulin resistance. In: *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(7):367-73.
16. SPEAKMAN J.R., MITCHELL S.E. Caloric restriction. In: *Mol Aspects Med.* 2011.
17. WANG Y., LIANG Y., VANHOUTTE P.M. SIRT1 and AMPK in regulating mammalian senescence: a critical review and a working model. In: *FEBS letters.* 2011;585(7):986-94.
18. SCARPULLA R.C. Metabolic control of mitochondrial biogenesis through the PGC-1 family regulatory network. In: *Biochimica et biophysica acta.* 2011;1813(7):1269-78.

19. LELOUP C., CASTEILLA L., CARRIERE A., GALINIER A., BENANI A., CARNEIRO L., *et al.* Balancing mitochondrial redox signaling: a key point in metabolic regulation. In: *Antioxidants & redox signaling*. 2011;14(3):519-30.
20. BEREITER-HAHN J., JENDRACH M. Mitochondrial dynamics. In: *Int Rev Cell Mol Biol*. 2010;284:1-65.
21. POWERS S.K., JACKSON M.J. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. In: *Physiol Rev*. 2008;88(4):1243-76.
22. SACHDEV S., DAVIES K.J. Production, detection, and adaptive responses to free radicals in exercise. In: *Free radical biology & medicine*. 2008;44(2):215-23.
23. DONSMARK M., LANGFORT J., HOLM C., PLOUG T., GALBO H. Hormone-sensitive lipase as mediator of lipolysis in contracting skeletal muscle. In: *Exerc Sport Sci Rev*. 2005;33(3):127-33.
24. CLEGG M.E. Medium-chain triglycerides are advantageous in promoting weight loss although not beneficial to exercise performance. In: *Int J Food Sci Nutr*. 2010;61(7):653-79.
25. NEWSHOLME E.A., LEECH A.R. *Biochemistry for the medical sciences*. Chichester; New York: Wiley; 1983. XXX, 952 p.
26. JEUKENDRUP A.E. Regulation of fat metabolism in skeletal muscle. In: *Ann N Y Acad Sci*. 2002;967:217-35.
27. JEQUIER E. Effect of lipid oxidation on glucose utilization in humans. In: *Am J Clin Nutr*. 1998;67(3 Suppl):527S-30S.
28. WAHREN J., EKBERG K. Splanchnic regulation of glucose production. In: *Annu Rev Nutr*. 2007;27:329-45.
29. DONOVAN C.M., SUMIDA K.D. Training enhanced hepatic gluconeogenesis: the importance for glucose homeostasis during exercise. In: *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29(5):628-34.
30. TANK A.W., LEE WONG D. Peripheral and central effects of circulating catecholamines. In: *Comprehensive Physiology*. 2015;5(1):1-15.
31. KENNEY W.L., WILMORE J.H., COSTILL D.L., WILMORE J.H. *Physiology of sport and exercise*. 5th ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2012. XVII, 621 p.
32. MAUGHAN R.J., GLEESON M., GREENHAFF P.L. *Biochemistry of exercise and training*. Oxford England; New York: Oxford University Press; 1997. XXII, 234 p.
33. WILMORE J.H., COSTILL D.L., KENNEY W.L. *Physiology of sport and exercise*. 4th ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2008. XVII, 574 p.
34. BORSHEIM E., KNARDAHL S., HOSTMARK A.T., BAHR R. Adrenergic control of post-exercise metabolism. In: *Acta Physiol Scand*. 1998;162(3):313-23.
35. GAESSER G.A., BROOKS G.A. Metabolic bases of excess post-exercise oxygen consumption: a review. In: *Med Sci Sports Exerc*. 1984;16(1):29-43.
36. ARNER P. Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. In: *Best Pract Res Clin*

Endocrinol Metab. 2005;19(4):471-82.

37. WELLS J.C. The evolution of human fatness and susceptibility to obesity: an ethological approach. In: *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2006;81(2):183-205.
38. MUOIO D.M. Intramuscular triacylglycerol and insulin resistance: guilty as charged or wrongly accused? In: *Biochimica et biophysica acta.* 2010;1801(3):281-8.
39. SPRIET L.L., WATT M.J. Regulatory mechanisms in the interaction between carbohydrate and lipid oxidation during exercise. In: *Acta Physiol Scand.* 2003;178(4):443-52.
40. BENNARD P., IMBEAULT P., DOUCET E. Maximizing acute fat utilization: effects of exercise, food, and individual characteristics. In: *Can J Appl Physiol.* 2005;30(4):475-99.
41. SPRIET L.L. New insights into the interaction of carbohydrate and fat metabolism during exercise. In: *Sports Med.* 2014;44 Suppl 1:S87-96.
42. De BOCK K., DERAIVE W., EIJNDE B.O., HESSELINK M.K., KONINCKX E., ROSE A.J., *et al.* Effect of training in the fasted state on metabolic responses during exercise with carbohydrate intake. In: *J Appl Physiol.* 2008;104(4):1045-55.
43. TSINTZAS K., WILLIAMS C., CONSTANTIN-TEODOSIU D., HULTMAN E., BOOBIS L., GREENHAFF P. Carbohydrate ingestion prior to exercise augments the exercise-induced activation of the pyruvate dehydrogenase complex in human skeletal muscle. In: *Exp Physiol.* 2000;85(5):581-6.
44. GUERRA B., GUADALUPE-GRAU A., FUENTES T., PONCE-GONZALEZ J.G., MORALES-ALAMO D., OLMEDILLAS H., *et al.* SIRT1, AMP-activated protein kinase phosphorylation and downstream kinases in response to a single bout of sprint exercise: influence of glucose ingestion. In: *European journal of applied physiology.* 2010;109(4):731-43.
45. CLUBERTON L.J., MCGEE S.L., MURPHY R.M., HARGREAVES M. Effect of carbohydrate ingestion on exercise-induced alterations in metabolic gene expression. In: *J Appl Physiol.* 2005;99(4):1359-63.
46. PILEGAARD H., OSADA T., ANDERSEN L.T., HELGE J.W., SALTIN B., NEUFER P.D. Substrate availability and transcriptional regulation of metabolic genes in human skeletal muscle during recovery from exercise. In: *Metabolism.* 2005;54(8):1048-55.
47. COCHRAN A.J., LITTLE J.P., TARNOPOLSKY M.A., GIBALA M.J. Carbohydrate feeding during recovery alters the skeletal muscle metabolic response to repeated sessions of high-intensity interval exercise in humans. In: *J Appl Physiol.* 2010;108(3):628-36.
48. MARGOLIS L.M., PASIAKOS S.M. Optimizing intramuscular adaptations to aerobic exercise: effects of carbohydrate restriction and protein supplementation on mitochondrial biogenesis. In: *Adv Nutr.* 2013;4(6):657-64.
49. BURKE L.M. Fueling strategies to optimize performance: training high or training low? In: *Scand J Med Sci Sports.* 2010;20 Suppl 2:48-58.
50. CHAN M.H., MCGEE S.L., WATT M.J., HARGREAVES M., FEBBRAIO M.A. Altering dietary nutrient intake that reduces glycogen content leads to phosphorylation of nuclear p38 MAP kinase

- in human skeletal muscle: association with IL-6 gene transcription during contraction. In: *Faseb J*. 2004;18(14):1785-7.
51. PEAKE J.M., DELLA GATTA P., SUZUKI K., NIEMAN D.C. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. In: *Exerc Immunol Rev*. 2015;21:8-25.
52. WAJCHENBERG B.L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. In: *Endocr Rev*. 2000;21(6):697-738.
53. MCGARRY J.D. Glucose-fatty acid interactions in health and disease. In: *Am J Clin Nutr*. 1998;67(3 Suppl):500S-4S.
54. STANNARD S.R., JOHNSON N.A. Insulin resistance and elevated triglyceride in muscle: more important for survival than "thrifty" genes? In: *J Physiol*. 2004;554(Pt 3):595-607.
55. MATTSO M.P. Neuroprotective signaling and the aging brain: take away my food and let me run. In: *Brain Res*. 2000;886(1-2):47-53.
56. SHAW C.S., CLARK J., WAGENMAKERS A.J. The effect of exercise and nutrition on intramuscular fat metabolism and insulin sensitivity. In: *Annu Rev Nutr*. 2010;30:13-34.
57. SUH S.H., PAIK I.Y., JACOBS K. Regulation of blood glucose homeostasis during prolonged exercise. In: *Mol Cells*. 2007;23(3):272-9.
58. FRANCESCATO M.P., CARRATO S. Management of exercise-induced glycemic imbalances in type 1 diabetes. In: *Curr Diabetes Rev*. 2011;7(4):253-63.
59. HENRIKSSON J. Effect of exercise on amino acid concentrations in skeletal muscle and plasma. In: *J Exp Biol*. 1991;160:149-65.
60. BANZET S., KOULMANN N., SIMLER N., SANCHEZ H., CHAPOT R., SERRURIER B., *et al*. Control of gluconeogenic genes during intense/prolonged exercise: hormone-independent effect of muscle-derived IL-6 on hepatic tissue and PEPCK mRNA. In: *J Appl Physiol* (1985). 2009;107(6):1830-9.
61. WAGENMAKERS A.J. Protein and amino acid metabolism in human muscle. In: *Adv Exp Med Biol*. 1998;441:307-19.
62. WAGENMAKERS A.J. Muscle amino acid metabolism at rest and during exercise: role in human physiology and metabolism. In: *Exerc Sport Sci Rev*. 1998;26:287-314.
63. GIBALA M.J. Regulation of skeletal muscle amino acid metabolism during exercise. In: *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2001;11(1):87-108.
64. SHIMOMURA Y., OBAYASHI M., MURAKAMI T., HARRIS R.A. Regulation of branched-chain amino acid catabolism: nutritional and hormonal regulation of activity and expression of the branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase kinase. In: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2001;4(5):419-23.
65. HARRIS R.A., JOSHI M., JEOUNG N.H., OBAYASHI M. Overview of the molecular and biochemical basis of branched-chain amino acid catabolism. In: *J Nutr*. 2005;135(6 Suppl):1527S-30S.
66. SHIMOMURA Y., MURAKAMI T., NAKAI N., NAGASAKI M., HARRIS R.A. Exercise promotes

- BCAA catabolism: effects of BCAA supplementation on skeletal muscle during exercise. In: *J Nutr*. 2004;134(6 Suppl):1583S-7S.
67. HUTSON .SM., SWEATT A.J., LANOUE K.F. Branched-chain [corrected] amino acid metabolism: implications for establishing safe intakes. In: *J Nutr*. 2005;135(6 Suppl):1557S-64S.
68. ADEVA M.M., SOUTO G., BLANCO N., DONAPETRY C. Ammonium metabolism in humans. In: *METABOLISM*. 2012;61(11):1495-511.
69. BUTTERWORTH R.F. Effects of hyperammonaemia on brain function. In: *J Inherit Metab Dis*. 1998;21 Suppl 1:6-20.
70. WILKINSON D.J., SMEETON N.J., WATT P.W. Ammonia metabolism, the brain and fatigue; revisiting the link. In: *Prog Neurobiol*. 2010;91(3):200-19.
71. BROSINAN J.T. Interorgan amino acid transport and its regulation. In: *J Nutr*. 2003;133(6 Suppl 1):2068S-72S.
72. CURTHOYS N.P., GSTRAUNTHALER G. Mechanism of increased renal gene expression during metabolic acidosis. In: *American journal of physiology Renal physiology*. 2001;281(3):F381-90.
73. CASTELL L.M., YAMAMOTO T., PHOENIX J., NEWSHOLME E.A. The role of tryptophan in fatigue in different conditions of stress. In: *Adv Exp Med Biol*. 1999;467:697-704.
74. FERNSTROM J.D. Branched-chain amino acids and brain function. In: *J Nutr*. 2005;135(6 Suppl):1539S-46S.
75. LANCH A.H., Jr., RECCO M.B., ABDALLA D.S., CURI R. Effect of aspartate, asparagine, and carnitine supplementation in the diet on metabolism of skeletal muscle during a moderate exercise. In: *Physiol Behav*. 1995;57(2):367-71.
76. MASTORAKOS G., Pavlatou M, Diamanti-Kandarakis E, Chrousos GP. *Exercise and the stress system*. Hormones (Athens). 2005;4(2):73-89.
77. MASTORAKOS G., PAVLATOU M. Exercise as a stress model and the interplay between the hypothalamus-pituitary-adrenal and the hypothalamus-pituitary-thyroid axes. In: *Horm Metab Res*. 2005;37(9):577-84.
78. DUCLOS M., GUINOT M., Le BOUC Y. Cortisol and GH: odd and controversial ideas. In: *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32(5):895-903.
79. ATTAIX D., VENTADOUR S., CODRAN A., BECHET D., TAILLANDIER D., COMBARET L. The ubiquitin-proteasome system and skeletal muscle wasting. In: *Essays Biochem*. 2005;41:173-86.
80. FAVIER F.B., BENOIT H., FREYSSENET D. Cellular and molecular events controlling skeletal muscle mass in response to altered use. In: *Pflugers Arch*. 2008;456(3):587-600.
81. NISHITANI S., IJICHI C., TAKEHANA K., FUJITANI S., SONAKA I. Pharmacological activities of branched-chain amino acids: specificity of tissue and signal transduction. In: *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;313(2):387-9.
82. WOLFE R.R. Control of muscle protein breakdown: effects of activity and nutritional states. In: *Int J*

Sport Nutr Exerc Metab. 2001;11 Suppl:S164-9.

83. NORRELUND H., NAIR K.S., JORGENSEN J.O., CHRISTIANSEN J.S., MOLLER N. The protein-retaining effects of growth hormone during fasting involve inhibition of muscle-protein breakdown. In: *Diabetes.* 2001;50(1):96-104.
84. PHILIPPOU A., HALAPAS A., MARIDAKI M., KOUTSILIERIS M. Type I insulin-like growth factor receptor signaling in skeletal muscle regeneration and hypertrophy. In: *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007;7(3):208-18.
85. KARALAKI M., FILI S., PHILIPPOU A., KOUTSILIERIS M. Muscle regeneration: cellular and molecular events. In: *In Vivo.* 2009;23(5):779-96.
86. PALLAFACCHINA G., BLAAUW B., SCHIAFFINO S. Role of satellite cells in muscle growth and maintenance of muscle mass. In: *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23 Suppl 1:S12-8.
87. BRZOSKA E., CIEMERYCH M.A., PRZEWOZNIAK M., ZIMOWSKA M. Regulation of muscle stem cells activation: the role of growth factors and extracellular matrix. In: *Vitam Horm.* 2011;87:239-76.
88. GUNDERSEN K. Excitation-transcription coupling in skeletal muscle: the molecular pathways of exercise. In: *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2011;86(3):564-600.
89. ADAMS G.R., BAMMAN M.M. Characterization and regulation of mechanical loading-induced compensatory muscle hypertrophy. In: *Comprehensive Physiology.* 2012;2(4):2829-70.
90. ELLIOTT B., RENSHAW D., GETTING S., MACKENZIE R. The central role of myostatin in skeletal muscle and whole body homeostasis. In: *Acta Physiol (Oxf).* 2012;205(3):324-40.
91. PROSKE U., MORGAN D.L. Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. In: *J Physiol.* 2001;537(Pt 2):333-45.
92. COSTILL D.L., PASCOE D.D., FINK W.J., ROBERGS R.A., BARR S.I., PEARSON D. Impaired muscle glycogen resynthesis after eccentric exercise. In: *J Appl Physiol.* 1990;69(1):46-50.
93. SCHOENFELD B.J. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for exercise-induced muscle damage: implications for skeletal muscle development. In: *Sports Med.* 2012;42(12):1017-28.
94. MACKEY A.L. Does an NSAID a day keep satellite cells at bay? In: *J Appl Physiol* (1985). 2013;115(6):900-8.
95. PYNE D.B. Exercise-induced muscle damage and inflammation: a review. In: *Aust J Sci Med Sport.* 1994;26(3-4):49-58.
96. Van der MEER S.F., JASPERS R.T., DEGENS H. Is the myonuclear domain size fixed? In: *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2011;11(4):286-97.
97. ALLEN D.L., ROY R.R., EDGERTON V.R. Myonuclear domains in muscle adaptation and disease. In: *Muscle Nerve.* 1999;22(10):1350-60.
98. BROOKS G.A., FAHEY T.D., BALDWIN K.M. *Exercise physiology: human bioenergetics and its applications.* 4th ed. Boston: McGraw-Hill; 2005. XXI, 876, 7, 22 p.
99. KOOLHAAS J.M., BARTOLOMUCCI A., BUWALDA B., de BOER S.F., FLUGGE G., KORTE

S.M., *et al.* Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. In: *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(5):1291-301.

3

Sistema endócrino e exercício

3 Sistema endócrino e o exercício

O exercício físico representa um grave desafio a homeostasia do organismo. Por exemplo, a contração de grandes grupamentos musculares exige o aumento da oferta de nutrientes capazes de alimentar o processo mitocondrial de síntese de ATP durante o exercício prolongado.

Assim, arteríolas modificam seu calibre para alterar o fluxo sanguíneo em direção a fibras musculares ativas reduzindo-o em tecidos menos ativos e as reservas de gordura armazenadas no tecido adiposo são degradadas e tentam alcançar a circulação sistêmica. Além disso, o fluxo sanguíneo se acelera, a temperatura corporal aumenta, o fígado produz glicose, os rins retêm água e minerais, o sistema imune modifica seu funcionamento, a concentração de minerais e eletrólitos no sangue se altera e, dependendo da intensidade, os músculos ativos consomem a gordura e o glicogênio armazenados.

Após o exercício, durante o período de alimentação e repouso, as reservas de gordura e glicogênio são reabastecidas, a temperatura e a velocidade e distribuição do fluxo retornam ao normal e os processos anabólicos de reconstrução tecidual predominam para possibilitar adaptações positivas que elevem a capacidade de trabalho do organismo. Falhas no equilíbrio entre exercício, repouso e alimentação quase sempre proporcionam adaptações negativas associadas a síndrome de overtraining, fenômeno que deve ser evitado já que reduz o rendimento e prejudica a saúde.

Todas as alterações acima mencionadas, são orquestradas pela integração do sistema neuroendócrino através de sinalizações químicas provenientes de vários tecidos incluindo as tradicionais glândulas endócrinas e conforme evidências mais recentes, também do intestino, tecido adiposo e do próprio músculo esquelético.



OBJETIVOS

Neste capítulo, o aluno deverá ser capaz de compreender:

- As alterações agudas e crônicas do sistema endócrino frente ao exercício físico;
- O efeito endócrino sobre as sinalizações metabólicas durante o exercício e na recuperação do mesmo na presença e na ausência de alimentos;

- As interações neuroendócrinas que possibilitam a manutenção da homeostasia durante o exercício.

Hormônios são moléculas secretadas por glândulas endócrinas e também por vários outros tecidos do corpo com capacidade de serem transportados no sangue a fim de interagir com seus respectivos receptores celulares. Nesse caso, a célula somente está sujeita a ação de um hormônio, caso ela possua receptores para esse mesmo hormônio (1, 2).

O exercício físico é capaz de ativar agudamente o sistema endócrino humano, sendo a resposta neuroendócrina diretamente proporcional à exposição do volume de exercício. Nesse contexto, exercício de intensidade baixa/moderada promove, em adultos, alterações endócrinas transitórias que podem ter duração variável entre minutos ou poucas horas durante a recuperação. A resposta ao estresse do exercício entretanto, pode ser exacerbada quando o mesmo é realizado em situações competitivas que envolvem ansiedade e alterações emocionais (2).

As adaptações crônicas do sistema neuroendócrino ao treinamento físico quase sempre resultam na redução da resposta endócrina ao exercício submáximo e, em alguns casos, redução da secreção dos níveis basais de alguns hormônios. Entretanto, o treinamento excessivo pode sobrecarregar o eixo neuroendócrino e contribuir para a ocorrência de respostas inapropriadas resultando no aumento da probabilidade de desenvolvimento da síndrome do overtraining (2).

No sentido de manter a homeostase durante o exercício prolongado, a manutenção da glicemia é uma prioridade absoluta já que, para indivíduos que consomem uma dieta mista, o cérebro é altamente dependente dessa molécula para gerar energia. As fibras musculares, quando em contração, são capazes de captar e metabolizar moléculas de glicose provenientes do sangue, fenômeno que impõe severa competição com as células nervosas, que em condições normais, diferentemente do musculoesquelético, só podem obter energia através do metabolismo dessa molécula (1).

O glucagon é um hormônio peptídico secretado pelas células alfa das ilho-

tas de Langerhans do pâncreas que monitora constantemente a concentração de glicose no sangue (glicemia). Pequenas reduções, nos níveis glicêmicos, representam forte estímulo para secreção de glucagon. A atividade do sistema nervoso simpático e a presença de catecolaminas circulantes, também estimulam a secreção de glucagon que tem como principais objetivos, aumentar a glicogenólise e a gliconeogênese hepática e colaborar para a degradação de gorduras no tecido adiposo (3).

De fato, o glucagon é capaz de estimular a degradação do glicogênio hepático, mas não exerce qualquer efeito sobre o musculoesquelético já que esse tecido não possui receptores para esse hormônio. O glucagon também estimula as vias gliconeogênicas que ocorrem no fígado e nos rins e são capazes de utilizar aminoácidos, lactato e glicerol, eventualmente presentes no sangue como substratos para síntese de glicose (3).

O objetivo da secreção do glucagon é repor glicose no sangue a fim de reestabelecer imediatamente a glicemia, porém, como a glicose produzida, uma vez na circulação sanguínea, não pode ser “endereçada” para as células nervosas, o mesmo glucagon também interage com seus receptores presentes nos adipócitos a fim de estimular a lipólise. Com a degradação de gordura, aumenta no sangue a concentração de glicerol, substrato para os órgãos gliconeogênicos, e ácidos graxos que poderão atender a demanda de energia de outros tecidos como o musculoesquelético (4).

Interessantemente, o exercício extenuante, ao promover profunda redução no glicogênio hepático é capaz, provavelmente através da sinalização da interleucina-6, secretada pelos músculos em contração, de aumentar a expressão de enzimas responsáveis pela gliconeogênese hepática como fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK), glicose-6-fosfatase (G6Pase) e também sobre o fator de transcrição PGC-1 α responsável pela biogênese mitocondrial (5, 6).

Diante do exposto, podemos concluir que o glucagon procura reestabelecer os níveis glicêmicos normais quando existe uma tendência dos mesmos diminuírem a fim de reservar a molécula de glicose para o consumo das células nervosas. Como a atividade simpática aumenta de forma proporcional à intensidade do exercício, o pâncreas recebe orientação para produzir glicose seja a partir

da degradação do glicogênio armazenado no fígado (glicogenólise), seja através da gliconeogênese (6, 7).

Esse fenômeno é coerente com o efeito que a atividade simpática possui suprimindo a secreção de insulina que ocorre através das células beta, das mesmas ilhotas de Langerhans, do pâncreas. A insulina, também é um hormônio peptídico capaz de interagir com seus receptores celulares a fim de ativar o deslocamento de transportadores de glicose (GLUT) para membrana, e permitir a entrada da molécula de glicose na célula bem como sua presença durante o exercício, exerceria um efeito aditivo sobre a ação muscular que também ativa a membranalização dos GLUT.

Assim, durante o exercício, existe integração neuroendócrina para que a homeostasia seja mantida mesmo em condições desafiadoras como é o caso do exercício físico (3). Além de aumentar a captação muscular de glicose, a insulina é um hormônio envolvido na ativação da enzima glicogênio sintetase, envolvida na síntese de glicogênio e cuja atividade também é positivamente regulada quando as reservas desse substrato energético encontram-se diminuídas.

Foi recentemente hipotetizado que o sucesso de ciclistas profissionais estaria associado à elevada gliconeogênese que auxiliaria a transformação do lactato produzido no músculo em glicose. Dessa forma, com elevado limiar do lactato, esses atletas conseguiriam realizar exercício muito intenso e aproveitar o lactato proveniente dos músculos ativos para manter adequadamente o controle glicêmico. No caso específico do ciclista Lance Armstrong, a despeito das drogas utilizadas para melhoria do rendimento, é possível que o fato das células tumorais terem produzido grandes quantidades de lactato durante o período da vida em que foi diagnosticado com câncer testicular, possa ter provocado alteração do fenótipo hepático associado ao aumento da capacidade gliconeogênica (8).

Após o exercício intenso e suficientemente prolongado para esgotar as reservas de glicogênio de grandes grupamentos musculares, é razoável que exista orientação de consumo de carboidratos de alto índice glicêmico, a fim de estimular a secreção de insulina e promover a captação intramuscular de glicose que pode ser utilizada para gerar energia ou contribuir para ressíntese de glico-

gênio (9). Se realizado em um período de tempo até 2 horas após o término do exercício, esse procedimento é extremamente eficaz para repor as reservas de glicogênio intramusculares, pois os GLUTs presentes no sarcolema, em virtude do processo contrátil, demoram algum tempo para retornarem ao interior da célula (9, 10).

A insulina também é capaz de ativar a via de moléculas sinalizadoras conhecida como PI3K-Akt que ativa o fator de transcrição mTOR diretamente envolvido na ativação do processo de síntese proteica (11). Em face ao exposto, alguns estudos têm indicado que o consumo após o exercício de pequenas refeições contendo não apenas carboidratos, mas também proteínas que possam disponibilizar aminoácidos para o processo de síntese de proteínas, facilitaria a recuperação e a adaptação muscular (12, 13).

Enquanto a ação da insulina ocorre através da autofosforilação de seu receptor de insulina que resulta na ativação da via PI3K-Akt, o glucagon exerce seu efeito intracelular através da ativação da enzima adenil ciclase capaz de degradar uma molécula de ATP para formar o sinalizador AMP cíclico (AMPC). A elevação dos níveis de AMPC intracelular promove a ativação de várias proteínas quinases que têm possibilidade de fosforilar e influenciar a atividade de outras enzimas (14).

Como era esperado, o aumento dos níveis de AMPC no fígado, estimula a degradação de suas reservas de glicogênio e a ativação da via PI3-Akt, estimula a síntese de glicogênio. A ativação da via PI3-Akt também ativa a enzima acetil-coa carboxilase responsável pela síntese de malonil-coa a partir de moléculas de acetil-coa formadas em decorrência da desidrogenação mitocondrial do piruvato (15). O malonil-Coa é o principal precursor da molécula de ácido graxo que ao se combinar com o glicerol, podendo ser produzido a partir de intermediários da glicólise, possibilita a síntese de gordura, um processo frequentemente ativado pela insulina no tecido adiposo, mas que também poderá ocorrer no musculoesquelético quando há desequilíbrio entre calorias provenientes de carboidratos e nível de atividade física (15).

A análise do comportamento cinético da insulina, durante o exercício de intensidade progressiva, é coerente com a nossa discussão. Dentre todos os

hormônios secretados no sangue, a insulina é o único cuja secreção é inversamente proporcional à intensidade do exercício, e tal condição deve ser vista pelo aluno como um exemplo da alta capacidade que o musculoesquelético, responsável por cerca de 40% da massa corporal total do corpo humano, tem de utilizar a glicose disponível no sangue que, apesar do adjetivo, deve, na realidade, atender a constante e incessante demanda das células nervosas.

A capacidade dos órgãos gliconeogênicos de produzir glicose rapidamente, a fim de manter a glicemia constante, apesar do elevado consumo que o músculo pode impor, durante o exercício de intensidade moderada, é um fator determinante para manutenção da intensidade do exercício prolongado ou manifestação de fadiga por hipoglicemia (16).

Pequenas reduções na glicemia podem ser rapidamente sentidas pelo hipotálamo, uma região do cérebro responsável pelo controle da temperatura corporal, da fome e da saciedade e também, capaz de controlar por intermédio de moléculas químicas a função da glândula hipófise (16). Essa glândula encontra-se dividida em uma porção anterior e outra posterior. A porção anterior também conhecida como pituitária, secreta o hormônio do crescimento (GH) e o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) direta e indiretamente envolvidos no metabolismo da glicose (17).

O GH é também um hormônio peptídico cuja secreção é estimulada pela grelina, uma molécula secretada pelo estômago sempre que ele fica vazio por algumas horas e, portanto, envolvida na sinalização da fome. A grelina funciona como um hormônio e influencia o centro da fome no hipotálamo estimulando também a secreção de GH. Os principais efeitos do GH são, estimular a proliferação de células de cartilagem, aumentar a captação celular de aminoácidos ao mesmo tempo em que reduz a de glicose e estimular a lipólise (16, 18, 19).

Seus efeitos lipolíticos e de aumento do transporte intracelular de aminoácidos já incentivaram sua utilização com a finalidade de aumentar a força e a hipertrofia muscular, reduzir o percentual de gordura corporal e melhorar o rendimento. Entretanto, estamos diante de um hormônio que é secretado fisiologicamente em condições de estresse e a avaliação do seu efeito no organismo humano deve ser feita cuidadosamente.

O GH estimula a lipólise pelo mesmo motivo que o faz o glucagon, aumentar a disponibilidade de ácidos graxos para os tecidos do corpo incluindo os músculos ativos. Nesse sentido, encontra-se bem evidenciado que o exercício é capaz de exercer, de forma proporcional a intensidade, forte estímulo para secreção pituitária de GH (19).

Devemos estar atentos ao efeito supressor da captação muscular de glicose imposto pelo GH que contribui para preservar a glicemia ao mesmo tempo em que orienta o consumo de ácidos graxos por esse tecido. Inúmeras evidências sugerem que a redução da glicemia, aumento do lactato sanguíneo ou redução do seu pH e aumento da temperatura corporal, representam estímulos importantes para secreção de GH durante o exercício. Assim, o exercício intervalado de alta intensidade tem sido considerado melhor estímulo para secreção de GH do que aquele de natureza contínua, prolongado e de intensidade submáxima (19, 20).

Adicionalmente, o GH aumenta o transporte celular de aminoácidos. Esse efeito, sob a ótica do metabolismo hepático, colabora para o fornecimento de substratos gliconeogênicos sendo coerente com o objetivo de manutenção da glicemia. Por outro lado, o aumento do transporte de aminoácidos para o musculoesquelético representa mais uma possibilidade de síntese de energia durante o exercício (21).

O musculoesquelético, durante o exercício prolongado com várias horas de duração e intensidade próxima ao limiar do lactato, é capaz de promover reações de transaminação e desaminação, e resultar na síntese de energia ou de intermediários gliconeogênicos. Em outras palavras, aminoácidos como glutamato, valina, leucina e isoleucina podem perder seus grupamentos amina e serem oxidados para gerar energia na fibra muscular.

Cumprе salientar que grande parte dos efeitos do GH, sobre o musculoesquelético, é mediada por sua influência sobre o fígado para secreção de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), que tem a capacidade de ativar células-satélite e contribuir para regeneração e adaptação do tecido muscular após o exercício (19, 22).

Conforme sugerido no capítulo anterior, esse processo representa apenas cerca de 10% do total de energia produzida durante o exercício prolongado, e não deve ser considerado como alternativa apropriada para geração de energia uma vez que não existem reservas de aminoácidos no organismo, e sua utilização implica na degradação de proteínas com algum papel estrutural ou funcional que pode fazer falta à célula.

O hormônio ACTH secretado pela pituitária pode influenciar indiretamente o metabolismo de glicose. Esse hormônio peptídico circula no sangue para exercer efeito predominantemente sobre a glândula suprarrenal localizada no topo dos rins. Na região cortical dessa glândula, quando seus receptores de membrana são influenciados pelo ACTH, ocorre aumento intracelular de AMPc e consequente produção de 2 glicocorticoides conhecidos como cortisol e corticoesterona cuja atividade depende da conversão a cortisol (16).

O cortisol é um hormônio esteroide derivado do metabolismo do colesterol e responsável pela coativação da lipólise e pelo processo de degradação de proteínas intracelulares, e como qualquer esteroide é capaz de atravessar as membranas celulares para se ligar em seu receptor presente no núcleo ou citoplasma (16). Além disso, o cortisol colabora para elevar os níveis plasmáticos de glicose, antagonizando a ação da insulina por oposição a via PI3K-Akt.

O cortisol representa o sinal necessário para aumentar a disponibilidade de aminoácidos no sangue que serão necessários à gliconeogênese hepática e renal durante o exercício. Entretanto, ao exercer essa importante e fundamental função que nos permite sobreviver horas, e mesmo dias, em jejum, ele sacrifica sarcômeros e outras estruturas proteicas intramusculares (23).

O cortisol diminui a resistência pré-glomerular e aumenta a do fluxo sanguíneo e a taxa de filtração nos glomérulos renais sendo necessário para a formação de amônia a partir do glutamato nas situações de acidose. Por mimetizar fracamente a ação de mineralocorticoides, aumenta a reabsorção de sódio e água nos túbulos renais (16).

O ACTH, além de influenciar a secreção de cortisol, também estimula a se-

creção do mais importante mineralocorticoide no organismo conhecido como aldosterona. A aldosterona é um hormônio esteroide capaz de influenciar a re-ceptação de íons sódio nos túbulos renais e com isso participar diretamente do equilíbrio eletrolítico e conservação de minerais no corpo durante o exercício (24).

A ação de reabsorção de íons sódio desempenhada pela aldosterona ocorre paralelamente à espoliação de íons potássio que tendem a aumentar a concentração plasmática durante o exercício intracelular. Esse efeito, que ocorre pela incapacidade da bomba sódio-potássio em recolocar, no interior da fibra, todo o potássio egresso durante o processo de repolarização da membrana, é fundamental para impedir perturbações no potencial de ação de outras células excitáveis como, por exemplo, o coração (25, 26). O exercício intenso, por elevar excessivamente os níveis de íons potássio no sangue, representa risco potencial para alteração do ritmo cardíaco e eventual fibrilação entre pacientes com falência renal (25, 26).

Assim, em indivíduos saudáveis, eventuais aumentos na concentração de íons potássio no sangue representam estímulo direto sobre o córtex suprarrenal para secreção de aldosterona durante o exercício, efeito igualmente compartilhado pela elevação na secreção de renina. O sistema nervoso simpático aumenta a secreção renal de renina de forma proporcional ao aumento da intensidade de exercício, contribuindo para o aumento dos níveis plasmáticos dos peptídeos angiotensina I e angiotensina II (ANG II) esse último, importante estimulante da secreção cortical suprarrenal de aldosterona (16).

A ANG II exerce expressiva ação vasoconstritora que pode colaborar, juntamente com o efeito poupador de fluidos e de íons sódio da aldosterona, para manutenção da pressão sanguínea durante o exercício prolongado. Interessantemente, elevações da lactacidemia podem colaborar para inibição de enzimas que degradam as angiotensinas (angiotensinases) e manter elevados os níveis plasmáticos de ANG II durante o exercício intenso. A ANG II já foi envolvida no aumento do set-point do barorreflexo arterial necessário para que a pressão sanguínea e o débito cardíaco se elevem concomitantemente durante o exercício de intensidade progressiva (24).

Enquanto o córtex suprarrenal produz glicocorticoides e mineralocorticoides, sua medula é responsável pela secreção de noradrenalina e adrenalina. Sob influências do sistema nervoso simpático a secreção de noradrenalina aumenta de forma proporcional ao aumento da intensidade de exercício, porém secreção de adrenalina só se torna significativa no exercício intenso em índices superiores a 75% do VO_2 máximo (24).

Noradrenalina e adrenalina são coletivamente chamadas de catecolaminas e desempenham, em conjunto com a divisão simpática do sistema nervoso autônomo, papéis cardinais na preparação do corpo para resposta de fuga ou de luta (27). Em outras palavras, é indispensável para que o organismo possa vencer o desafio estressor imposto pelo exercício físico (27).

No musculoesquelético, as catecolaminas estimulam em conjunto com o aumento da concentração de íons cálcio, a degradação de glicogênio e ativam a glicólise aumentando a formação de lactato em fibras do tipo II e portanto, a oferta de substratos para o ciclo de cori. No fígado, elas aumentam a glicogenólise e exercem leve influência sobre a gliconeogênese (27).

Recentemente foi sugerido que outro hormônio secretado pelas células beta pancreáticas e conhecido como amilina também colaboram, em conjunto com as catecolaminas, para estimular a glicogenólise hepática. Além disso, as catecolaminas também antagonizam a secreção pancreática de insulina e estimulam a secreção de glucagon (24).

Apesar dos evidentes benefícios da elevação dos níveis séricos de catecolaminas para a resposta de fuga ou luta do organismo, o aumento crônico desses hormônios pode contribuir para condições fisiopatológicas como hipertrofia e falência cardíaca, hipertensão e desordens de estresse pós-traumático onde as catecolaminas se mostram capazes de alterar a memória através de interferências negativas sobre as aferências sensoriais (27).

As catecolaminas também desempenham papel fundamental na ativação da lipólise sendo os principais hormônios responsáveis pela ativação da enzima lipase (28). Em conjunto com os estímulos do sistema simpático, que também chegam ao tecido adiposo branco subcutâneo, a lipase é ativada pelas cateco-

lamínas em conjunto com muitos dos hormônios anteriormente mencionados incluindo GH, cortisol e glucagon (27).

O treinamento aeróbico tem sido associado a diminuição da secreção de glucagon e catecolaminas quando comparamos duas sessões com a mesma intensidade submáxima de exercício temporalmente distantes uma da outra. É possível que esse efeito seja provocado pelo aumento da capacidade muscular em oxidar gorduras que, como vimos por intermédio do ciclo de Randle, é reflexo do aumento da capacidade de produção mitocondrial de ATP.

Por estimularem a liberação de íons cálcio, no interior da fibra muscular, as catecolaminas também podem estar associadas ao aumento da força de contração no músculo cardíaco e desempenham importante efeito cronotrópico e inotrópico positivo nesse órgão (28). Da mesma forma, exercem ação vasoconstritora ao interagir com receptores alfa-adrenérgicos nas artérias e arteríolas do sistema circulatório, fenômeno que colabora para o desvio de sangue para os músculos ativos e manutenção da pressão arterial, principalmente, durante exercício intenso quando a adrenalina exerce, igualmente, ação vasodilatadora antagônica ao interagir com receptores beta adrenérgicos localizados no musculoesquelético e cardíaco (27, 28).

A pituitária também é responsável pela secreção de hormônio estimulante da tireoide (TSH), que controla indiretamente o metabolismo celular por meio dos níveis plasmáticos de T3 e T4 em clássico modelo de feedback negativo, e cuja secreção aumenta com a elevação da intensidade do exercício. Quando os níveis de T3 e T4 diminuem, o hipotálamo percebe a alteração e influencia a hipófise anterior a secretar TSH que exercerá trofismo positivo sobre a glândula da tireoide. O inverso ocorre quando os níveis de T3 e T4 aumentam (29).

A tireoide, glândula localizada na parte anterior do pescoço logo abaixo do pomo de Adão, secreta peptídeos ligados ao iodo conhecidos como tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). Enquanto T4 é secretado em maior quantidade, apenas o T3 apresenta atividade metabólica significativa. A conversão de T4 em T3 é aumentada pelo exercício físico e ocorre nos tecidos de acordo com a necessidade, e ambos os hormônios são consumidos pelos tecidos que influenciam. O T3 aumenta a síntese proteica influenciando predominantemente a fabricação

de enzimas que podem acelerar o metabolismo e exerce sua ação intracelular através da formação de AMPc.

Quando a temperatura corporal tende a diminuir, uma estratégia do hipotálamo é influenciar a secreção pituitária de TSH a fim de aumentar a concentração de hormônios da tireoide e acelerar o metabolismo e a produção de calor a longo prazo. Como o efeito desses hormônios ocorre sobre a síntese de enzimas, pode existir uma latência de cerca de 6 a 12 horas para seus efeitos começarem a ser observados, porém uma vez iniciados são bastante duradouros.

O T3 também está envolvido no aumento do número e tamanho de mitocôndrias na maioria das células, da atividade contrátil do coração, bem como colabora permissivamente para ativação da glicogenólise, gliconeogênese e lipólise (30). Os aumentos de TSH durante o exercício provavelmente ocorrem para se contrapor à diminuição da concentração de T3 e T4 livres no sangue que ocorre em virtude do desligamento de sua proteína carreadora e elevação do consumo muscular desses hormônios.

Entretanto, em algumas situações de estresse crônico como ocorre em condições de overtraining, provavelmente por influência de citocinas pró-inflamatórias ocorre inibição da secreção hipofisária de TSH fenômeno que conduz à redução dos níveis de T3 e, conseqüentemente, em alterações severas do metabolismo tornando-se incapaz de atender as demandas do exercício (Síndrome do T3 baixo). Como cerca de 50% da produção diária de T4 é transformada em T3 reverso (T3r), uma forma inativa do hormônio, em condições de estresse a quantidade de T3r aumenta exercendo ação competitiva à atividade do T3. Como o T3r também exerce atividade inibitória sobre a 5`deiodinase celular é possível que, nesses casos, também haja comprometimento da transformação de T4 para T3 coletivamente indicando que, diante da escassez de energia na célula, o metabolismo vai passar a se comportar de forma mais econômica.

A exposição de crianças e adolescentes a carga excessivamente elevada de treinamento, pode resultar em retardo na maturação do esqueleto e pode prejudicar a altura final bem como o conteúdo máximo de massa óssea. Quando o desequilíbrio calórico entre dieta e treinamento é muito elevado, pode existir hipotireoidismo que compromete o crescimento normal (31).

A glândula tireoide também secreta a calcitonina, um hormônio envolvido na regulação dos níveis de cálcio no sangue. Quando tais níveis se encontram elevados, a calcitonina é secretada para aumentar a atividade dos osteoblastos, reduzir a dos osteoclastos e com isso impedir que mais cálcio seja transferido dos ossos para o sangue. Quando os níveis de cálcio estão baixos no sangue, a secreção de calcitonina é diminuída.

O controle dos níveis de cálcio no sangue depende da participação de inúmeros mecanismos endócrinos já que, além de essencial, a manutenção e a transformação da massa óssea, o cálcio encontra-se envolvido diretamente na regulação de mecanismos de sinalização intracelular e também no processo contrátil muscular.

Nesse sentido, a glândula paratireoide, situada posteriormente em relação à glândula tireoide, aumenta a produção de paratormônio (PTH) sempre que a concentração de cálcio diminui para que ele possa aumentar a absorção de cálcio no intestinal, reduzir sua excreção renal e elevar a atividade dos osteoclastos ósseos que aumentam a degradação de fosfato de cálcio elevando a disponibilidade dessas duas moléculas no sangue (32).

O aumento de PTH também estimula os rins a secretarem $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ativando seus receptores VDR, no intestino, para potencializar ainda mais a absorção de cálcio no intestino. Tal integrada colaboração de hormônios reestabelece rapidamente a concentração de cálcio, no sangue, e fecha a alça de feedback que funciona de forma reversa quando os níveis de cálcio aumentam no sangue. Dessa forma, em indivíduos saudáveis, dificilmente a concentração de cálcio varia mais do que 10%.

Os receptores VDR são conhecidos como receptores de vitamina D e já foram identificados em vários tipos de célula não envolvidos na homeostase do cálcio e do fosforo sugerindo seu envolvimento em outras funções (33). O corpo humano é capaz de sintetizar vitamina D na pele. Derme e epiderme contêm 7-deidrocolesterol que sob a ação da radiação solar UVB (280-315nm) sofre fotoisomerização para originar a vitamina D₃ também conhecida como colecalciferol. Embora a síntese na pele seja limitada por sua pigmentação, sua idade, seu ângulo e extensão de exposição ao sol, e sua poluição atmosférica, 30 minu-

tos diários de exposição ao sol parecem suficientes para a maioria das pessoas sintetizar a vitamina D3 que necessitam (34).

A vitamina D3 também pode ser obtida da dieta por meio de produtos de origem animal assim como a vitamina D2 (ergocalciferol) provenientes de esteróis vegetais como nos cogumelos. Tanto a vitamina D3 como a D2 são metabólitos inativos e precisam ser hidroxilados no fígado pela 25-hidroxilase para originar 25-hidroxivitamina D (25-OHD) que pode ser armazenada no musculoesquelético e, principalmente, no tecido adiposo e ao mesmo tempo constituir a reserva plasmática para que, de acordo com a necessidade a enzima 1α -hidroxilase renal a converte em $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que efetivamente é o metabólito interagindo com os VDR para exercer seu efeito sobre o metabolismo do cálcio (16).

Como o cálcio encontra-se envolvido no metabolismo ósseo, mas também na ativação de células do sistema imune, produção de força e hipertrofia no musculoesquelético, e ativação de mecanismos de síntese de óxido nítrico e preservação da função do endotélio vascular, a carência de vitamina D tem sido envolvida em várias das doenças. De fato, existem evidências de que níveis reduzidos de vitamina D encontram-se positivamente correlacionados com distúrbios imunológicos, câncer, diabetes, sarcopenia e doença cardiovascular (33, 34).

Da mesma forma, já foi evidenciado que carências de vitamina D em atletas, reduzem a força e prejudicam a recuperação muscular após o treinamento e pode contribuir para prejuízos no equilíbrio, fraqueza muscular e dor crônica entre idosos (35).

O exercício físico eleva agudamente a secreção de PTH provavelmente pelas influências simpático-adrenérgicas sobre a paratireoide (36). Apesar do efeito do PTH sobre o catabolismo ósseo, aumentos intermitentes de sua secreção como ocorrem durante os períodos de exercício físico podem contribuir para aumentar a massa óssea. Isso ocorre porque o PTH também estimula a produção e a diferenciação além de inibir a apoptose de pré-osteoblastos (32).

Existem evidências de que durante o exercício intenso, a acidose é capaz de estimular a secreção do PTH sugerindo que o aumento de sua concentração,

durante o exercício, seja dependente da intensidade (32). Da mesma forma, a secreção de PTH parece aumentar em resposta ao exercício de mesma intensidade após período de treinamento físico (32). Tal resposta adaptativa é incomum na maior parte dos hormônios secretados pelo organismo humano.

Depreende-se do exposto, que a maioria dos hormônios que aumenta agudamente em resposta ao exercício diminui sua secreção após período de treinamento, sugerindo que a adaptação crônica do exercício aumenta a sensibilidade tecidual desses hormônios não sendo necessárias quantidades muito elevadas para produzir o mesmo efeito. Tal fenômeno pode ser observado em repouso e também durante o exercício submáximo com a mesma intensidade absoluta, muito embora a secreção de hormônios aumente em resposta ao exercício máximo uma vez que a capacidade de trabalho também se eleva após o treinamento (24).

São bem conhecidos os efeitos do treinamento físico na diminuição da secreção de adrenalina e noradrenalina em uma mesma intensidade de exercício, um fenômeno que especificamente pode influenciar a redução na utilização de carboidratos e aumento da utilização de gorduras. Como no exercício máximo a secreção de catecolaminas de treinados é maior do que a verificada em destreinados sugere-se que o treinamento também aumente a capacidade de secreção da suprarrenal (24).

É importante ressaltar que a elevação crônica da secreção hormonal como ocorre em atletas que treinam muito intensamente sem permitir adequado período de descanso, pode contribuir para redução da sensibilidade de alguns hormônios como ocorre com as catecolaminas e contribuir para o surgimento dos primeiros sintomas de overtraining. Como as catecolaminas encontram-se envolvidas no aumento do débito cardíaco durante o exercício, é comum verificarmos limitações no consumo de oxigênio máximo no atleta com overtraining (37).

Quando associado com a redução das reservas de energia corporais, o overtraining pode ser frequentemente identificado em mulheres atletas. Nesse grupo, quase sempre coexistem distúrbios endócrinos e alimentares, redução da massa óssea e alterações da função cardiovascular que deterioram o rendimen-

to e a saúde do indivíduo (38).

A hipófise anterior também secreta os hormônios luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH) conhecidos como gonadotróficos por exercerem trofismo positivo sobre as gônadas masculinas e femininas que respectivamente secretam, testosterona e estrogênios (16).

A semelhança dos glicocorticoides (cortisol) e mineralocorticoides (aldosterona), a testosterona e os estrogênios (estradiol, estrona e estriol) são hormônios esteroides derivados do metabolismo do colesterol diferindo entre si apenas por pequenas alterações na estrutura dos anéis aromáticos e cadeias laterais. Hormônios esteroides são solúveis em lipídeos e, diferentemente do que ocorre com hormônios peptídicos, seus receptores não se encontram na membrana celular, mas sim, no citoplasma ou no interior do núcleo a fim de que possam influenciar diretamente o processo de transcrição do DNA e síntese de proteínas (16).

A testosterona é produzida nas células testiculares de Leydig sob a influência do LH e pode ser convertida no musculoesquelético, pela ação da enzima 5α reductase, em dehidrotestosterona (DHT) principal metabólito ativo que determina a ação anabólica desse hormônio. Também pode ser esterificada pela enzima aromatase abundantemente encontrada nos adipócitos, em estrogênio (16).

A testosterona exerce efeito anabólico e androgênico influenciando o desenvolvimento das características sexuais primárias e secundárias de meninos respectivamente no período intrauterino e durante a puberdade. O treinamento de força de alta intensidade tem sido associado à elevação aguda da secreção de testosterona e ao aumento da síntese proteica e hipertrofia no musculoesquelético em efeito, mediado pela ativação de células-satélite, e da via PI3K-Akt-mTOR que, conforme discutido, é responsável pela inicialização do processo de transcrição do DNA (21, 39).

Da mesma forma, o exercício prolongado aeróbico também contribui para aumento da concentração plasmática de testosterona, um efeito que pode estar associado à hemoconcentração que ocorre nesse tipo de exercício, e também

ao aumento da secreção de LH. Recentemente foi proposto que o treinamento prolongado, principalmente de natureza aeróbica capaz de reduzir os níveis de energia intramuscular e ativar a AMPK, interfere negativamente na ativação do mTOR e pode antagonizar o processo de síntese proteica nesses tecidos (40). Esse fenômeno é conhecido como treinamento concorrente e demonstra a incompatibilidade que pode existir entre o treinamento físico que visa à hipertrofia muscular e aquele que pretende melhorar o condicionamento aeróbico (41).

Em indivíduos treinados em modalidades esportivas de natureza aeróbica ou de força, os níveis basais de testosterona, em repouso, podem estar diminuídos e muitos, apesar de representar procedimento ilegal, optam pela suplementação farmacológica para reestabelecer os níveis normais ou, em alguns casos, aumentar os níveis desse hormônio no sangue.

Como a regulação da secreção endógena de testosterona é determinada pelo mecanismo de feedback negativo, aumentos nos níveis plasmáticos de testosterona inibem o eixo-hipotálamo-hipófise-pituitária e reduzem a produção testicular desse hormônio sendo coerente com alguns efeitos colaterais do uso de anabolizantes esteroides incluindo atrofia testicular, impotência e esterilidade (42).

Os ovários produzem estrogênios (principalmente estradiol), progesterona e androgênio a partir do colesterol trazido pela molécula de LDL plasmática. Tais hormônios são secretados pelos folículos ovarianos sob a influência do FSH e pelo corpo lúteo formado após a ovulação que ocorre em resposta ao aumento da secreção de LH (42).

O estrogênio estimula o desenvolvimento das mamas, deposição de gordura na região do quadril e coxas além de outras características sexuais secundárias femininas. Durante o primeiro período do ciclo menstrual conhecido como fase folicular, o LH estimula a produção de androgênios no folículo que são posteriormente convertidos em estrogênios sob a influência do FSH. Após a ovulação, tem início a fase lútea do ciclo menstrual onde estrogênio e progesterona serão produzidos pelo corpo lúteo (42).

Aumentos na intensidade do exercício podem produzir pequenas elevações na secreção de LH, FSH e estrogênios e cronicamente como veremos nos parágrafos a seguir, poderá existir diminuição. Apesar disso, existem evidências de que o estrogênio pode aumentar a utilização de lipídios e reduzir a possibilidade de uso de glicogênio durante o exercício.

Testosterona e estrogênio desempenham funções reprodutivas importantes contribuindo para síntese de espermatozoides e ovulação. Entretanto, também estão envolvidos no processo de síntese proteica e preservação da função óssea, muscular, metabólica e cardiovascular. A produção de estrogênios na mulher diminui significativamente após a menopausa, quando a ovulação diminui ou é interrompida. Isso ocorre por volta dos 55 anos e repercute negativamente na saúde da mulher contribuindo para aumento da incidência de diabetes, doenças cardiovasculares, sarcopenia e osteoporose (43).

No homem, os níveis de testosterona começam a diminuir por volta dos 45 anos, mas sofrem redução significativa após os 65 em efeito provavelmente provocado pelo envelhecimento das mitocôndrias testiculares e que contribui para aumento do risco de desenvolvimento das mesmas doenças citadas anteriormente (44). Os níveis de testosterona aumentam agudamente em resposta ao exercício físico e podem ser influenciados por sensações positivas como a vitória em competições esportivas (45), mas também podem reduzir cronicamente em resposta ao overtraining (46).

O controle do hipotálamo sobre a hipófise, entretanto, pode sofrer influências do reduzido nível de energia no organismo. Quando a lipólise excede cronicamente a síntese de gorduras no adipócito, reduz-se a secreção de leptina, um hormônio produzido pelo próprio tecido adiposo (47). De fato, quando o tecido adiposo sintetiza gordura a fim de armazenar energia para momentos de privação alimentar secreta também o hormônio leptina. A leptina tem a função de inibir a secreção do neuropeptídeo Y (NPY) no “centro da fome” hipotalâmico e com isso, reduzir a fome. De fato, o jejum reduz as reservas de gordura adipócita e diminui a concentração de leptina, aumentando os níveis de NPY e também, a fome do animal.

Existem evidências de que reduções na leptinemia e, portanto de gordura

corporal, sejam capaz de suprimir o eixo hipotálamo-hipófise-gonada e com isso, diminuir a produção de hormônios sexuais. Isto ocorre principalmente quando existe desequilíbrio calórico produzido pelo treinamento intenso e por restrições calóricas na dieta que contribuem para desenvolvimento da síndrome de overtraining, estado que revela a falência adaptativa do organismo frente aos estímulos do exercício (48).

A redução dos níveis de energia em conjunto com o estresse do treinamento, encontra-se associado à amenorreia com crônica diminuição dos níveis de estrogênio, redução da massa óssea, que aumenta o risco de osteoporose já que esse hormônio participa da ativação de osteoblastos e redução da atividade de osteoclastos, e distúrbios alimentares (49). De fato, existe elevada incidência de fraturas por estresse em corredoras amenorreicas já que nessa condição, a mulher ovula irregularmente ou não ovula e produz muito pouco estrogênio (49).

A lógica por trás desse mecanismo está no fato de que a reduzida disponibilidade de energia, no organismo da mulher, gera uma limitação biológica a reprodução que é representada pela supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonada (49). Por sua ação sobre a enzima óxido nítrico sintase vascular, a redução dos níveis de estrogênio também colabora para deteriorar a função do endotelial e pode comprometer a dilatação e a distribuição de sangue para os tecidos durante o exercício. A presença conjunta de amenorreia, osteoporose e distúrbios alimentares é coletivamente denominada, síndrome da mulher atleta e pode contribuir adicionalmente para alterações psíquicas e metabólicas mesmo em atletas jovens (49, 50).

Da mesma forma, embora indivíduos do sexo masculino pareçam mais resistentes, já foi demonstrado que o treinamento físico excessivo pode suprimir o eixo hipotálamo-hipófise-gonada, nesses indivíduos, e diminuir a produção de testosterona e espermatozoides. Foram identificados receptores testiculares de leptina sugerindo que a redução desse hormônio também compromete a secreção de testosterona.

Da mesma forma, jovens pré-púberes, submetidos a treinamento intenso, apresentam níveis plasmáticos reduzidos de leptina e elevados de grelina que podem comprometer o crescimento ósseo além de retardar a época da menar-

ca e adrenarca (48). Esses processos demonstram que o treinamento físico excessivo tem potencial para reduzir, significativamente, os níveis de energia no organismo, principalmente, em período da vida onde a oferta de energia é necessária para promover o crescimento celular (48).

Estudos recentes têm demonstrado que enzimas responsáveis pela síntese de hormônios sexuais em adultos podem ser expressas no próprio musculoesquelético sendo sensíveis ao treinamento físico (51). Esse fenômeno tem sido associado aos efeitos positivos do exercício na prevenção e na reversão parcial da sarcopenia do idoso bem como do controle glicêmico já que a testosterona também se encontra envolvida na síntese de GLUT-4 (51).

Conforme descrito, o tecido adiposo pode produzir hormônios sendo considerado um órgão endócrino (52, 53). Quando repletos de gordura, os adipócitos secretam, além da leptina que age na expectativa de reduzir a fome do animal, outro hormônio conhecido como resistina, capaz de deteriorar a função vascular provavelmente para reduzir o fluxo sanguíneo ao tecido adiposo já saturado com gordura (53).

A resistina também reduz a sensibilidade do tecido adiposo à insulina a fim de que a síntese de gordura mediada pela ação desse hormônio seja diminuída (54). Entretanto, aumentos excessivos do tecido adiposo, que podem ocorrer em resposta a hiperplasia adipócita e hiperfagia, podem aumentar demasiadamente os níveis de resistina circulante, aumentando o risco de complicações cardiometabólicas (54).

O exercício físico regular de intensidade moderada, reduz os níveis plasmáticos de leptina e resistina e pode contribuir para melhoria da saúde cardiovascular e da função metabólica em indivíduos com sobrepeso e obesidade (54). A diminuição da gordura corporal também aumenta a produção de adiponectina, outro hormônio secretado pelo adipócito e que se encontra envolvida na melhoria da função vascular e da sensibilidade à insulina (55).

Foi recentemente proposto que também o tecido musculoesquelético pode funcionar como órgão endócrino sendo a contração muscular o principal estímulo para síntese e secreção dessas moléculas (56-58). O músculo produz pro-

teínas de baixo peso molecular conhecidas como citocinas que podem influenciar o funcionamento de outros órgãos durante o exercício e ainda promover adaptações nesses tecidos que não participam diretamente do exercício (56).

O músculo é capaz de expressar proteínas da família dos fatores de crescimento TGF β (*Transforming Growth Factor*) entre elas a miostatina, responsável por exercer influências antagônicas à ativação de células-satélite, limitando a regeneração e a hipertrofia muscular (59). Outra proteína conhecida como activina e pertencente a mesma família da miostatina é igualmente produzida no musculoesquelético e exerce efeito semelhante de regulação do processo de hipertrofia e regeneração celular (57, 59).

Já se comprovou que, durante o treinamento contrarresistência, o musculoesquelético é capaz de secretar folistatina, uma proteína com potencial de reduzir a atividade da miostatina e activina e com isso, colaborar para os aumentos de massa muscular em resposta ao treinamento físico (59). Da mesma forma, músculos ativos foram envolvidos na produção da proteína irisina capaz de transformar adipócitos brancos em adipócitos marrons que têm função termogênica (59). A molécula de irisina também pode estar associada à síntese do fator de crescimento de neurônios no cérebro conhecido como BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) capaz de promover neurogênese em algumas áreas do cérebro e em especial no hipocampo (60).

São muitas as evidências de neurogênese no hipocampo induzida pelo exercício e dos efeitos fisiológicos proporcionados por tal adaptação que melhora a memória e a capacidade de aprendizado entre vários animais (60). Adicionalmente, a irisina já foi envolvida na inibição das proteínas activina e miostatina (61).

A secreção de irisina pelo musculoesquelético encontra-se diretamente associada à redução dos níveis de energia, nesse tecido, podendo ser aumentada pela restrição calórica ou pela realização de atividades físicas, e está estreitamente associada aos aumentos dos níveis intracelulares de AMPK e PGC-1 α envolvidos também na biogênese mitocondrial (61, 62).

O musculoesquelético também pode produzir BDNF e a molécula parece

envolvida na regeneração tecidual já que uma vez produzida periféricamente não é capaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica (63). Além disso, o processo contrátil, principalmente diante de esgotamento das reservas de glicogênio, é importante fonte de produção da citocina de ação anti-inflamatória, interleucina 6 (IL-6) (64-66). Essa proteína é secretada agudamente durante o exercício e influencia na lipólise e na produção hepática de glicose, auxiliando a minimizar o impacto metabólico induzido em atividades físicas prolongadas (55, 65).

Além de desempenhar importante ação anti-inflamatória, a IL-6 é capaz de se propagar endocrinamente e contribuir para ativar a AMPK em outros tecidos podendo estar envolvida na biogênese mitocondrial e no aumento da sensibilidade à ação da insulina que ocorre em resposta ao treinamento em locais afastados do músculo (64). Alguns estudos consideram a IL-6 um sensor dos níveis de energia e uma das mais importantes “mioquinas”, denominação dada às citocinas produzidas pelo musculoesquelético (67, 68).

Adicionalmente, o músculo também é capaz de secretar, principalmente em resposta ao treinamento de força, outra citocina conhecida como IL-15, e que parece envolvida na lipólise do tecido adiposo visceral (69). Também já foram relatados aumentos na concentração sérica de IL-8 em resposta à contração muscular, e que pode ser um dos fatores responsáveis pela angiogênese tecidual (aumento do número de capilares e pequenas arteríolas) verificada no musculoesquelético e também em outros órgãos em resposta ao treinamento (55, 69).

Diante do exposto, fica claro que o musculoesquelético é um órgão com importante atividade secretora capaz de exercer efeitos endócrinos, parácrinos e autócrinos e com isso, se comunicar com outras células e órgãos muitas vezes distantes anatomicamente (57, 70, 71). O musculoesquelético possui uma grande colaboração na massa corporal total humana, e foi desenvolvido do ponto de vista evolutivo, para permitir a manutenção da postura, da respiração e, principalmente, possibilitar o deslocamento do corpo em fuga do predador ou na busca quase sempre dramática pelo alimento.

A maior parte das “mioquinas” só são secretadas pelo músculo quando ele se encontra contraindo em processo amplamente regulado pelo nível de ener-

gia no interior da fibra muscular (70, 71). A ausência de contrações características do estilo de vida sedentário bem como o excesso de energia que se acumula nos tecidos, altera o metabolismo endócrino normal do organismo humano predispondo-o a doenças crônico-degenerativas que assolam atualmente a humanidade (72).



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KRAEMER W.J., ROGOL A.D. *The endocrine system in sports and exercise*. Malden, Mass.: Blackwell Pub.; 2005. XIV, 630 p.
2. HACKNEY A.C. Stress and the neuroendocrine system: the role of exercise as a stressor and modifier of stress. In: *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2006;1(6):783-92.
3. KJAER M. Hepatic glucose production during exercise. In: *Adv Exp Med Biol*. 1998;441:117-27.
4. WAHREN J., EKBERG K. Splanchnic regulation of glucose production. In: *Annu Rev Nutr*. 2007;27:329-45.
5. BANZET S., KOULMANN N., SIMLER N., SANCHEZ H., CHAPOT R., SERRURIER B., *et al*. Control of gluconeogenic genes during intense/prolonged exercise: hormone-independent effect of muscle-derived IL-6 on hepatic tissue and PEPCK mRNA. In: *J Appl Physiol* (1985). 2009;107(6):1830-9.
6. DONOVAN C.M., SUMIDA K.D. Training enhanced hepatic gluconeogenesis: the importance for glucose homeostasis during exercise. In: *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29(5):628-34.
7. SHEPHARD R.J., JOHNSON N. Effects of physical activity upon the liver. In: *Eur J Appl Physiol*. 2015;115(1):1-46.
8. BONGAERTS G.P., WAGENER D.J. Increased hepatic gluconeogenesis: the secret of Lance Armstrong's success. In: *Med Hypotheses*. 2007;68(1):9-11.
9. JENSEN T.E., RICHTER E.A. *Regulation of glucose and glycogen metabolism during and after exercise*. *J Physiol*. 2012;590(Pt 5):1069-76.
10. WOJTASZEWSKI J.F., NIELSEN J.N., RICHTER E.A. Invited review: effect of acute exercise on insulin signaling and action in humans. In: *J Appl Physiol* (1985). 2002;93(1):384-92.
11. WANG X., PROUD C.G. The mTOR pathway in the control of protein synthesis. In: *Physiology* (Bethesda). 2006;21:362-9.
12. TREMBLAY F., JACQUES H., MARETTE A. Modulation of insulin action by dietary proteins and amino acids: role of the mammalian target of rapamycin nutrient sensing pathway. In: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005;8(4):457-62.
13. WILLOUGHBY D.S., STOUT J.R., WILBORN C.D. Effects of resistance training and protein plus amino acid supplementation on muscle anabolism, mass, and strength. In: *Amino Acids*.

2007;32(4):467-77.

14. WHITEMAN E.L., CHO H., BIRNBAUM M.J. *Role of Akt/protein kinase B in metabolism*. Trends Endocrinol Metab. 2002;13(10):444-51.
15. SAGGERSON D. Malonyl-CoA, a key signaling molecule in mammalian cells. In: *Annu Rev Nutr*. 2008;28:253-72.
16. NORMAN A.W., LITWACK G. *Hormones*. Orlando: Academic Press; 1987. XV, 806 p.
17. DUCLOS M., GUINOT M., Le BOUC Y. Cortisol and GH: odd and controversial ideas. In: *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32(5):895-903.
18. MASTORAKOS G., PAVLATOU M., DIAMANTI-KANDARAKIS E., CHROUSOS G.P. *Exercise and the stress system*. Hormones (Athens). 2005;4(2):73-89.
19. FRYSTYK J. Exercise and the growth hormone-insulin-like growth factor axis. In: *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(1):58-66.
20. WIDDOWSON W.M., HEALY M.L., SONKSEN P.H., GIBNEY J. The physiology of growth hormone and sport. In: *Growth Horm IGF Res*. 2009;19(4):308-19.
21. WEST D.W., PHILLIPS S. M. Anabolic processes in human skeletal muscle: restoring the identities of growth hormone and testosterone. In: *Phys Sportsmed*. 2010;38(3):97-104.
22. KRAEMER W.J., RATAMESS N.A. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. In: *Sports Med*. 2005;35(4):339-61.
23. GLASS D.J. Signaling pathways perturbing muscle mass. In: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(3):225-9.
24. BROOKS G.A., FAHEY T.D., BALDWIN K.M. *Exercise physiology: human bioenergetics and its applications*. 4th ed. Boston: McGraw-Hill; 2005. XXI, 876, 7, 22 p.
25. CLAUSEN T. Hormonal and pharmacological modification of plasma potassium homeostasis. In: *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24(5):595-605.
26. LINDINGER M.I. Potassium regulation during exercise and recovery in humans: implications for skeletal and cardiac muscle. In: *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1995;27(4):1011-22.
27. TANK A.W., LEE WONG D. Peripheral and central effects of circulating catecholamines. In: *Comprehensive Physiology*. 2015;5(1):1-15.
28. BALL D. Metabolic and endocrine response to exercise: sympathoadrenal integration with skeletal muscle. In: *J Endocrinol*. 2015;224(2):R79-95.
29. JOSEPH-BRAVO P., JAIMES-HOY L., URIBE R.M., CHARLI J.L. 60 years of Neuroendocrinology: TRH, the first hypophysiotropic releasing hormone isolated: control of the pituitary-thyroid axis. In: *J Endocrinol*. 2015;226(2):T85-T100.
30. WEITZEL J.M., IWEN K.A., SEITZ H.J. Regulation of mitochondrial biogenesis by thyroid hormone. In: *Exp Physiol*. 2003;88(1):121-8.
31. KANAKA-GANTENBEIN C. The impact of exercise on thyroid hormone metabolism in children and

adolescents. In: *Horm Metab Res*. 2005;37(9):563-5.

32. BOUASSIDA A., LATIRI I., BOUASSIDA S., ZALLEG D., ZAOUALI M., FEKI Y., et al. Parathyroid hormone and physical exercise: a brief review. In: *Journal of sports science & medicine*. 2006;5(3):367-74.

33. BATAULT S., WHITING S.J., PELTIER S.L., SADRIN S., GERBER G., MAIXENT J.M. Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims. In: *Eur J Nutr*. 2013;52(2):429-41.

34. HALFON M., PHAN O., TETA D. Vitamin D: a review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty. In: *Biomed Res Int*. 2015;2015:953241.

35. OGAN D., PRITCHETT K. Vitamin D and the athlete: risks, recommendations, and benefits. In: *Nutrients*. 2013;5(6):1856-68.

36. VORA N.M., KUKREJA S.C., YORK P.A., BOWSER E.N., HARGIS G.K., WILLIAMS G.A. Effect of exercise on serum calcium and parathyroid hormone. In: *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57(5):1067-9.

37. URHAUSEN A., KINDERMANN W. Diagnosis of overtraining: what tools do we have? In: *Sports Med*. 2002;32(2):95-102.

38. MATZKIN E., CURRY E.J., WHITLOCK K. Female athlete triad: past, present, and future. In: *J Am Acad Orthop Surg*. 2015;23(7):424-32.

39. VINGREN J.L., KRAEMER W.J., RATAMESS N.A., ANDERSON J.M., VOLEK J.S., MARESH C.M. Testosterone physiology in resistance exercise and training: the up-stream regulatory elements. In: *Sports Med*. 2010;40(12):1037-53.

40. NADER G.A. Concurrent strength and endurance training: from molecules to man. In: *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(11):1965-70.

41. FYFE J.J., BISHOP D.J., STEPTO N.K. Interference between concurrent resistance and endurance exercise: molecular bases and the role of individual training variables. In: *Sports Med*. 2014;44(6):743-62.

42. KENNEY W.L., WILMORE J.H., COSTILL D.L., WILMORE J.H. *Physiology of sport and exercise*. 5th ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2012. XVII, 621 p.

43. STACHOWIAK G., PERTYNSKI T., PERTYNSKA-MARCZEWSKA M. *Metabolic disorders in menopause*. Prz Menopauzalny. 2015;14(1):59-64.

44. SRINIVAS-SHANKAR U., WU F.C. *Frailty and muscle function: role for testosterone?* Frontiers of hormone research. 2009;37:133-49.

45. WOOD R.I., STANTON S.J. Testosterone and sport: current perspectives. In: *Horm Behav*. 2012;61(1):147-55.

46. HALSON S.L., JEUKENDRUP A.E. Does overtraining exist? An analysis of overreaching and overtraining research. In: *Sports Med*. 2004;34(14):967-81.

47. JURIMAE J., MAESTU J., JURIMAE T., MANGUS B., von DUVILLARD S.P. Peripheral signals of energy homeostasis as possible markers of training stress in athletes: a review. In: *Metabolism*.

2011;60(3):335-50.

48. JURIMAE J. Adipocytokine and ghrelin responses to acute exercise and sport training in children during growth and maturation. In: *Pediatr Exerc Sci*. 2014;26(4):392-403.
49. MAIMOUN L., GEORGOPOULOS N.A., SULTAN C. Endocrine disorders in adolescent and young female athletes: impact on growth, menstrual cycles, and bone mass acquisition. In: *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):4037-50.
50. ORIO F., MUSCOGIURI G., ASCIONE A., MARCIANO F., VOLPE A., La SALA G., *et al*. Effects of physical exercise on the female reproductive system. In: *Minerva Endocrinol*. 2013;38(3):305-19.
51. SATO K., IEMITSU M. Exercise and sex steroid hormones in skeletal muscle. In: *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;145:200-5.
52. ROMACHO T., Elsen M, Rohrborn D, Eckel J. *Adipose tissue and its role in organ crosstalk*. Acta Physiol (Oxf). 2014;210(4):733-53.
53. HARWOOD H.J., Jr. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. In: *Neuropharmacology*. 2012;63(1):57-75.
54. de CARVALHO M.H., COLACO A.L., FORTES Z.B. [Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance]. In: *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(2):304-12.
55. LEE B., SHAO J. Adiponectin and energy homeostasis. In: *Rev Endocr Metab Disord*. 2014;15(2):149-56.
56. AHIMA R.S., PARK H.K. Connecting Myokines and Metabolism. In: *Endocrinol Metab* (Seoul). 2015.
57. IIZUKA K., MACHIDA T., HIRAFUJI M. Skeletal muscle is an endocrine organ. In: *J Pharmacol Sci*. 2014;125(2):125-31.
58. WEIGERT C., LEHMANN R., HARTWIG S., LEHR S. The secretome of the working human skeletal muscle--a promising opportunity to combat the metabolic disaster? In: *Proteomics Clin Appl*. 2014;8(1-2):5-18.
59. HALMOS T., SUBA I. [The secretory function of skeletal muscles and its role in energy metabolism and utilization]. In: *Orv Hetil*. 2014;155(37):1469-77.
60. MAROSI K., MATTSON M.P. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. In: *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(2):89-98.
61. PHILLIPS C., BAKTIR M.A., SRIVATSAN M., SALEHI A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. In: *Frontiers in cellular neuroscience*. 2014;8:170.
62. PEDERSEN B.K., FEBBRAIO M.A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. In: *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(8):457-65.
63. PEDERSEN B.K., PEDERSEN M., KRABBE K.S., BRUUNSGAARD H., MATTHEWS V.B., FEBBRAIO M.A. Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. In: *Exp Physiol*. 2009;94(12):1153-60.
64. WELC S.S., CLANTON T.L. The regulation of interleukin-6 implicates skeletal muscle as an

integrative stress sensor and endocrine organ. In: *Exp Physiol*. 2013;98(2):359-71.

65. PEAKE J.M., DELLA GATTA P, SUZUKI K, NIEMAN D.C. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. In: *Exerc Immunol Rev*. 2015;21:8-25.

66. PEDERSEN B.K., STEENBERG A., FISCHER C., KELLER C., KELLER P., PLOMGAARD P, *et al*. The metabolic role of IL-6 produced during exercise: is IL-6 an exercise factor? In: *Proc Nutr Soc*. 2004;63(2):263-7.

67. PEDERSEN B.K. Muscular interleukin-6 and its role as an energy sensor. In: *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(3):392-6.

68. FEBBRAIO M.A., PEDERSEN B.K. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? In: *Exerc Sport Sci Rev*. 2005;33(3):114-9.

69. PEDERSEN B.K. Muscles and their myokines. In: *J Exp Biol*. 2011;214(Pt 2):337-46.

70. PEDERSEN B.K., AKERSTROM T.C., NIELSEN A.R., FISCHER C.P. Role of myokines in exercise and metabolism. In: *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(3):1093-8.

71. PEDERSEN B.K. Muscle as a secretory organ. In: *Comprehensive Physiology*. 2013;3(3):1337-62.

72. PEDERSEN B.K. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. In: *Brain Behav Immun*. 2011;25(5):811-6.

4

Sistema Cardiovascular e exercício

4 Sistema Cardiovascular e exercício

A discreta localização e o diminuto tamanho do músculo cardíaco em relação ao esquelético, bem como sua ausência em alguns animais com sistema circulatório, esconde a importância deste órgão para manutenção do fluxo sanguíneo tecidual necessário às exigências da vida.

Desde o nascimento até a morte, o coração instiga o imaginário de filósofos, artistas e poetas e de fato trata-se de uma estrutura vital extremamente eficiente cuja função pode ser modulada positiva ou negativamente de acordo com o nível de inatividade e atividade física do ser humano. Se a função cardíaca diminui durante o exercício, a fadiga é iminente. Se a mesma diminui no repouso para além dos níveis esperados com o envelhecimento, a fadiga é constante e pode ser sintoma de condição fisiopatológica mais grave.

O coração é uma bomba responsável pelo aumento da velocidade do sangue e pela oferta de oxigênio e nutrientes para os tecidos mais ativos durante o exercício sendo capaz de sofrer profundas alterações metabólicas nestas condições. Da mesma forma, está sujeito a alterações morfológicas e funcionais observadas cronicamente após breve período de treinamento físico, fenômeno que o torna mais capacitado a vencer aumentos da resistência vascular que ocorrem nos exercícios com elevado componente estático e a ejetar o maior volume de sangue recebido em exercícios aonde o componente dinâmico é predominante.

A fisiologia cardíaca está estreitamente integrada a fisiologia circulatória e pulmonar e sua integração harmônica é essencial para o alto rendimento aeróbico, assegurando captação e transporte de oxigênio em níveis tão elevados, que juntamente com as adaptações teciduais periféricas que possibilitam alto consumo de oxigênio no músculo-esquelético, permitem realizações épicas como correr uma maratona a 20Km/h.

Tal integração também é essencial a saúde, e a ruptura desta harmonia em face a exposição a poluentes ambientais, obstruções circulatórias ou modificações das estruturas do miocárdio representam grande parte das doenças das sociedades modernas.



OBJETIVOS

Neste capítulo o aluno deverá compreender:

- Os fatores que determinam o rendimento cardíaco durante o exercício;
- O comportamento dos componentes do débito cardíaco e pressão arterial durante o exercício com elevado componente dinâmico e/ou estático e sua importância para o rendimento físico
- O efeito crônico do exercício com sobrecarga dinâmica e/ou estático sobre as estruturas e funções do miocárdio e suas consequências no rendimento e na saúde.

“O coração, com suas veias e artérias e o sangue neles contido, deve ser considerado como o princípio e o autor, a fonte e a origem de todas as coisas no corpo, a causa primária da vida.”

William Harvey, 1628

4.1 Sistema Cardiovascular e Exercício Físico

Desde a Grécia antiga, o coração desperta fascínio e inspiração. Aristóteles, há cerca de 350 anos antes de Cristo, acreditava que, no coração, habitava a alma humana. Claudius Galeno, eminente médico romano que viveu em 200 a.C., conhecido como pai da Fisiologia experimental, acreditava que o espírito vital era formado nos pulmões através da combinação de sangue e ar, mas já sabia que o coração era o responsável por manter o sangue em movimento (1).

Somente com o início dos trabalhos de dissecação anatômica de Vesalius (1514-1564), que os conceitos modernos do sistema cardiovascular começaram a ser desvendados. Nesse contexto, quase 100 anos depois, Harvey (1578-1657) elucidou a função cardíaca de bombeamento mecânico do sangue e os processos de propulsão no sistema circulatório (1).

Em repouso ou em exercício, o organismo humano depende do sistema cardiocirculatório para o transporte de oxigênio e nutrientes teciduais, remoção

de produtos do metabolismo, distribuição de hormônios e para regulação da temperatura corporal e do equilíbrio ácido-básico. Mesmo sob demanda, precisando atender as necessidades especiais dos músculos ativos e da pele durante o exercício, o coração e o sistema circulatório a ele integrado, conseguem manter a pressão necessária para propulsão do sangue (1).

O coração é um órgão compacto constituído por quatro cavidades cuja função é bombear sangue para a circulação pulmonar e sistêmica. Localizado na cavidade peitoral sobre o diafragma, logo atrás da porção inferior dos pulmões e abaixo do meio do esterno, o coração é constituído por três camadas claramente definidas (2).

A mais externa, é conhecida como pericárdio, sendo composta de tecido fibroso intercalado com tecido adiposo. Já a camada média é representada pelo próprio músculo cardíaco e frequentemente chamada de miocárdio, enquanto a camada interna, conhecida como endocárdio, é composta de células endoteliais sendo uma continuidade com o revestimento interno das artérias (2).

O coração recebe sangue das veias e o bombeia para os pulmões e a circulação sistêmica. O sangue com reduzida oxigenação retorna ao coração através das veias cava superior e inferior ingressando no átrio direito onde passa pela válvula tricúspide para alcançar o ventrículo direito que, ao contrair, propaga o sangue em direção à circulação pulmonar onde a troca gasosa ocorre. O sangue retorna então para o átrio esquerdo e passa pela válvula mitral em direção ao ventrículo esquerdo para finalmente ser propagado pela circulação sistêmica (2).

Os átrios servem como reservatório de sangue para os ventrículos. Em repouso os átrios direito e esquerdo têm pequena participação no enchimento ventricular e manutenção do débito cardíaco, porém, durante o exercício, ajudam a bombear a grande quantidade de sangue que chega através do retorno venoso. Assim, os átrios funcionam como bomba de escorva capaz de aumentar o enchimento ventricular (2, 3).

Em geral, as paredes do ventrículo esquerdo são mais espessas e com maior quantidade de miofibrilas nos cardiomiócitos já que maior resistência é exer-

cida pela circulação periférica se opondo à abertura da válvula aórtica. A quantidade de sangue ejetada por cada ventrículo, durante a sístole, é chamada de volume de ejeção (VE) sendo determinado pela diferença entre o enchimento ventricular e seu esvaziamento. O número de contrações em 1 minuto é chamado de frequência cardíaca (FC) (2).

O músculo cardíaco, assim como o esquelético, é estriado, contém miofibrilas contráteis, e suas fibras possuem sarcolema que precisa despolarizar para haver a contração muscular. Entretanto, diferentemente do musculoesquelético, o miocárdio contém exclusivamente fibras do tipo 1 de contração involuntária e conectadas entre si por junções comunicantes possibilitando que o estímulo de uma célula resulte instantaneamente na ativação de todas as demais (2).

A alternância de despolarização e repolarização da membrana resultam em contração e relaxamento do miocárdio e no que se conhece como ciclo cardíaco. O ciclo cardíaco ventricular consiste na fase de relaxamento da diástole, quando os ventrículos relaxam e se enchem de sangue em preparação para fase de contração conhecida como sístole, quando o sangue é ejetado para circulação. Seu entendimento é essencial para compreensão dos fatores que influenciam o rendimento cardíaco durante o exercício (2).

4.2 Ciclo cardíaco ventricular

“O cérebro pode ser comprado, mas o coração não se encontra no mercado”

James Russell Lowell

O sangue que ingressou nos átrios acumula sobre as estruturas valvulares que separam esse compartimento dos ventrículos. A válvula tricúspide separa o átrio do ventrículo direito e a mitral separa o átrio do ventrículo esquerdo. Quando a pressão, no interior dos átrios, ultrapassa aquela presente nos ventrículos, as válvulas se abrem e o sangue ingressa rapidamente no ventrículo direito dando início a diástole ventricular (2, 4).

Essa fase de enchimento rápido é imediatamente sucedida pela fase de enchimento lento onde ocorre diminuição do ritmo de entrada de sangue no ventrículo já que ele não mais se acumula sobre as válvulas que, agora, permanecem abertas possibilitando a direta passagem de sangue proveniente das veias cava e pulmonar (2, 4).

A fase de enchimento lento precede a sístole atrial, quando todo o sangue contido no átrio é ejetado para o interior do ventrículo contribuindo com cerca de 20-25% do volume de enchimento total desse compartimento. Apesar da maior parte do enchimento ventricular ocorrer nas duas primeiras fases, a sístole atrial é importante durante o exercício pois assegura a manutenção de volume adequado de sangue no interior do ventrículo. O volume de sangue, no interior do ventrículo, imediatamente após o período de enchimento e antes da ejeção é chamado de volume diastólico final (VDF) (2, 4).

A sístole ventricular inicia-se com a propagação do estímulo elétrico pelo feixe de His e envolve o já mencionado platô característico do potencial de ação do miocárdio. O platô é provocado pelo influxo de íons cálcio e corresponde à fase de contração isovolumétrica onde a pressão se eleva no interior do ventrículo sem que o volume seja modificado. Isso possibilita que a pressão aumente até conseguir vencer a resistência à abertura das válvulas pulmonar e aorta (2).

Quando a pressão intraventricular é maior do que aquela exercida pela resistência, nas circulações pulmonar e aórtica, suas respectivas válvulas se abrem possibilitando a ejeção do sangue. Mesmo assim, nem todo sangue deixa o interior do ventrículo, permanecendo algum volume em seu interior que é chamado de volume sistólico final (VSF). O percentual do VDF ejetado do ventrículo é chamado de fração de ejeção (2, 4).

Como a circulação sistêmica é muito maior do que a pulmonar, sua anatomia envolve a formação de cajado aórtico que possibilita que o sangue ejetado em alta pressão colida com suas estruturas promovendo distensão e contração reflexa que auxilia na propulsão do sangue através do sistema circulatório. De fato, o sangue se movimento em ondas de pulso através de todos vasos dotados de musculatura lisa (2).

A força exercida sobre a parede da aorta, pelo sangue ejetado do ventrículo, representa a pressão arterial sistólica (PAS) que a partir do momento da ejeção, começa a diminuir gradativamente. A pressão encontrada, na aorta, imediatamente antes de nova ejeção ventricular é conhecida como pressão arterial diastólica (PAD) e é determinada, predominantemente, pela resistência ao fluxo sanguíneo na circulação sistêmica. A pressão arterial média (PAM) é calculada como a terça parte da diferença entre a PAS e a pressão arterial diastólica (PAD) somada a PAD. A PAM também pode ser definida como o produto entre o DC e a resistência vascular periférica (RVP) total (2, 4).

A quantidade de sangue bombeada pelo coração por unidade de tempo é chamada de débito cardíaco (DC). O DC é o produto entre o VE e a FC. Em repouso, encontra-se situado em torno de 5 litros por minuto, mas durante o exercício pode alcançar 20 litros por minuto (L/min) ou, em atletas de fundo muito treinados, 38 (L/min) (1).

O DC representa a máxima velocidade de circulação de sangue e colabora ao lado do DifAVO_2 , para aumentos no consumo de oxigênio durante o exercício. A DifAVO_2 indica a diferença entre o conteúdo arterial e venoso de oxigênio e, portanto, reflete o montante consumido pelos tecidos que se diferencia do valor de repouso pela maior atividade metabólica dos músculos ativos (1).

4.3 Fatores que determinam o rendimento cardíaco durante o exercício

“O coração do idiota está na sua boca e a boca do sábio está no seu coração.
A tragédia da vida é que ficamos velhos rápido demais e sábios tarde demais”

Benjamin Franklin

O rendimento cardíaco é determinado pelos parâmetros de pré-carga, pós-carga, contratilidade e frequência cardíaca. A pré-carga representa o estiramento das câmaras ventriculares durante o enchimento diastólico e a pós-

carga relaciona-se com a resistência vascular que o coração precisa vencer para bombear sangue para circulação. Contratilidade e frequência cardíaca, por sua vez, representam respectivamente a força intrínseca de contração do miocárdio e o número de sístoles que ocorrem em um minuto (4, 5).

4.3.1 Pré-carga

A pré-carga é definida como o estiramento passivo aplicado às paredes do miocárdio ao final da diástole ventricular estando, portanto, associado ao VDF (6). De acordo com o mecanismo de *Frank-Starling*, descrito em 1918 por Otto Frank e Ernest Starling, aumentos na pré-carga elevam também o DC e representa o efeito do pré-estiramento dos sarcômeros presentes nas paredes ventriculares (4, 7, 8).

Esse mecanismo sugere que o coração normal seja capaz de bombear todo o sangue que retorna das veias (6). Assim, apesar dos limites inerentes aos sarcômeros, acima do qual a força de contração iria, na realidade, diminuir, pois o afastamento acto-miosina seria excessivo, quanto maior o enchimento ventricular, maior também será a tensão na ponte cruzada da miosina resultando em mais força de contração desse compartimento (7, 8). Esse princípio explica porque quando aumentamos o retorno venoso durante o exercício, aumentamos também a força de contração do músculo cardíaco (6).

Os principais fatores que colaboraram para o retorno venoso durante o exercício realizado na posição ortostática são: venoconstrição e a ação das bombas muscular e respiratória (5). Dos três, a bomba muscular é, sem dúvida, a mais importante durante o exercício, e sua remoção abrupta após o exercício pode produzir hipotensão e síncope (4). Assim, a manutenção da postura imóvel em pé acarreta grande desafio ao enchimento ventricular já que as influências gravitacionais tendem a represar o sangue nas partes mais distais do corpo (4).

Entre 50 e 80% dos indivíduos saudáveis irão desenvolver sinais e sintomas de pré-síncope se permanecerem 15 minutos imóveis na posição ortostática fixados em uma mesa de teste (*Tilt-table*) (9). A síncope pós-exercício resulta da ativação dos mecanismos da hipotensão pós-exercício e da perda da bomba

muscular, e pode ser observada na prática, na fila de chegada de corridas de rua, realizadas em ambiente quente e úmido quando o atleta, desidratado e hipovolêmico, é impossibilitado de andar ou correr (3, 9, 10).

A síncope pós-exercício encontra-se associada à alta intensidade do exercício e resulta de hipotensão e hipocapnia associadas. Enquanto a hipotensão é consequência da diminuição da reserva cardiovascular decorrentes da desidratação e do represamento de sangue nos vasos distais, a hipocapnia é capaz de induzir vasoconstrição dos vasos cerebrais e coletivamente contribuírem para indução da síncope (10).

O teste do *Tilt-table* também é utilizado para avaliar os ajustes cardiovasculares e autonômicos necessários à manutenção da postura ortostática e implica em monitorar o comportamento da FC e da pressão enquanto a mesa é trazida da posição horizontal para uma posição quase completamente vertical, quando a pressão arterial sistêmica somente pode ser mantida pela ativação simpática (11).

Conforme sugerido, o retorno venoso depende de diferentes tipos de compressão sobre as veias que trazem o sangue de volta ao coração (6). Veias são grandes vasos constituídos de endotélio vascular e forte musculatura lisa cujo tônus é controlado diretamente pelas influências simpático-adrenérgicas. Internamente, possuem válvulas que impedem o refluxo de sangue e que só se abrem de baixo para cima no sentido do coração (12).

Constantemente, indivíduos com varizes possuem problemas no fechamento dessas válvulas e têm refluxo com intenso represamento de sangue que aumenta a probabilidade de formação de trombos e o risco de tromboflebite. Nesses casos, a recomendação do uso de meias de compressão nos ajuda a compreender a importância de uma leve compressão sobre o retorno venoso. Durante o exercício, de forma semelhante, a ativação simpática promove **venoconstrição** que auxilia o retorno venoso (13).

Entretanto, quando grandes grupamentos musculares contraem e relaxam ciclicamente exercem também elevada força de compressão sobre as veias seguida de imediata descompressão, que se realizado de forma intermitente

como durante o exercício dinâmico, exerce impacto extremamente importante sobre o retorno venoso (14). Tal mecanismo, conhecido como **bomba muscular**, desempenha o mais importante papel no retorno venoso, durante o exercício dinâmico, já que as alternâncias da pressão venosa facilitam o fluxo de sangue para o coração, aumentam o VDF e, conseqüentemente, através do mecanismo de *Frank-Starling* elevam o VE durante o exercício (14).

O retorno de sangue para o coração também aumenta durante o exercício dinâmico em virtude da bomba respiratória, consistindo na alternância entre o aumento e a diminuição da pressão torácica e intra-abdominal em resultado da ventilação (9, 14). Apesar de presente em repouso, sua colaboração durante o exercício é muito mais importante pois existem aumentos da frequência e da amplitude ventilatória que auxiliam para “aspirar” o sangue das extremidades distais em direção ao coração (15).

Em repouso, o VDF é maior quando o indivíduo está em posição reclinada quase deitado, mas diminui progressivamente quando o sujeito alterna para posição em pé. A manutenção da pressão depende de eficiente ação simpática sobre a circulação arterial e venosa, e de aumentos da frequência cardíaca já que o volume de ejeção tende a diminuir pelos prejuízos gravitacionais provocados ao enchimento ventricular (6).

Assim, durante a realização de exercícios, na posição supina, como é o caso da natação, o VDF permanece estável e modificações na pré-carga têm pequena participação no aumento do VE (16). Porém, no exercício realizado na posição ortostática, apesar dos aumentos no retorno venoso, o VDF aumenta apenas até intensidade correspondente a 40-50% do máximo aeróbico (7).

Dessa forma, os aumentos iniciais do VE durante o exercício ocorrem pela participação do mecanismo de *Frank-Starling* e colaboram com elevações na FC, para aumentos do DC. Entretanto, apesar da FC e DC aumentarem proporcionalmente junto com incrementos da intensidade do exercício, o VE é máximo em intensidade submáxima (17, 18). Isso ocorre predominantemente pelo próprio aumento da FC que limita o tempo de enchimento ventricular (17, 19).

Assim, durante o exercício intenso, a elevada FC, ao reduzir o enchimento,

promove reduções do VE que são prejudiciais à necessidade de aumento do DC durante o exercício. Indivíduos treinados, por possuírem mais contratilidade intrínseca, são capazes de mobilizar o VSF e impedir reduções do VE, e possibilitar que o mesmo aumente até intensidades mais elevadas de exercício (17, 18).

Durante o exercício prolongado submáximo de intensidade constante, quando o DC e a FC encontram-se estáveis, pois atendem completamente as necessidades metabólicas dos tecidos ativos (*steady-state*), em decorrência da redução da volemia associada à desidratação acumulada desde o início do exercício e do desvio de sangue para pele, ambos necessários à termorregulação, o VDF pode diminuir e influenciar negativamente o VE, exigindo aumentos proporcionais da FC a fim de que o DC permaneça estável (20, 21).

Como as perdas de suor — um filtrado do plasma, durante o exercício — podem estar facilmente situadas entre 1 e 1,5 litros por hora e considerando-se que parte do sangue foi desviado da circulação central para a periférica, após cerca de 20 minutos de atividade, principalmente em ambientes quentes e úmidos, costuma haver sacrifício da volemia em tal ordem, comprometendo o enchimento e a força de ejeção ventricular (20, 21).

A redução do VE, durante o exercício submáximo prolongado, é parcialmente atribuída à fadiga cardíaca que parece ser predominantemente observada no ventrículo direito (12, 22, 23). Dessa forma, a redução da função ventricular direita, durante o exercício, pode afetar negativamente a pré-carga do ventrículo esquerdo e, através da ativação de receptores de pressão aí localizados (barorreceptores), induzir aumentos adicionais da FC (22).

Além disso, existem evidências de que os aumentos de temperatura corporal promovem ativação simpática adicional colaborando para aumentos na FC e, portanto, pode auxiliar para o comprometimento no enchimento ventricular durante o exercício prolongado (20, 21). Como indivíduos treinados regulam a temperatura corporal de forma mais eficiente, é razoável que tal fenômeno demore muito mais tempo para acontecer nesses indivíduos (21).

O aumento da FC que ocorre sem qualquer alteração da intensidade para

compensar reduções do VE, durante o exercício submáximo prolongado, é conhecido como desvio cardiovascular (*cardiovascular drift*), e acontece muito mais tardiamente ou pode inexistir em indivíduos treinados já que eles possuem maior volemia e contratilidade ventricular (20, 21). O desvio cardiovascular é predominantemente observado durante o exercício submáximo prolongado realizado no calor e, em alguns casos, pode ocorrer já a partir de 10 minutos de exercício e representa, em coerência com a progressiva elevação da FC, aumento do custo metabólico do coração (21, 24).

4.3.2 Pós-carga

Pós-carga pode ser definida como o estresse presente sobre as paredes do miocárdio durante a sístole sendo determinante para PAS, tamanho da cavidade ventricular e espessura de suas paredes (16). Em termos práticos, representa a resistência ao esvaziamento ventricular e sua elevação exerce influência negativa sobre o rendimento cardíaco já que cria sobrecarga adicional ao coração exigindo obviamente mais gasto de energia.

A RVP é frequentemente utilizada como índice clínico da pós-carga do ventrículo esquerdo. Nesse sentido, a magnitude do pós-carga depende da carga absoluta sobre o musculoesquelético. Devido a maior massa muscular, homens tendem a apresentar mais estresse de pós-carga do que mulheres quando ambos estão fazendo exercício com a mesma tensão.

Diminuições na RVP, associada à vasodilatação do musculoesquelético, durante o exercício dinâmico, reduzem o pós-carga sobre o ventrículo esquerdo e aumentam o VE e o DC durante o exercício. Assim, aumentos da FC e da contratilidade seriam meras compensações para manutenção da pressão sistêmica já que as maiores proporções de aumento do VE estariam associadas à combinação do mecanismo de *Frank-Starling* e da redução da RVP (16).

Apesar disso, se encontra bem evidenciado que a capacidade de dilatação periférica ultrapassa, em muito, a capacidade de aumento do DC durante o exercício, sugerindo que existam outros fatores limitadores ao aumento do DC durante o exercício (25). Recentemente foi proposto que aumentos do pós-carga do ventrículo direito, em resultado da elevada pressão arterial pulmonar,

comprometam a pré-carga do ventrículo esquerdo e conseqüentemente limitam o VE (12, 25).

Apesar da resistência vascular da circulação pulmonar ser baixa em repouso, ela apresenta reduções adicionais muito modestas durante o exercício possibilitando aumentos excessivos da pressão, principalmente, entre atletas treinados (25, 26). Nesse contexto, já foi evidenciado o efeito positivo sobre aumentos no VE, no DC e no rendimento aeróbico da utilização de broncodilatadores agonistas beta-2 e drogas de ação vasodilatadora sobre a circulação pulmonar (25). Da mesma forma, já foi demonstrado que drogas inibidoras da fosfodiesterase, como o sildenafil, melhoraram o rendimento em altitude ou em situações onde existe vasoconstrição pulmonar por hipóxia (27, 28).

4.3.3 Contratilidade

A contratilidade é uma propriedade intrínseca do miocárdio de contrair independentemente da carga (29). Implica na qualidade do rendimento ventricular em promover aumentos do VE para um mesmo VDF, e também quando a RVP se eleva, algo que pode ser feito pela estimulação simpático-adrenérgica, pela ação de drogas conhecidas como *digitalis* e pelo efeito do treinamento físico (30).

A morte de parte do miocárdio em decorrência de ataque cardíaco ou a exposição à hipoxemia, hipercapnia, acidose ou depressores farmacológicos, reduzem a contratilidade do miocárdio. Da mesma forma, reduções no fluxo sanguíneo coronariano promovem diminuição da contratilidade e eventualmente a destruição do músculo cardíaco (31).

A contratilidade, também conhecida como inotropia, está envolvida na redução do VSF sendo fundamental para impedir a diminuição excessiva do VE no exercício submáximo prolongado, e possibilitar que durante o exercício de intensidade progressiva, o VE colabore, juntamente com a FC, para aumentos no DC até intensidades mais elevadas (3, 29). Nesse sentido, aumentos da contratilidade elevam o VE e podem contribuir para aumentos de 15-20% do DC máximo (5).

Quando a pós-carga do ventrículo direito aumenta moderadamente no repouso, a propriedade de contratilidade intrínseca desse compartimento, pode ser capaz de manter a fração de ejeção, porém, isto nem sempre ocorre durante o exercício (17). Existem evidências de que a fadiga cardíaca, durante o exercício prolongado, comprometa predominantemente a contratilidade do ventrículo direito impossibilitando a compensação necessária para manter a pré-carga do ventrículo esquerdo e o VE (22, 23, 32-34).

O fator mais importante que determina a contratilidade cardíaca é a disponibilidade de íons cálcio e sua taxa de liberação e de recaptção no retículo. À semelhança do que foi descrito no processo de contração do musculoesquelético, os íons cálcio estimulam a atividade da ATPase na cabeça da miosina e determinam aumento da força de contração cardíaca (13, 35).

O treinamento físico aumenta a liberação e o transporte de cálcio pelo retículo sarcoplasmático e também afeta as características da ATPase exercendo assim, impacto positivo sobre a contratilidade do miocárdio. A atividade da isoforma V_1 da ATPase da miosina resulta em maior força de contração do miocárdio (36).

Na doença cardíaca, há um desvio das características da isoforma rápida V_1 da miosina ATPase para isoformas de menor atividade como V_2 e V_3 . Nesse sentido, já foi evidenciado que o treinamento com exercícios aeróbicos reverte parcialmente o desvio de V_1 para V_2 e para V_3 que ocorre após o infarto do miocárdio, um efeito que ainda não pôde ser associado ao treinamento de força (5).

4.3.4 Frequência cardíaca

Em face da remoção das influências vagais e do aumento da atividade simpático-adrenérgica sobre os receptores alfa e beta-1 adrenérgicos no NSA, a FC aumenta na transição do repouso para o exercício elevando rapidamente o fluxo sanguíneo e o transporte de oxigênio para os músculos ativos (14).

Durante o exercício, a FC continua a aumentar de forma proporcional a incrementos na intensidade do exercício até alcançar um valor máximo quando aumentos adicionais da intensidade são incapazes de promover nova elevação

da FC (37). Como vimos, tal elevação da FC, influencia negativamente no rendimento cardíaco entretanto, como o treinamento aeróbico reduz a FC submáxima, ele diminui o impacto negativo da FC sobre o enchimento ventricular e colabora para maior volume de ejeção em uma mesma intensidade de exercício (38).

Durante o exercício submáximo com intensidade moderada e constante, a FC aumenta desde o repouso para estabilizar em poucos minutos no platô que corresponde ao estado de equilíbrio em débito cardíaco e a $DifAVO_2$ (*Steady-State*). Entretanto, como vimos, se o exercício for prolongado, a FC pode voltar a aumentar após cerca de 20 minutos apesar de mantermos a mesma intensidade do exercício.

A FC pode ser influenciada por outros fatores como ansiedade, desidratação, exposição a altitude ou a ambiente quente e digestão de alimentos e representa o principal determinante do DC nas intensidades mais elevadas de exercício. É também, o fator mais importante que afeta o consumo de oxigênio do coração.

O fluxo coronariano encontra-se altamente relacionado com a FC. Em indivíduos saudáveis, o fluxo sanguíneo é adequado em todas as intensidades de exercício, mas naqueles com doença coronariana, apesar de no repouso poder ser adequado para atender as demandas do miocárdio, durante o exercício isto pode não ser possível (31). De fato, a isquemia coronariana pode deprimir o rendimento cardíaco reduzindo a FC e sua contratilidade (31).

O produto entre FC e PAS define o duplo-produto, parâmetro frequentemente utilizado para indicar o consumo de oxigênio do miocárdio em diversas situações desafiadoras incluindo o exercício físico. Dessa forma, durante o exercício, aumentos da FC devem ser controlados e ocorrer de acordo com as necessidades de manutenção do DC. Nesse contexto, a ativação de barorreceptores cardiopulmonares parece ter especial importância para manter o equilíbrio apropriado entre a pré-carga do ventrículo esquerdo e a FC durante o exercício (37).

Apesar de todas as fibras do miocárdio apresentarem capacidade de condu-

ção e propagação do estímulo elétrico, o ritmo intrínseco de contrações do miocárdio é definido pelo nodo sino atrial (NSA), um marca-passo natural constituído por conjunto de células dotadas de elevada autoritmidade e localizadas na parede lateral do átrio direito, próximo à abertura da veia cava superior. No coração, apesar da despolarização da membrana ser mediada pelo influxo de íons sódio, o potencial de ação também envolve o influxo de íons cálcio que produz platô característico associado a contratilidade do miocárdio.

O início do exercício está associado ao aumento da liberação de íons potássio (K^+) proveniente dos músculos contráteis resultando no aumento da concentração desses íons no meio extracelular, já que a bomba de sódio-potássio não consegue acompanhar o ritmo de potenciais de ação das fibras musculares durante o exercício intenso. A redução da $[K^+]$ no meio intracelular e o aumento no meio extracelular já foi considerado um dos fatores associados à fadiga cardíaca (39).

O aumento da $[K^+]$ plasmática é capaz de promover vasodilatação local e estimular fibras aferentes III e IV provenientes dos musculoesqueléticos ativos que influenciam o centro de controle cardiovascular localizado no tronco encefálico a promover aumentos da FC e da ventilação (40). Entretanto, as alterações nas concentrações de íons sódio $[Na^+]$ e potássio no meio intra e extracelular podem contribuir para redução da força de contração muscular exigindo que mecanismos endócrinos e teciduais de remoção do excesso de íons potássio, no plasma, entrem imediatamente em ação durante o exercício. O aumento da Na^+ no meio intracelular também já foi associado a dor e fadiga na célula muscular (40).

Durante o exercício, os tecidos não contráteis procuram aumentar a captação de K^+ a fim de impedir que seus níveis fiquem elevados a ponto de comprometer a excitabilidade e a contratilidade dos músculos ativos (incluindo o próprio coração). A interrupção do exercício intenso está associada à rápida redução na $[K^+]$ no plasma e juntamente com os rápidos aumentos que ocorrem no início do exercício, representam momentos de maior risco para alteração da função do miocárdio e morte súbita. Estudos recentes sugerem que os aumentos de catecolaminas durante o exercício são cardioprotetores e previnem os efeitos arritmogênicos da hipercalemia (39).

O estímulo elétrico no coração é gerado no NSA e conduzido por fibras especializadas por todo o átrio até o nodo atrioventricular (NAV) onde é filtrado e retardado por alguns milésimos de segundo para, em seguida, ser novamente propagado através do feixe de His e sistema de Purkinje por todo o ventrículo (41). Esse sistema de feixes de condução permite que o estímulo seja propagado pelo miocárdio cerca de duas vezes mais rápido do que ocorreria se o fizesse por intermédio das fibras cardíacas que, como mencionamos, também possuem capacidade para conduzir o impulso elétrico (41).

O NSA é controlado por nervos autonômicos simpático e parassimpático que produzem efeitos cronotrópicos e inotrópicos refletindo respectivamente o número de sístoles por minuto e a força de contração durante a ejeção. Durante o exercício, a remoção das influências parassimpáticas e a elevação da atividade simpática, promove cronotropia e inotropia positiva e, durante a recuperação, a redução da atividade simpática e a reintrodução da atividade parassimpática determinam efeito cronotrópico e inotrópico negativo (41).

Como sugerido, a taquicardia do exercício físico ou da excitação emocional, resultam da combinação de estímulos simpáticos e remoção das influências parassimpáticas também chamadas de “vagaiis” pois são moduladas através do nervo vago. De fato, em indivíduos normais, o ritmo intrínseco do NSA pode ser 50% mais elevado do que os valores observados em repouso se as influências vagais fossem removidas reforçando a ideia de que o aumento da frequência cardíaca, durante o exercício, ocorre inicialmente pela simples remoção do estímulo parassimpático (41).

As influências simpáticas e parassimpáticas sobre o NSA durante o repouso podem ser medidas através da variabilidade de frequência cardíaca que representa a análise do padrão de ritmicidade contrátil dos potenciais de ação atriais e ventriculares que podem ser monitoradas através de eletrocardiograma (ECG) de superfície (41).

Os registros normais do ECG incluem a onda P, o intervalo PR, a onda QRS, o segmento ST e a onda T. Enquanto a onda P reflete a despolarização atrial, o intervalo PR determina o tempo de propagação do estímulo elétrico desde o NSA até o NAV. Da mesma forma, o complexo QRS representa a despolarização

ventricular, e a onda T a sua repolarização, sendo o intervalo ST, o tempo de ejeção ventricular (41).

Em repouso, o intervalo R-R apresenta distâncias variáveis de acordo com as influências autonômicas (42). A atividade vagal aumenta a variabilidade do intervalo R-R enquanto a atividade simpática a diminui, podendo inclusive fazê-la desaparecer como ocorre durante o exercício físico. A variabilidade das distâncias entre os vários intervalos R-R do ECG é chamada de variabilidade de frequência cardíaca (VFC) (42).

A relevância clínica da VFC foi inicialmente apreciada em 1965 quando se observou que o estresse fetal era precedido por alterações entre os batimentos cardíacos antes que qualquer modificação estrutural cardíaca fosse notada (42). Quase 15 anos depois, apesar de já estabelecida a associação entre a redução da VFC em repouso e o risco de mortalidade em pacientes infartados, Akselrod introduziu a análise espectral das flutuações da frequência cardíaca que avaliam quantitativamente o controle autonômico cardiovascular a cada batimento (42, 43).

Normalmente, durante a inspiração, ocorre mecanismo reflexo que eleva transitoriamente a frequência cardíaca. Conhecido como reflexo de *Hering-Breuer*, ou reflexo de arritmia sinusal, este fenômeno promove alterações no ritmo cardíaco em virtude dos ciclos ventilatórios de inspiração e expiração que, integrados no tronco cerebral, recebem influências das diferentes divisões do sistema nervoso autônomo (44, 45). Assim, a arritmia sinusal diz respeito à elevação da frequência cardíaca durante a inspiração e redução durante a expiração (44).

Estudos anatômicos e funcionais demonstram que fibras pós-ganglionares vagais projetam-se para todas as câmaras do coração e influenciam seu ritmo, condução e força de contração (45). Adicionalmente, os nervos vagais inibem a atividade simpática através de interações pré e pós-sinápticas (45).

O reflexo de Hering-Breuer é mais pronunciado entre jovens e inteiramente dependente dos estímulos vagais já que desaparecem após bloqueio colinérgico periférico induzido por atropina (45). A integração entre o controle respira-

tório e o cardíaco ocorre no centro de controle cardiorrespiratório localizado no bulbo, e parece crítico para sobrevivência humana pois é importante para regulação homeostática dos gases e das funções de excitação e alerta do sistema nervoso central (44).

As variações do intervalo R-R podem ser medidas nos domínios do tempo e da frequência e permitem interpretar a atividade parassimpática e simpática do indivíduo em repouso (45). A reduzida VFC em repouso, aumenta o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular sendo importante preditor de hipertensão arterial e outras doenças de etiologia cardiometabólica (46, 47).

De fato, a depressão da VFC em repouso tem sido observada na falência cardíaca, infarto do miocárdio, diabetes, arritmias e distúrbios autonômicos inclusive aqueles já registrados em decorrência do treinamento físico e associados ao *overtraining* (42, 48, 49). Por outro lado, o aumento da VFC representa fator de proteção contra essas doenças estando frequentemente presente em indivíduos treinados que possuem maior atividade vagal em repouso, um fenômeno já associado à regulação positiva da via do óxido nítrico (NO) que acarreta facilitação da transmissão colinérgica vagal e exerce antagonismo sobre a atividade cardíaca simpática (45, 49, 50).

4.4 Respostas cardiovasculares durante o exercício

“Um atleta não pode correr com dinheiro no bolso. Precisa correr com esperança no coração e sonhos na cabeça”

Emil Zatopek

O coração e o sistema circulatório respondem agudamente a demanda muscular durante o exercício dinâmico aumentando o fluxo sanguíneo para áreas ativas e diminuindo para outras menos críticas (5). A resposta cardiovascular durante o exercício obrigatoriamente implica no aumento do DC que ocorre através de elevações da FC e do volume de ejeção VE a fim de acelerar a velocidade do fluxo sanguíneo e a oferta de nutrientes para os tecidos ativos (5).

Outras importantes respostas cardiovasculares durante o exercício incluem aumento do fluxo de sangue para a pele e o próprio coração, e redução para rins, sistema gastrointestinal entre outras vísceras e manutenção ou leve aumento do fluxo sanguíneo cerebral (1). Entretanto, a clássica resposta cardiovascular ao exercício envolve o aumento do fluxo sanguíneo para os musculoesqueléticos ativos, muito embora, esse aumento seja limitado pela necessidade de manutenção da pressão arterial (1).

As respostas cardiovasculares, entretanto, são dependentes do tipo e da intensidade do exercício. Exercícios dinâmicos que utilizam grande massa muscular de forma rítmica promovem as maiores respostas do sistema cardiovascular induzindo grandes elevações na FC, DC e PAS, porém pouca alteração na PAM (15). Exercícios de força por outro lado, promovem aumentos em todas essas variáveis apesar das elevações da FC e DC serem mais moderadas (36).

Atividades físicas e esportivas podem ser classificadas de acordo com o tipo e a intensidade do exercício naqueles de predomínio dinâmico (isotônicas) e nos de predomínio estático (isométricas) (36). O exercício dinâmico envolve modificações no comprimento do músculo e movimentação articular com contrações rítmicas que produzem força intramuscular relativamente pequena. Já os exercícios estáticos envolvem o desenvolvimento de força intramuscular relativamente mais elevada com pouca ou nenhuma alteração no comprimento da fibra muscular ou movimentação articular (36).

Esses dois tipos de exercício representam os extremos de um contínuo já que quase todas as atividades físicas apresentam maior ou menor componente dinâmico ou estático. Por exemplo, a corrida de fundo possui elevada demanda dinâmica e reduzida estática. Já o ski aquático possui elevado componente estático e baixo dinâmico. Alguns esportes como o remo, possuem tanto componente estático como dinâmico.

No início do exercício dinâmico, o consumo de oxigênio começa a aumentar e continua se elevando durante o primeiro minuto até alcançar platô na medida em que a captação pulmonar de oxigênio e seu transporte até os tecidos aumentam, suficientemente, para atender a demanda tecidual (20). No final do exercício, existe redução gradual do consumo de oxigênio durante a recupera-

ção apesar dela permanecer acima dos valores pré-exercício por algum tempo como já discutimos no capítulo 1 desta apostila.

O VO_2 máximo reflete o ponto aonde nenhum aumento no consumo de oxigênio pode ocorrer diante de novos aumentos da carga de trabalho e o exercício só é possível através da colaboração de vias anaeróbicas. Tecnicamente representa o produto entre o DC máximo e a $DifAVO_2$ máxima e o consumo de oxigênio para qualquer intensidade submáxima deve ser representado por VO_2 (1).

O consumo de oxigênio (VO_2) é proporcional à intensidade do exercício dinâmico e é representado pelo produto entre o DC e a $DifAVO_2$ vigentes e, durante o exercício máximo, o aumento desses parâmetros, representam cada uma, cerca de 50% do aumento do consumo de oxigênio tecidual (1). Dentre os parâmetros do DC, é a FC quem mais colabora para aumentar o consumo de oxigênio; e por atletas treinados possuem alto VE, apresentam ampliação significativa do VO_2 máximo (1, 51).

Sabemos que existe uma relação linear entre aumentos no VO_2 e aumentos na intensidade do exercício, porém há diferenças relacionadas à eficiência mecânica explicando porque para uma mesma carga de trabalho alguns indivíduos possuem, apesar do peso e composição corporal semelhantes, um VO_2 mais baixo (51).

O nível de condicionamento físico influencia a magnitude do VO_2 máximo e indivíduos sedentários apresentam os menores valores; e atletas treinados em modalidades aeróbicas, os maiores. O VO_2 máximo também pode limitar o rendimento durante o exercício na saúde ou na doença (51).

As relações entre intensidade de exercício e VE, VDF e VSF são diferentes quando o exercício é realizado na posição supina em relação ao mesmo quando é realizado na posição ortostática; e tais diferenças são amplamente relacionadas com os efeitos negativos da força da gravidade sobre o retorno venoso (51). O VE aumenta durante o exercício na posição ortostática, porém, quando a intensidade do exercício é progressiva, o VE aumenta apenas até cerca de 25-50% do máximo e depois tende a estabilizar (51).

Nesses casos, como vimos, apesar do aumento do retorno venoso, é provável que os incrementos de FC reduzam excessivamente o tempo de diástole comprometendo o enchimento ventricular (51). Apesar de sugerido que no exercício de muito alta intensidade, os aumentos de FC possam até reduzir o VE, isso ainda não foi demonstrado de forma convincente. É provável que o aumento da contratilidade ventricular colabore para reduzir o VSF a fim de compensar o menor enchimento gerado pelos aumentos da FC (51).

A $DifAVO_2$ não depende exclusivamente da densidade mitocondrial, mas também da taxa de difusão de oxigênio desde o capilar até a célula sendo influenciada pelo fluxo sanguíneo, comportamento da curva de saturação da hemoglobina, concentração de hemoglobina, mioglobina e densidade capilar (5).

Na maioria das pessoas saudáveis que vivem ao nível do mar, a capacidade de transporte de oxigênio é de cerca de 18 a 20 ml de oxigênio a cada 100ml. Por possuírem uma maior quantidade de hemoglobina, homens têm uma maior quantidade de oxigênio no sangue quando comparados às mulheres (5). A capacidade de carrear oxigênio também é maior em nativos residentes nas grandes altitudes (52).

A $DifAVO_2$ acresce com o aumento da intensidade do exercício, porém a presença de oxigênio, no sangue venoso, sugere que os tecidos não extraem o total de oxigênio que lhes é ofertado (1). Isso ocorre porque algum sangue continua fluindo através de tecidos metabolicamente menos ativos que não extraem completamente o oxigênio. Mesmo assim, a $DifAVO_2$ pode alcançar 100% quando medimos os valores no músculo de indivíduos treinados (1).

O conteúdo arterial de oxigênio é determinado pela capacidade das hemácias em carregarem oxigênio (hematócrito) e também da capacidade dos capilares pulmonares em captarem oxigênio (1). O carregamento de oxigênio aumenta durante o exercício embora modestamente em humanos, pois existe aumento do hematócrito em virtude da constrição do baço, órgão que armazena hemácias em condições de repouso (1). Em cavalos e cães tais valores do hematócrito pode aumentar em até 60% (53). Nesse mesmo contexto, a anemia apresenta consequências devastadoras para o carregamento de oxigênio durante o exercício.

A redução do conteúdo de oxigênio, no sangue venoso misto, é resultado da redistribuição do DC de tecidos que extraem pouca quantidade de oxigênio como rins e fígado para tecidos que extraem maiores quantidades como o coração e o musculoesquelético (54). De fato, em repouso apenas 20-30% do DC é distribuído para estes músculos e o conteúdo de oxigênio em veias que drenam o sangue do coração e musculoesquelético é bastante reduzido indicando que esses tecidos extraem maior quantidade de oxigênio do sangue nestas condições (55).

Durante o exercício máximo, 85% de todo o DC pode ser direcionado para o coração e musculoesquelético e 85% do retorno venoso provém do musculoesquelético onde o conteúdo de oxigênio ainda permanece bastante reduzido indicando que apesar de receber grande parte do sangue circulante, o músculo também é capaz de extrair significativa parcela do oxigênio disponível no sangue nessas condições (55, 56). Tal capacidade aumenta em resposta ao treinamento, e envolve remodelagem vascular com aumento do número de arteríolas e capilares bem como incremento da resposta vasodilatadora dependente de endotélio (56).

A simples modificação da postura deitada para em pé, já é capaz de aumentar agudamente o fluxo de sangue para as fibras musculares do tipo I predominantemente encontradas nos músculos posturais. Da mesma forma, durante o exercício, o aumento do fluxo sanguíneo é majoritariamente direcionado para as fibras do tipo I que possuem maior capacidade aeróbica e mitocondrial (57).

De fato, a capacidade de aumento do fluxo sanguíneo para o musculoesquelético, durante o exercício, está relacionada com seu potencial oxidativo e, nessas fibras, pode alcançar 400-600 mililitros de sangue por minuto por cada 100 gramas de tecido muscular (57). O controle circulatório durante o exercício será estudado no capítulo 5.

Meios artificiais de aumento do transporte de oxigênio incluem o doping sanguíneo e a administração de eritropoietina (EPO), procedimentos proibidos pela agência internacional antidoping (*World Anti-Doping Agency – WADA*) (58). No primeiro caso, o indivíduo retira cerca de 500-1000ml de sangue e ar-

mazena a papa de hemácias para depois de algumas semanas, quando os níveis de hemácias estiverem fisiologicamente normalizados, a reinfundir no próprio corpo (58). No segundo caso, o sujeito simplesmente administra a EPO, que como discutido no capítulo de sistema endócrino, é produzido pelos rins e estimula a síntese de hemácias na medula óssea (58, 59).

A FC é o fator mais importante para produzir aumentos no DC durante o exercício. No exercício dinâmico, a FC aumenta proporcionalmente aos incrementos de intensidade e do consumo de oxigênio assim, quando a intensidade do exercício é progressiva, a FC máxima coincide com o VO_2 máximo. Ambos os fatores podem ser identificados por meio de testes de esforço onde a intensidade do exercício dinâmico, realizado com grandes grupamentos aeróbicos, é aumentada gradualmente até a exaustão (60).

De um modo geral, a FC de repouso em jovens saudáveis situa-se entre 60 e 70 batimentos por minuto (bpm) podendo alcançar, apesar das diferenças individuais, cerca de 200bpm. A FC aumenta na transição do repouso para o exercício, em decorrência da remoção do “freio” vagal e aumento da atividade simpática sobre o coração (1). Tanto a FC máxima como a FC submáxima durante o exercício variam de acordo com a idade, o gênero e o nível de condicionamento físico muito embora, a FC máxima de indivíduos treinados seja bastante semelhante a observada naqueles fisicamente inativos (1).

Durante o exercício submáximo com intensidade moderada e constante, a FC aumenta desde o repouso para estabilizar em 1 ou 2 minutos no platô correspondendo ao estado de equilíbrio em débito cardíaco e $DifAVO_2$ (*Steady-State*). Em intensidades mais elevadas, por outro lado, a FC pode demorar mais tempo até estabilizar ou mesmo pode não ser capaz de estabilizar (1).

Conforme estudamos, se o exercício for prolongado e realizado em ambiente quente e úmido, a FC pode voltar a aumentar após cerca de 20 minutos apesar de mantermos a mesma intensidade do exercício, um fenômeno que, como discutido, resulta da necessidade de manutenção do DC frente a diminuição do VE que pode estar associada à fadiga cardíaca, a aumentos da temperatura e à redução do retorno venoso provocado pela sudorese, desvio de sangue para outros compartimentos (1).

Quando comparamos com o exercício aeróbico a FC é menor durante os exercícios de força estando diretamente relacionada à quantidade de massa muscular utilizada e com o percentual da máxima contração voluntária. Na mesma carga de trabalho, a FC é maior quando realizamos exercício com os membros superiores do corpo que também produz aumentos mais expressivos do VO_2 , PAM e RVP (5).

Esse efeito ocorre porque os membros superiores possuem menores grupamentos musculares em relação aos membros inferiores, e o aumento da pressão intratorácica, durante a execução do exercício, pode prejudicar o retorno venoso. Finalmente, contrações com elevado componente estático, restringem o fluxo sanguíneo podendo ser completamente interrompido nos vasos que irrigam os pequenos grupamentos musculares dos membros superiores (5).

Medir a FC antes, durante, imediatamente após e acompanhar a dinâmica da recuperação até o repouso, provê informações valiosas para estimativas do gasto calórico e da demanda imposta ao coração. Neste contexto, o produto entre FC e PAS é chamada de duplo-produto e representa um bom indicador do fluxo sanguíneo coronariano (5).

A semelhança do que ocorre com FC, VE, DC e $DifAVO_2$, também a pressão arterial aumenta durante o exercício. Isso é fundamental para continuar impulsionando o sangue no sistema circulatório aos músculos ativos, à pele e a todos os demais tecidos e, principalmente, quando o exercício é realizado na posição em pé, assegurar o adequado acesso ao cérebro (5).

Durante o exercício dinâmico realizado com grandes grupamentos musculares, a RVP diminui, pois, os vasos do tecido muscular tendem a dilatar de forma proporcional a aumentos da intensidade até os limites de preservação da própria pressão sistêmica (36). Porém, durante o exercício, os aumentos no DC são mais expressivos do que a redução na RVP e com isso, a PAM sempre aumenta (5).

Assim, a PAS e a PAM aumentam proporcionalmente aos aumentos da intensidade do exercício podendo, apesar das grandes diferenças individuais,

sair de 120mmHg, em repouso, para 180mmHg ou mais durante o exercício máximo dinâmico. Apesar da PAD diminuir em resposta ao exercício dinâmico, ela aumenta nos exercícios estáticos. Assim, aumentos superiores a 15mmHg na PAD durante o exercício dinâmico, estão diretamente associados à doença arterial coronariana (5).

Em resumo, o exercício dinâmico realizado com grandes grupamentos musculares, provoca expressivo aumento do VO_2 acompanhado de elevações no DC, FC, VE, PAS e PAM. Quando esse tipo de exercício é realizado com os braços, a magnitude do aumento da pressão arterial é 10% maior do que quando a atividade é feita com os membros inferiores (5).

O exercício estático, por outro lado, promove menor aumento no VO_2 , DC, FC e nenhuma alteração no VE. Além disso, existe acentuada elevação das PAS, PAD e PAM com aumento na RVP (36). O aumento da pressão sanguínea produzido pela contração voluntária isométrica é muito mais elevada do que o custo metabólico daquela atividade. Em geral, os aumentos de FC e PAM produzidos pelo exercício isométrico excedem aqueles observados durante o exercício dinâmico quando a duração, intensidade e massa muscular envolvida na atividade são similares (61).

Exercícios com elevado componente estático frequentemente envolvem a execução de manobra de Valsalva implicando na execução de expiração forçada com a glote fechada. Como essa manobra aumenta a pressão intratorácica ela é parcialmente responsável pelo aumento do pós-carga (61). Da mesma forma, exercícios de força realizados contra elevada resistência com os membros superiores tende a elevar substancialmente mais o pós-carga em relação aos exercícios realizados com grandes grupamentos musculares (61).

Durante contração isométrica máxima dos músculos do antebraço (*hand-grip exercise*), a pressão sistólica pode ultrapassar 220mmHg e a PAM alcança 180mmHg. A magnitude de aumento da pressão arterial é proporcional ao tamanho da massa muscular ativada e duração da contração sustentada (61). De fato, a contração de pequenos grupamentos com diminutos vasos arteriais e arteriolares, tende a aumentar excessivamente a pressão arterial e de fato, já foram constatados aumentos de pressão arterial braquial de 400mmHg em atle-

tas durante a realização de levantamento de peso olímpico (5).

Outra importante diferença entre a contração isométrica muscular e o exercício dinâmico, são que os ajustes cardiovasculares na contração isométrica não atingem o *steady-state*. De fato, mesmo após vários minutos de exercício, a PAM e a FC continuam a aumentar durante a contração isométrica (5).

O fluxo de sangue para os músculos que contraem, isometricamente, aumenta se a contração for até 30% do máximo voluntário. Acima de 40-60% o fluxo, na realidade, diminui ou cessa completamente durante a contração para aumentarem compensatoriamente no momento do relaxamento (hiperemia reativa) (5).

O grande aumento da PAM observado durante contrações isométricas musculares parece parcialmente resultante do quimiorreflexo dos músculos ativos e possuem importantes consequências na doença coronariana (5). Por exemplo, retirar neve com a pá é uma frequente causa de angina e ataque cardíaco em pacientes com doença arterial coronariana (36). Esse fenômeno parece resultado do aumento excessivo da FC e pressão arterial produzida pelo exercício isométrico combinado ao dinâmico (36).

A incapacidade de aumentar a PAS e a PAM durante o exercício dinâmico ou estático sugere falência cardíaca e deve ser utilizado como parâmetro definitivo para que profissionais de saúde interrompam o exercício imediatamente. Apesar das diferenças individuais, tem sido debatido quais seriam os valores máximos aceitáveis de PAS durante o exercício já que aumentos excessivos poderiam romper a integridade dos vasos e provocar acidente vascular com múltiplas consequências (5).

Mesmo na ausência de consenso, parecem toleráveis aumentos entre 220 e 250mmHg embora os mesmos devam ser analisados em função da presença de condições fisiopatológicas como hipertensão arterial e do nível de condicionamento individual. Há registros de que atletas de levantamento olímpico já alcançaram mais de 450mmHg na PAS durante o exercício sem consequências graves imediatas para o sistema cardiocirculatório (5).

Existe ligeira redução da PAS após o exercício dinâmico ou estático (cerca de 4mmHg) conhecida como hipotensão pós-exercício podendo durar entre 1 e 2 horas e encontra-se associada à redução da atividade simpática, influências de aferentes provenientes do musculoesquelético e, principalmente, devido a ativação de receptores de histamina no endotélio vascular durante o exercício e associado à produção de histamina pelo musculoesquelético após o exercício (62).

4.5 Respostas crônicas aos componentes dinâmico e estático do exercício

O exercício dinâmico promove sobrecarga de volume sobre o ventrículo esquerdo enquanto que o estático induz sobrecarga de pressão que influenciam nas respostas agudas e crônicas o músculo cardíaco. As respostas cardiovasculares, durante o exercício dinâmico realizado com baixa resistência, com pequenos grupamentos musculares ou com alta resistência e grandes grupamentos musculares, são similares às respostas observadas durante o exercício estático (36).

O coração é um músculo extremamente plástico. Ele altera o tamanho em função do estiramento e da tensão. O volume de ejeção máximo de jovens sedentários encontra-se em torno de 90-100ml. Atletas de fundo de elite ao contrário, como ciclistas do *tour de France*, possuem volume de ejeção que pode exceder 170 ml (13). Isto se deve não apenas a melhorias nos fatores que influenciam o rendimento cardíaco discutidos anteriormente, mas também, a hipertrofia de ambos os ventrículos, e explica a grande diferença entre sedentários e atletas em relação ao débito cardíaco máximo.

Evidências sugerem que o treinamento físico é mais importante do que as influências genéticas para hipertrofia ventricular, e vários hormônios já foram envolvidos na hipertrofia do coração e incluem o fator de transformação do crescimento de fibroblastos beta (TGF-beta), o fator de crescimento de fibroblasto (FGF), a angiotensina II (ANG II), o peptídeo natriurético atrial (ANP), hormônio da tireoide (T3) e catecolaminas (63).

De acordo com a hipótese de Morganroth estabelecida, em 1975, a sobrecarga de enchimento ventricular associada ao treinamento com exercícios dinâmicos e aeróbico, promove estímulos mecânicos sobre o endocárdio e a liberação de fatores de crescimento que contribuem para hipertrofia excêntrica. Por outro lado, a sobrecarga de pressão característica do exercício de força com maior componente estático, promove hipertrofia concêntrica (64).

Nos exercícios com predomínio dinâmico, existe sobrecarga de volume resultando na adição de sarcômeros em série promovendo remodelagem das paredes e aumento da cavidade ventricular que ocorre em ambos os compartimentos, mas principalmente no esquerdo. De fato, ciclistas possuem maior massa ventricular esquerda com pronunciado aumento de sua cavidade e da espessura das paredes, um fenômeno conhecido como hipertrofia excêntrica e que contribui para aumentos do VDF e do mecanismo de *Frank-Starling* e também da contratilidade.

A hipertrofia excêntrica se desenvolve gradualmente e correlaciona-se com os aumentos do VE e do VO_2 máximo. Da mesma forma, os musculoesqueléticos, envolvidos no treinamento com exercícios dinâmicos, tornam-se mais oxidativos e menos glicolíticos apresentando aumentos no número e tamanho de mitocôndrias, e no número de capilares que colaboram para aumentos da $DifA-VO_2$ em indivíduos treinados (63).

Nesse contexto, após período de treinamento aeróbico, frequentemente se observa redução da FC associada a aumentos do VE para uma mesma intensidade absoluta de exercício. Tal adaptação pode ocorrer mesmo na ausência de hipertrofia ventricular e parece associado a maior eficácia dos estímulos simpático-adrenérgicos durante o exercício e suas influências positivas no retorno venoso, na sístole atrial direita e esquerda e na redução da resistência vascular pulmonar e sistêmica.

O VE, entretanto, não pode ser aumentado em mais de 20% em resposta ao treinamento aeróbico, um percentual que se equivale aos efeitos do treinamento para melhorias no VO_2 máximo. Conforme discutido, os aumentos do VE devem-se a melhorias na contratilidade e aumento do volume ventricular existindo elevada correlação entre o tamanho do coração e o VE.

O VE, que pode ser determinado pela diferença entre VDF e VSF, é o mais importante fator do DC que determina as diferenças individuais no VO_2 máximo e sofre aumentos significativos após a remodelagem cardíaca que se processa em resposta ao treinamento aeróbico. De fato, atletas de alto nível treinados em esportes aeróbicos, possuem valores de DC entre 30 e 40 litros (VE de 170ml) por minuto, valores muito superiores aos meros 16.6 l/min (VE de 90ml) encontrados em jovens sedentários.

É importante salientar que os aumentos do VE possibilitam reduções na FC submáxima que por sua vez, permitem, por elevarem o tempo de diástole, maior VDF e força de ejeção ventricular ainda mais elevada. Além disso, o treinamento contribui para aumentos na volemia que repercutem diretamente em aumentos do VDF e aumentos na força de contração ventricular. Finalmente, existem evidências de que o treinamento seja capaz de aumentar a complacência ventricular possibilitando maior distensão ventricular na fase de enchimento durante o exercício.

As adaptações crônicas do sistema cardiovascular ao exercício com elevado componente estático, resultam por outro lado, em pequeno ou nenhum aumento no VO_2 máximo, porém, atletas de modalidades esportivas com essas características, possuem incrementos da massa ventricular esquerda com aumentos predominantes da espessura da parede sem qualquer aumento da cavidade, um processo conhecido como hipertrofia concêntrica e associado à adição de sarcômeros em paralelo na parede do miocárdio (65).

Adicionalmente, os musculoesqueléticos envolvidos no treinamento com exercícios estáticos, se tornam mais glicolíticos e menos oxidativos existindo também expressiva hipertrofia de suas fibras (65). Da mesma forma, o diâmetro da aorta parece aumentado predominantemente em atletas que realizam exercícios com elevado componente estático já tendo sido descrito nesse contexto, elevação da rigidez arterial que não representa bom prognóstico para saúde vascular.

Um miocárdio submetido à elevação crônica da pós-carga hipertrofia. O treinamento de força resulta em maior massa ventricular esquerda e maior es-

pequena da parede cujo aspecto anatômico-estrutural assemelha-se ao do coração do hipertenso. Entretanto, na hipertensão, as paredes ventriculares se tornam mais finas, ricas em colágeno e dilatadas e o coração reduz sua capacidade contrátil e se direciona para o processo de falência.

Na hipertensão, o aumento crônico da resistência vascular promove elevação da pós-carga contribuindo para hipertrofia ventricular concêntrica e, muitas vezes, falência cardíaca (66). Quanto maior a massa do coração, maior seu consumo de oxigênio. Como a hipertensão arterial é uma condição fisiopatológica frequentemente associada a doença aterosclerótica coronariana que reduz o fluxo sanguíneo para o miocárdio, sua combinação com a hipertrofia ventricular invariavelmente promove sobrecarga excessiva que o coração não consegue lidar (66).

Além disso, na hipertensão arterial, a hipertrofia se processa com aumento significativo de tecido fibroso não estando associada a incremento no número de sarcômeros e capilares. Dessa forma, diferentemente da hipertrofia do atleta, existe quase nenhum aumento da capacidade funcional apesar da elevação das necessidades metabólicas associadas ao aumento de tamanho (66).

De fato, as alterações provocadas pelo treinamento com pesos, não parecem surtir efeito danoso ao coração semelhante ao da hipertensão. Não foram evidenciados efeitos colaterais no músculo cardíaco em atletas mesmo após mais de 20 anos de treinamento intenso e, na verdade, muitos desses indivíduos possuem sistema cardiovascular mais bem desenvolvido que a média da população.

Talvez, a adaptação mais tradicionalmente conhecida em resposta ao treinamento físico, seja a redução da FC de repouso. Estudos epidemiológicos indicam que a FC de repouso elevada é fator de risco independente para morbidade e mortalidade cardiovascular estando associada à disfunção autonômica e inflamação, justificando intervenções clínicas que procuram reduzi-la por intermédio de tratamento farmacológico ou atividade física (15, 67).

Como o treinamento aeróbico aumenta a atividade basal parassimpática e diminui a simpática, ele colabora diretamente para reduções da FC de repou-

so frequentemente observadas em atletas cujos valores situam-se entre 40 e 45 bpm, mas podem alcançar 25 bpm. Os efeitos do treinamento com elevado componente estático sobre a redução da FC são menos pronunciados.

O aumento do tônus vagal, em resposta ao treinamento aeróbio, pode ser especialmente importante para atenuar as reduções na atividade parassimpática que costumam ocorrer com o envelhecimento, e que o aumento do risco cardiovascular dos idosos (68). Mesmo assim, deve ser ressaltado que a elevada bradicardia nem sempre é sinônimo de bom condicionamento físico, sendo muitas vezes sintoma de doença. De fato, é um erro utilizar a FC de repouso como indicador do grau de condicionamento aeróbico de um indivíduo já que sua associação com o VO_2 máximo é extremamente modesta.

A maior atividade parassimpática também influencia na recuperação pós-exercício possibilitando diminuição mais acelerada da FC aos níveis de repouso. À semelhança ao proposto para FC de repouso, a lentidão da recuperação da FC após o exercício também se encontra associada ao aumento da morbidade e da mortalidade cardiovascular sugerindo que aumentos no tônus vagal tenham efeito cardioprotetor (68).

O treinamento também reduz a FC submáxima para uma mesma intensidade de exercício onde as necessidades metabólicas permanecem inalteradas e esse fenômeno encontra-se diretamente associado ao aumento do VE permitindo a manutenção do mesmo DC durante o exercício com a mesma carga absoluta.

Entretanto, o treinamento parece exercer pouco ou nenhum efeito sobre a FC máxima que tende a reduzir com a idade e pode ser diminuída em resposta ao overtraining em fenômeno provavelmente associado à dessensibilização dos receptores adrenérgicos ou falência adrenal.

4.6 O coração do atleta

“As capacidades fisiológicas do coração são enormes, e para avaliar o efeito de qualquer esforço indevido sobre ele não devemos considerar apenas os murmúrios da irregularidade, mas também, considerar cuidadosamente a maneira com a qual o coração está fazendo seu trabalho, exercendo sua força, como demonstrado pela sua capacidade de manter a pressão arterial adequada e se recuperar do esforço. Tal como acontece com outros músculos, não é o tamanho, mas sim, a qualidade que vale no longo prazo.”

Eugene Darling

O coração do atleta tem intrigado médicos e pesquisadores por mais de um século. Evidências do início do século XX já sugeriam a presença de hipertrofia cardíaca e bradiarritmias em indivíduos com capacidade atlética acima do normal. Atualmente, se encontra bem estabelecido que a participação repetitiva, em treinamento físico extenuante, resulta em modificações na estrutura e função do miocárdio (69).

Tais alterações incluem modificações no padrão de condução do estímulo elétrico e bradiarritmias como a bradicardia sinusal, juncional, bloqueio atrioventricular de primeiro grau e bloqueio atrioventricular Mobitz do tipo 1, todas elas, quase sempre assintomáticas (69-71). Da mesma forma, são observados batimentos prematuros atriais e ventriculares e taquicardia ventricular que não são sustentadas por muito tempo, mas podendo provocar palpitações que costumam induzir que o atleta a procurar auxílio médico (71, 72).

Entretanto, na ausência de doença cardíaca e na medida em que tais alterações do ritmo cardíaco desaparecem durante o exercício, todas elas parecem de natureza benigna e sem significado clínico evidente. O destreinamento tem sido indicado com sucesso como um meio de reduzir a frequência de arritmias em atletas (71).

Taquiarritmias como a fibrilação atrial podem ser mais preocupantes se

ocorrem em atletas treinados e de fato parecem ser mais prevalentes nesse grupo de indivíduos do que em sedentários. A fibrilação atrial é particularmente comum no atleta mais velho e parece associada à combinação entre remodelagem atrial induzida pelo treinamento físico e inflamação (73). Aumentos da atividade simpática durante o exercício em indivíduos com tônus vagal excessivamente aumentado, pode contribuir para fibrilação atrial. Tais arritmias podem indicar tratamento farmacológico ou ablação por radiofrequência (72, 73).

De fato, embora não seja um consenso absoluto na literatura, atletas de esportes de longa duração, parecem mais propensos à fibrilação atrial de interesse clínico podendo estar associada à elevação excessiva do tônus parasimpático, redução do simpático, hipertrofia e predomínio pró-inflamatório decorrente do *overtraining* (73, 74).

A ideia de que exercícios de esportes aeróbicos e de esportes de força apresentam modificações distintas nas estruturas ventriculares foi inicialmente proposta por Morganroth em 1975. Atletas de modalidades esportivas com elevado componente dinâmico que é regularmente praticado por longo período de tempo, induz sobrecarga de volume e hipertrofia excêntrica biventricular.

A média do diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo na mulher atleta é de 48mm e no homem de 55mm podendo alcançar dimensões superiores a 54mm em 45% dos atletas e superiores a 60mm em 14% deles. Volumes superiores a 60mm são mais comuns em atletas com grande massa corporal que participam de esportes como ciclismo e *cross-country ski*. A espessura da parede dos ventrículos desses atletas também se encontra aumentada, porém raramente ultrapassa 12-13mm e representa importante consideração para diferenciar da hipertrofia fisiopatológica.

A melhoria da função diastólica ventricular, particularmente sua capacidade de relaxar rapidamente em momentos aonde a FC está muito elevada, é um mecanismo essencial para preservação do VE durante o exercício que apesar de presente na hipertrofia excêntrica está ausente naquela de característica concêntrica e extremamente prejudicada em condições fisiopatológicas.

A magnitude da hipertrofia excêntrica é significativamente mais elevada

do que aquela observada na hipertrofia concêntrica. De fato, contrariando a hipótese de Morganroth anteriormente descrita, vários estudos sugerem que a espessura do ventrículo esquerdo é maior no atleta de esportes aeróbicos prolongados do que naqueles com predomínio de componente estático (64).

A participação em modalidades esportivas que conjugam elevado componente dinâmico ou estático, é capaz de promover expressiva hipertrofia ventricular. Atletas treinados, nessas modalidades esportivas, possuem maior volemia, complacência e pressão de enchimento ventricular esquerda que, juntamente com o aumento das dimensões deste compartimento, determinam maior volume ventricular tanto nas condições de repouso como exercício.

Esse fenômeno já é conhecido há mais de 30 anos e tem sido representado por alterações no ECG, em estudos ecocardiográficos e, mais recentemente, por meio de ressonância magnética (75). Tais modificações são mais observadas em indivíduos do sexo masculino e incluem o alargamento e o aumento do volume dos ventrículos direito e esquerdo, algumas vezes, acompanhado de aumentos da espessura ventricular conforme é frequentemente observado em atletas de remo, ciclismo, *cross-country ski* e natação (11).

Em contradição com o que se imaginou durante mais de 30 anos, a hipertrofia do coração de atletas de esportes de resistência aeróbica ocorre nos dois ventrículos, mas é eminentemente de natureza excêntrica apenas no ventrículo direito. Além disso, a remodelagem que ocorre no ventrículo esquerdo, inicialmente, está associada à hipertrofia concêntrica só depois de 6 meses de treinamento passa a existir também, hipertrofia de natureza excêntrica (76).

Diferentemente do que ocorre em condições fisiopatológicas, na hipertrofia do coração do atleta, a razão massa/volume e o estresse sobre as paredes ventriculares, em momentos de máxima pressão, permanecem constantes e o coração é extremamente funcional (68, 75). Casos extremos de remodelagem cardíaca induzida pelo treinamento físico podem ser difíceis de diferenciar de tipos leves de cardiomiopatia hipertrófica e arritmogênica (75). Tradicionalmente, a hipertrofia fisiopatológica, encontra-se associada à redução da velocidade de relaxamento diastólico que, em geral, encontra-se aumentada em atletas (75).

A popularidade de competições de longa duração como as maratonas e ironman, onde atletas amadores podem testar sua competência física e mental, baseia-se na premissa de que como o exercício aeróbico é positivo para saúde por suas adaptações cardiovasculares, várias horas de prática intensa devem produzir efeitos ainda melhores.

Apesar do exercício aeróbico de intensidade moderada ser um dos meios mais importantes para preservação e desenvolvimento da saúde cardiovascular, vários estudos têm sugerido que o exercício aeróbico intenso e prolongado pode provocar danos no coração e comprometer a saúde cardiovascular (18).

Evidências sugerem que o treinamento com volume de corrida superior a 32Km semanais e intensidade maior do que 12,8Km/h, realizados mais do que 5 vezes por semana, aparentemente não possuem nenhum benefício sobre o risco cardiovascular. Na realidade, o treinamento intensivo por várias horas ao dia, principalmente quando a recuperação entre as sessões é negligenciada, pode estar associado a lesões cardíacas e, se mantidos cronicamente a formação de tecido fibroso evidenciada nas paredes atriais e do ventrículo direito criando um substrato para arritmias atriais e ventriculares de potencial maligno podendo contribuir para morte súbita (18).

Os efeitos nocivos do excesso de exercício aeróbico já foram reproduzidos em animais. Camundongos, depois de forçados a correr até a exaustão todos os dias durante 4 meses, apresentaram alargamento das cavidades cardíacas, cicatrizes no miocárdio e predisposição de alterações no ritmo ventricular semelhantes aos observados em atletas veteranos. Entretanto, quando esses animais seguiam protocolo de destreinamento, eram verificadas significativas melhorias nas anormalidades cardíacas com alguma regressão da fibrose e da tendência de desenvolvimento de arritmias severas (18, 73).

Outros estudos já demonstraram resultados bastante similares e sugerem a existência de curva “U” onde tanto a ausência de exercícios aeróbicos como o excesso podem contribuir para deteriorar a saúde cardiovascular, sendo, portanto, indicada a moderação (73).



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McARDLE W.D., KATCH F.I., KATCH V.L. *Exercise physiology: nutrition, energy, and human performance*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2010. p.
2. GUYTON A.C., HALL J.E. *Textbook of medical physiology*. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996. XLIII, 1 148 p.
3. BOOTMAN M.D., SMYRNIAS I., THUL R., COOMBES S., RODERICK H.L. Atrial cardiomyocyte calcium signalling. In: *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813(5):922-34.
4. KLABUNDE R.E. *Cardiovascular physiology concepts*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer; 2012. XI, 243 p.
5. BROOKS G.A., FAHEY TD, BALDWIN K.M. *Exercise physiology: human bioenergetics and its applications*. 4th ed. Boston: McGraw-Hill; 2005. XXI, 876, 7, 22 p.
6. VINCENT J.L. Understanding cardiac output. In: *Crit Care*. 2008;12(4):174.
7. KOBIRUMAKI-SHIMOZAWA F., INOUE T., SHINTANI S.A., OYAMA K., TERUI T., MINAMISAWA S., et al. Cardiac thin filament regulation and the Frank-Starling mechanism. In: *The journal of physiological sciences: JPS*. 2014;64(4):221-32.
8. SHIELS H.A., WHITE E. The Frank-Starling mechanism in vertebrate cardiac myocytes. In: *J Exp Biol*. 2008;211(Pt 13):2005-13.
9. HALLIWILL J.R., SIECK D.C., ROMERO S.A., BUCK T.M., ELY M.R. Blood pressure regulation X: what happens when the muscle pump is lost? Post-exercise hypotension and syncope. In: *Eur J Appl Physiol*. 2014;114(3):561-78.
10. MUNDEL T., PERRY B.G., AINSLIE P.N., THOMAS K.N., SIKKEN E.L., COTTER J.D., et al. Postexercise orthostatic intolerance: influence of exercise intensity. In: *Exp Physiol*. 2015;100(8):915-25.
11. SUTTON R. The Value of tilt testing and autonomic nervous system assessment. In: *Cardiol Clin*. 2015;33(3):357-60.
12. La GERCHE A., HEIDBUCHEL H. Can intensive exercise harm the heart? You can get too much of a good thing. In: *Circulation*. 2014;130(12):992-1002.
13. CHARLTON G.A., CRAWFORD M.H. Physiologic consequences of training. In: *Cardiol Clin*. 1997;15(3):345-54.
14. NOBREGA A.C., O'LEARY D., SILVA B.M., MARONGIU E., PIEPOLI M.F., CRISAFULLI A. Neural regulation of cardiovascular response to exercise: role of central command and peripheral afferents. In: *Biomed Res Int*. 2014;2014:478965.
15. ARNOLD J.M., FITCHETT D.H., HOWLETT J.G., LONN E.M., TARDIF J.C. Resting heart rate: a modifiable prognostic indicator of cardiovascular risk and outcomes? In: *The Canadian journal of cardiology*. 2008;24 Suppl A:3A-8A.

16. NORTON J.M. Toward consistent definitions for preload and afterload. In: *Adv Physiol Educ.* 2001;25(1-4):53-61.
17. ROWLAND T. Endurance athletes' stroke volume response to progressive exercise: a critical review. In: *Sports Med.* 2009;39(8):687-95.
18. O'KEEFE J.H., PATIL H.R., LAVIE C.J., MAGALSKI A., VOGEL R.A., McCULLOUGH PA. Potential adverse cardiovascular effects from excessive endurance exercise. In: *Mayo Clin Proc.* 2012;87(6):587-95.
19. LINDEN R.J. Atrial receptors and heart volumes. In: *Adv Exp Med Biol.* 1995;381:125-34.
20. COYLE E.F., GONZALEZ-ALONSO J. Cardiovascular drift during prolonged exercise: new perspectives. In: *Exerc Sport Sci Rev.* 2001;29(2):88-92.
21. WINGO J.E., GANIO M.S., CURETON K.J. Cardiovascular drift during heat stress: implications for exercise prescription. In: *Exerc Sport Sci Rev.* 2012;40(2):88-94.
22. DAWSON E., GEORGE K., SHAVE R., WHYTE G., BALL D. Does the human heart fatigue subsequent to prolonged exercise? In: *Sports Med.* 2003;33(5):365-80.
23. SCOTT J.M., WARBURTON D.E. Mechanisms underpinning exercise-induced changes in left ventricular function. In: *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(8):1400-7.
24. COYLE E.F. Cardiovascular drift during prolonged exercise and the effects of dehydration. In: *Int J Sports Med.* 1998;19 Suppl 2:S121-4.
25. La GERCHE A., #233, GEWILLIG M. What limits cardiac performance during exercise in normal subjects and in healthy fontan patients? In: *International Journal of Pediatrics.* 2010;2010.
26. BIDART C.M., ABBAS A.E., PARISH J.M., CHALIKI H.P., MORENO C.A., LESTER S.J. The noninvasive evaluation of exercise-induced changes in pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance. In: *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(3):270-5.
27. HSU A.R., BARNHOLT K.E., GRUNDMANN N.K., LIN J.H., McCALLUM S.W., FRIEDLANDER A.L. Sildenafil improves cardiac output and exercise performance during acute hypoxia, but not normoxia. In: *J Appl Physiol* (1985). 2006;100(6):2031-40.
28. GHOFRANI H.A., REICHENBERGER F., KOHSTALL M.G., MROSEK E.H., SEEGER T., OLSCHESKI H., et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. In: *Ann Intern Med.* 2004;141(3):169-77.
29. ROWLAND T., UNNITHAN V. Myocardial inotropic response to progressive exercise in healthy subjects: a review. In: *Curr Sports Med Rep.* 2013;12(2):93-100.
30. ERDMANN E. Digitalis-friend or foe? In: *Eur Heart J.* 1995;16 Suppl F:16-9.
31. DUNCKER D.J., BACHE R.J. Regulation of coronary blood flow during exercise. In: *Physiol Rev.* 2008;88(3):1009-86.
32. Sudden death in a 47-year-old marathon runner. In: *Am J Med.* 1984;76(3):517-26.
33. DOUGLAS P.S., O'TOOLE M.L., HILLER W.D., REICHEK N. Different effects of prolonged exercise on

- the right and left ventricles. In: *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(1):64-9.
34. OXBOROUGH D., BIRCH K., SHAVE R., GEORGE K. "Exercise-induced cardiac fatigue"-a review of the echocardiographic literature. In: *Echocardiography*. 2010;27(9):1130-40.
35. EISNER D. Calcium in the heart: from physiology to disease. In: *Exp Physiol*. 2014;99(10):1273-82.
36. MITCHELL J.H., HASKELL W., SNELL P., VAN CAMP S.P. Task Force 8: classification of sports. In: *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1364-7.
37. CAMM A.J., FEI L. Chronotropic incompetence-Part I: normal regulation of the heart rate. In: *Clin Cardiol*. 1996;19(5):424-8.
38. HUANG C.J., WEBB H.E., ZOURDOS M.C., ACEVEDO E.O. Cardiovascular reactivity, stress, and physical activity. In: *Frontiers in physiology*. 2013;4:314.
39. LINDINGER M.I. Potassium regulation during exercise and recovery in humans: implications for skeletal and cardiac muscle. In: *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1995;27(4):1011-22.
40. LINDINGER M.I., SJOGAARD G. Potassium regulation during exercise and recovery. In: *Sports Med*. 1991;11(6):382-401.
41. OPIE L.H. *Heart physiology: from cell to circulation*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. XIX, 648 p.
42. PLEWS D.J., LAURSEN P.B., STANLEY J., KILDING A.E., BUCHHEIT M. Training adaptation and heart rate variability in elite endurance athletes: opening the door to effective monitoring. In: *Sports Med*. 2013;43(9):773-81.
43. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
44. GARCIA A.J., 3rd, KOSCHNITZKY J.E., DASHEVSKIY T., RAMIREZ J.M. Cardiorespiratory coupling in health and disease. In: *Auton Neurosci*. 2013;175(1-2):26-37.
45. COOTE J.H. Recovery of heart rate following intense dynamic exercise. In: *Exp Physiol*. 2010;95(3):431-40.
46. CYGANKIEWICZ I., ZAREBA W. Heart rate variability. In: *Handb Clin Neurol*. 2013;117:379-93.
47. MARSAC J. [Heart rate variability: a cardiometabolic risk marker with public health implications]. In: *Bull Acad Natl Med*. 2013;197(1):175-86.
48. STYS A., STYS T. Current clinical applications of heart rate variability. In: *Clin Cardiol*. 1998;21(10):719-24.
49. HOTTENROTT K., HOOS O., ESPERER H.D. [Heart rate variability and physical exercise. Current status]. *HERZ*. 2006;31(6):544-52.
50. SACKNOFF D.M., GLEIM G.W., STACHENFELD N., COPLAN N.L. Effect of athletic training on heart rate variability. In: *Am Heart J*. 1994;127(5):1275-8.
51. KENNEY W.L., WILMORE J.H., COSTILL D.L., WILMORE J.H. *Physiology of sport and exercise*. 5th ed.

Champaign, IL: Human Kinetics; 2012. XVII, 621 p.

52. PETOUSI N., CROFT Q.P., CAVALLERI G.L., CHENG H.Y., FORMENTI F., ISHIDA K., *et al.* Tibetans living at sea level have a hyporesponsive hypoxia-inducible factor system and blunted physiological responses to hypoxia. In: *J Appl Physiol* (1985). 2014;116(7):893-904.
53. SCHMIDT-NIELSEN K. *Animal physiology: adaptation and environment*. 5th ed. Cambridge England; New York, NY, USA: Cambridge University Press; 1997. VIII, 607 p.
54. LAUGHLIN M.H., DAVIS M.J., SECHER N.H., VAN LIESHOUT J.J., ARCE-ESQUIVEL A.A., SIMMONS G.H., *et al.* Peripheral circulation. In: *Comprehensive Physiology*. 2012;2(1):321-447.
55. LAUGHLIN M.H. Distribution of skeletal muscle blood flow during locomotory exercise. In: *Adv Exp Med Biol*. 1988;227:87-101.
56. LAUGHLIN M.H., ROSEGUINI B. Mechanisms for exercise training-induced increases in skeletal muscle blood flow capacity: differences with interval sprint training versus aerobic endurance training. In: *J Physiol Pharmacol*. 2008;59 Suppl 7:71-88.
57. LAUGHLIN M.H., ARMSTRONG R.B. Muscle blood flow during locomotory exercise. In: *Exerc Sport Sci Rev*. 1985;13:95-136.
58. de HON O., KUIPERS H., VAN BOTTENBURG M. Prevalence of doping use in elite sports: a review of numbers and methods. In: *Sports Med*. 2015;45(1):57-69.
59. HARDEMAN M., ALEXY T., BROUWER B., CONNES P., JUNG F., KUIPERS H., *et al.* EPO or PlacEPO? Science versus practical experience: panel discussion on efficacy of erythropoetin in improving performance. In: *Biorheology*. 2014;51(2-3):83-90.
60. SHEPHARD R. J. Tests of maximum oxygen intake. A critical review. In: *Sports Med*. 1984;1(2):99-124.
61. POWERS S.K., HOWLEY E.T. *Exercise physiology: theory and application to fitness and performance*. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015. pages cm p.
62. HALLIWILL J.R., BUCK T.M., LACEWELL A.N., ROMERO S.A. Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilatation: what happens after we exercise? In: *Exp Physiol*. 2013;98(1):7-18.
63. LEVINE B.D. VO₂max: what do we know, and what do we still need to know? In: *J Physiol*. 2008;586(1):25-34.
64. NAYLOR L.H., GEORGE K., O'DRISCOLL G., GREEN D.J. The athlete's heart: a contemporary appraisal of the 'Morganroth hypothesis'. In: *Sports Med*. 2008;38(1):69-90.
65. LONGHURST J.C., STEBBINS C.L. The power athlete. In: *Cardiol Clin*. 1997;15(3):413-29.
66. BRAUN L.T. Physiologic versus pathologic hypertrophy: endurance exercise and chronic pressure overload. In: *J Cardiovasc Nurs*. 1994;8(4):39-56.
67. BRITO DIAZ B., ALEMAN SANCHEZ J.J., CABRERA DE LEON A. [Resting heart rate and cardiovascular disease]. In: *Med Clin (Barc)*. 2014;143(1):34-8.
68. DICKHUTH H.H., ROCKER K., MAYER F., KONIG D., KORSTEN-RECK U. [Endurance training and cardiac adaptation (athlete's heart)]. In: *Herz*. 2004;29(4):373-80.

69. OPONDO M.A., SARMA S., LEVINE B.D. The Cardiovascular Physiology of Sports and Exercise. In: *Clin Sports Med*. 2015;34(3):391-404.
70. QUATTRINI F.M., PELLICCIA A., ASSORGI R., Di PAOLO F.M., SQUEO M.R., CULASSO F., *et al*. Benign clinical significance of J-wave pattern (early repolarization) in highly trained athletes. In: *Heart Rhythm*. 2014;11(11):1974-82.
71. GIADA F., CONTE R., PESCATORE V., BRUGIN E. Sports and arrhythmias. In: *Minerva Med*. 2011;102(3):239-47.
72. ZEHENDER M., MEINERTZ T., KEUL J., JUST H. ECG variants and cardiac arrhythmias in athletes: clinical relevance and prognostic importance. In: *Am Heart J*. 1990;119(6):1378-91.
73. SHARMA S., MERGHANI A., MONT L. Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. In: *Eur Heart J*. 2015;36(23):1445-53.
74. SOROKIN A.V., ARAUJO C. G., ZWEIBEL S., THOMPSON P.D. Atrial fibrillation in endurance-trained athletes. In: *Br J Sports Med*. 2011;45(3):185-8.
75. WASFY M. M., WEINER R. B. Differentiating the athlete's heart from hypertrophic cardiomyopathy. In: *Current opinion in cardiology*. 2015;30(5):500-5.
76. ARBAB-ZADEH A., PERHONEN M., HOWDEN E., PESHOCK R.M., ZHANG R., ADAMS-HUET B., *et al*. Cardiac remodeling in response to 1 year of intensive endurance training. In: *Circulation*. 2014;130(24):2152-61.
-

5

**Circulação
sanguínea e
exercício**

5 Circulação sanguínea e exercício

Apesar de desconhecer a existência dos capilares e a participação do oxigênio nas trocas gasosas, William Harvey foi o primeiro a definir o conceito de sistema circulatório. Entretanto, muitos aspectos da fisiologia muscular não eram compreendidos ou adequadamente integrados com outros sistemas.

Por exemplo, a observação visual do corpo de um indivíduo forte e atlético, com inúmeros grupamentos musculares extremamente hipertrofiados, poderia sugerir que a manutenção da força e a capacidade de realizar trabalho de forma sustentada e repetitiva fosse proporcional ao tamanho do próprio músculo. Não é! Para serem efetivos a médio e longo prazo, os músculos precisam receber constantemente nutrientes da circulação representada por vasos de vários calibres conectados a bomba cardíaca e influenciados pelo sistema neuroendócrino e pela velocidade do fluxo sanguíneo.

Para cada fibra muscular, artérias e a microscópica rede de arteríolas e capilares, são capazes de distribuir oxigênio e nutrientes necessários a produção de ATP durante o esforço sustentado. Ao mesmo tempo, veias de grande calibre permitem o retorno de sangue para o coração assegurando não apenas a eliminação de dióxido de carbono mas também a própria força de contração do miocárdio.

Em sociedades primitivas, o alimento era coletado e/ou caçado, moradias construídas e sangrentas batalhas travadas com músculos humanos cuja oferta de oxigênio e nutrientes através da circulação era essencial a sobrevivência. Ainda hoje, o sistema circulatório possibilita a realização de certos trabalhos com alta exigência física (estivador, pedreiro etc) ou mesmo a capacidade humana de correr uma maratona.

Apesar disso, o sistema circulatório não deve ser considerado um simples sistema de dutos envolvido no mero transporte dos elementos do sangue. Na realidade, este sistema é extremamente plástico podendo, em resposta crônica ao exercício físico, aumentar sua capacidade de dilatação, expandir sua rede de arteríolas e capilares e ainda influenciar diretamente a homeostasia do sangue e a resposta imune. Por outro lado, diante da ausência de estímulos que modifiquem periodicamente o fluxo sanguíneo como ocorre no sedentarismo, o sistema circulatório expressa fenótipo vasoconstritor, a rede de capilares diminui e aumentam as possibilidades de coagu-

lação, inflamação e doenças obstrutivas como a aterosclerose.



OBJETIVOS

Neste capítulo, o aluno deverá compreender:

- Os fatores que determinam a velocidade e distribuição do fluxo sanguíneo tecidual durante o exercício e os principais mecanismos de controle neuroendócrino;
- O papel do endotélio vascular no controle da resistência vascular e do fluxo local durante o exercício;
- O comportamento e os mecanismos de controle da temperatura corporal durante o exercício no frio e no calor e as respostas crônicas observadas após período de treinamento físico.

5.1 Regulação do sistema cardiocirculatório durante o exercício

“O sistema cardiovascular humano evoluiu como uma importante parte da fisiologia dos caçadores pré-históricos humanos que corriam por suas vidas.”

Paul Shepard

Durante o exercício, os mecanismos de controle cardiovascular devem lidar com objetivos fisiológicos que se antagonizam. Nesse contexto, precisam disponibilizar quantidades adequadas de oxigênio para satisfazer à demanda dos músculos em atividade e garantir a remoção de produtos finais do metabolismo e, ao mesmo tempo, regular a pressão arterial a fim de manter suficiente perfusão sanguínea para os órgãos vitais (1, 2).

O fluxo sanguíneo, para os músculos estriados ativos, aumenta muito rapidamente com o início do exercício, e continua se elevando de forma proporcional ao aumento no consumo de oxigênio evidenciando que a taxa metabólica do músculo exerce significativa influência no controle do fluxo sanguíneo durante o exercício (1).

Em exercícios dinâmicos, realizados com grandes grupamentos muscula-

res, como a corrida, ocorre pronunciada vasodilatação muscular reduzindo a RVP que, apesar de facilitar o desvio de sangue para esse local e aumentar o DC secundariamente à redução na pós-carga, impõe severo desafio ao sistema cardiovascular, que precisa manter a pressão suficientemente elevada para perfundir os leitos vasculares do cérebro e outros órgãos (1, 3).

Assim, se faz necessária a modulação sobre os tónus do músculo liso vascular em diferentes leitos do organismo (3). Para compreendermos o controle e a regulação cardiovascular durante o exercício, vamos, inicialmente, estabelecer os elementos fundamentais desse sistema e seu princípio de funcionamento.

5.1.1 Sistema circulatório

Os vasos sanguíneos consistem em artérias, arteríolas, capilares, vênulas e veias. Artérias sistêmicas são estruturas elásticas e musculares capazes de suportar grande pressão e representam, juntamente, com as veias, a macrocirculação. Em repouso, a pressão média situa-se em torno de 100mmHg na aorta, mas diminui ao longo do sistema circulatório se aproximando de zero quando alcança a proximidade do átrio direito na veia cava.

A manutenção da pressão do sistema circulatório é função das arteríolas, metarteríolas e esfíncteres pré-capilares que, coletivamente, são conhecidos como microcirculação sendo indispensáveis para garantir a oferta de volumes adequados de sangue para os tecidos em processo regulado pelo controle neural simpático e respostas metabólicas locais (2).

Artérias, arteríolas e veias, são formadas por três camadas de células: a íntima, a média e a adventícia (4). A íntima é composta por células endoteliais e se encontra separada da camada média por lâmina basal elástica. A camada média, por sua vez, é formada por células de músculo liso, lâmina elástica, feixes de fibras de colágeno e fibrilas elásticas apoiadas em matriz extracelular. Já a camada adventícia encontra-se separada da média por lâmina elástica externa, sendo constituída por colágeno e fibroblastos, e abriga todas as inervações autonômicas responsáveis pelo controle extrínseco do tónus vascular (4).

A contração do músculo liso corresponde à redução do diâmetro do vaso

que eleva a resistência ao fluxo sanguíneo e depende da interação dos íons cálcio com a proteína calmodulina presente no sarcoplasma do músculo liso vascular. Diferentemente do musculoesquelético, a atividade da miosina ATPase é estimulada, nesse tecido, a partir da produção do inositol trifosfato, formado pela degradação do fosfatidil inositol da membrana, a partir da atividade catalítica da enzima fosfolipase C.

A interação acto-miosina, no músculo liso, depende da ativação do complexo cálcio-calmodulina e, portanto, da presença de íons cálcio no sarcoplasma. Uma vez ativada, a calmodulina é capaz de fosforilar uma enzima cinase (MLCK) que fosforila a cadeia leve da cabeça da miosina, determinando aumento de sua atividade ATPase e conseqüente contração muscular.

O estado metabólico do tecido é o principal determinante no controle local da perfusão tecidual. Nucleosídeos, como a adenosina e os nucleotídeos, como ATP e ADP, a partir de estímulos como trombina e fluxo sanguíneo, podem ser liberados pelo endotélio, exercendo importante efeito modulador do tônus. Dessa forma, a adenosina liga-se a receptores purinérgicos P2 localizados no músculo liso e determina o relaxamento do músculo liso (4).

A microcirculação constitui o componente da circulação sistêmica e pulmonar especialmente adaptado para a nutrição dos tecidos e remoção dos produtos de excreção celular, ou seja, as trocas do sangue com os tecidos. O limite entre a macro e a microcirculação não possui uma definição exata, porém usualmente classificam-se como microvasos aqueles que possuem diâmetros inferiores a 150 μm e pelo calibre, possuem papel decisivo na determinação da RVP durante o exercício.

Os capilares, possuem diâmetros que variam entre 2 e 9 μm , e apresentam uma única camada de células endoteliais sobre uma membrana basal. São provenientes de ramificações das metarteríolas, que podem originar, em média, uma dezena de capilares cada uma, podendo conter, em suas bifurcações, os esfíncteres pré-capilares, estruturas musculares que circundam a entrada dos capilares e controlam o fluxo capilar. Os esfíncteres pré-capilares são também responsáveis pelo fenômeno fisiológico de redistribuição do fluxo sanguíneo de um leito capilar a outro (*shunting*).

O leito capilar é responsável pela nutrição aos tecidos, pois é na fina parede capilar que ocorre a troca de fluidos, eletrólitos e oxigênio. Os capilares não contêm músculo liso e não desempenham qualquer papel na regulação de seu próprio fluxo. A passagem, em seu interior, é tão estreita, que hemácias precisam passar em fila indiana e ainda sofrem deformação que depende da integridade de suas estruturas.

A elevação excessiva do fluxo sanguíneo sobre os capilares pode produzir destruição desses vasos e das células teciduais adjacentes, então, o controle da constrição arteriolar é essencial para manter a integridade dessas estruturas. Em algumas condições fisiopatológicas como a hipertensão arterial, poderá existir rarefação capilar resultante da adaptação arteriolar que reduz sua capacidade de dilatação a fim de manter a integridade capilar.

Uma das causas da rarefação capilar é a inatividade física e já se encontra bem evidenciado que o treinamento físico aeróbico é capaz de promover angiogênese microvascular e contribuir para aumento do número de capilares e até mesmo de arteríolas, condição que favorece a nutrição tecidual e colabora para o controle da pressão sistêmica.

Em repouso, as arteríolas do musculoesquelético inativo permanecem em sua maioria vasocontraídas para que o sangue seja direcionado a outras áreas. Entretanto, durante o exercício, de acordo com a necessidade dos músculos em contração, as arteríolas que irrigam esse local se dilatam permitindo o transporte de oxigênio e nutrientes para o tecido. Apesar disso, à medida que a intensidade do exercício aumenta até mesmo os leitos vasculares, que oferecem sangue para os músculos ativos, podem sofrer vasoconstrição a fim de que a pressão sistêmica não se reduza excessivamente.

Como a maior parte do volume sanguíneo é armazenada nas veias, elas são, muitas vezes, chamadas de vasos de capacitância venosa. Conforme elucidado, as veias podem ser vasocontraídas pela estimulação simpática e pela compressão mecânica, ambos fatores importantes durante o exercício.

A organização do músculo liso vascular é ideal para regular o fluxo de sangue para o músculo ativo e, ao mesmo tempo, manter a pressão arterial sistê-

mica. Assim, o fluxo é redirecionado das vísceras para músculos ativos sendo distribuído pelo musculoesquelético de acordo com a intensidade do exercício. O fluxo de sangue diminui nas fibras do tipo II e aumenta nas fibras do tipo I durante o exercício em baixa intensidade. Em contraste, durante exercícios de alta intensidade, o fluxo de sangue aumenta também para as fibras do tipo II, porém, a magnitude de aumento é menor do que na fibra do tipo I.

O músculo liso possui fibras menores, não estriadas e que contraem mais lentamente e ao longo de maior comprimento em comparação ao musculoesquelético e utiliza um mecanismo onde é capaz de se manter contraído apesar da redução da atividade simpática. Isto permite que o tônus vascular seja mantido com pequeno gasto de energia. Durante o exercício, o músculo liso vascular é controlado pela combinação de fatores metabólicos, miogênicos (intrínsecos do músculo) e neurais.

Existem dois tipos de músculo liso na circulação. O primeiro deles é o unitário que não recebe inervação direta apresentando elevada atividade miogênica. É altamente responsivo ao estiramento e estimulantes químicos sendo o tipo mais predominante no esfíncter pré-capilar. Como é responsável pelo controle do fluxo sanguíneo local, o músculo liso unitário é importante para direcionar o fluxo sanguíneo ao musculoesquelético durante o exercício.

Outro tipo de músculo liso é o multiunitário, que recebe ampla inervação simpática, sendo o tipo de músculo liso predominante nas grandes artérias, arteríolas, veias, anastomoses arteriovenosas cutâneas e também na musculatura externa dos esfíncteres pré-capilares. Durante o exercício intenso, a ação do músculo liso multiunitário parece se sobrepor a do músculo liso unitário para preservação da pressão sanguínea resultando, muitas vezes, em vasoconstrição, nos músculos ativos, podendo limitar o fluxo sanguíneo e a necessária oferta de oxigênio financiadora do processo contrátil.

5.1.2 Determinantes do fluxo sanguíneo

A taxa na qual o sangue flui através da circulação é determinada pela pressão sanguínea que, como exposto, pode ser representada como o produto entre DC e RVP. A RVP total é a resistência imposta ao fluxo sanguíneo pela circula-

ção sendo resultado do atrito que a parede dos vasos exerce sobre a passagem do sangue.

Em um DC constante, o fluxo de sangue tecidual é regulado pelo aumento ou diminuição do calibre dos vasos localizados nesses tecidos. De fato, o controle do fluxo sanguíneo através da pressão e da resistência vascular é definido pela lei de Poiseuille, estabelecendo que o fluxo através de um tubo varia de forma diretamente proporcional com a pressão e com a quarta potência do raio do tubo sendo também, inversamente proporcional ao seu comprimento e à viscosidade do fluido. Desses 4 fatores (pressão, raio do vaso, comprimento e viscosidade), o comprimento é o único que não se modifica em um sistema fisiológico (2).

Durante o exercício, o fluxo para os músculos ativos pode aumentar até 5 vezes graças a elevações significativas do DC e da PAS que impulsiona o sangue em direção a esses tecidos. Já a distribuição do sangue é predominantemente controlada por variações no tamanho das arteríolas. Esses controles são extremamente sensíveis, pois, como o fluxo varia em relação à quarta potência do raio, se o raio de um vaso de 5mm com fluxo de 10ml por segundo diminuir 0.8mm, o fluxo será reduzido em 16% caindo para 5ml por segundo. Da mesma forma, um pequeno aumento do raio do vaso resultará em aumento significativo do fluxo sanguíneo (2).

Os mecanismos de controle circulatório asseguram volume vascular constante por meio da modulação do tamanho dos vasos sanguíneos e, para isso, depende da integração do controle do DC e da resistência dos vasos sanguíneos.

Normalmente, a viscosidade não afeta o fluxo sanguíneo tão acentuadamente. Durante o exercício, o aumento da temperatura corporal eleva a viscosidade do sangue, porém, com pouco efeito sobre o fluxo sanguíneo para os músculos ativos. Entretanto, quando o hematócrito (percentual de células presentes no sangue) fica anormalmente elevado, como na policitemia vera, o aumento da viscosidade sanguínea reduz o fluxo sanguíneo. Nesse contexto, o frio extremo também pode aumentar a viscosidade a ponto de impedir severamente o fluxo de sangue (2).

Da mesma forma, a administração de eritropoítina e prática do *doping* sanguíneo, apesar de melhorarem o transporte de oxigênio, elevam a viscosidade sanguínea representando efeito colateral que pode ser agravado em estados de desidratação e hipovolemia frequentemente verificado em atletas de provas longas.

5.1.3 Controle e regulação cardiovascular durante o exercício

O conceito de comando central durante o exercício tem sido classicamente definido como um mecanismo de ativação paralela dos centros de controle cardiovascular e de controle motor desprovido de *feedback* negativo (*feedforward*). Esse *feedforward* encontra-se relacionado com a resposta cardiovascular imediata, no início ou mesmo em antecipação ao exercício quando não existe tempo suficiente para as aferências periféricas alcançarem o tronco cerebral (5).

Existem evidências de que o comando central sobre as respostas cardiovasculares esteja intimamente associado à percepção subjetiva de esforço e intensidade do exercício. Assim, apesar do *feedback* dos músculos ativos durante o exercício ser capaz de modular as respostas do comando central, ele não é um requisito indispensável (5).

O recrutamento de unidades motoras ou a produção de força muscular resultantes do aumento do *feedback* aferente, encontra-se tipicamente associado a índices de percepção do esforço. Ainda mais importante é o fato de que modificações na percepção de esforço, mesmo sem alterações nas entradas aferentes musculares durante o exercício constante, podem modificar as respostas cardiovasculares sugerindo que na realidade, é a sensação de esforço quem regula o comando central (5).

É possível que o comando central funcione como sistema de *feedback* respondendo a percepção de esforço individual a fim de promover modificações proporcionais nas respostas cardiovasculares que não requerem, necessariamente, ativação paralela de unidades motoras para exercer suas influências (5).

A regulação da pressão sanguínea e da circulação tecidual é afetada pelos **centros de controle cardiovascular localizados no sistema nervoso central,**

pelo metabolismo local dos tecidos, pela regulação intrínseca e pelos aferentes musculares (5-7).

Durante o exercício, vários mecanismos de controle circulatório atuam para aumentar ou manter a pressão sanguínea e antagonizam as forças dilatadoras provenientes do metabolismo local. Isto significa que durante o exercício intenso, existem limitações no alcance do fluxo sanguíneo máximo para os músculos ativos e para pele a fim de que a pressão sanguínea possa ser mantida.

O **controle neural** da circulação envolve o **comando central** no córtex cerebral, o **centro de controle cardiovascular (CVC)** no tronco cerebral e **aferentes periféricos**. Os aferentes periféricos incluem o **hipotálamo, os barorreceptores, os quimiorreceptores e os aferentes musculares (2, 8, 9).**

O comando central representa um conjunto de neurônios localizados no córtex insular e córtex cingulado anterior que são áreas que se comunicam com estruturas de integração cardiovascular localizadas no tálamo e tronco cerebral. Entre essas, destaca-se a **região locomotora subtalâmica**, mesma área associada com o recrutamento de unidades motoras para marcha e controle ventilatório (2, 6).

Através da estimulação do centro cardioinibitório na medula, o comando central está envolvido na remoção das influências parassimpáticas durante o exercício sendo responsável pelo controle da FC, PAM e contratilidade ventricular. Faz isso, controlando o CVC e o nível da atividade eferente simpática e parassimpática (6).

O comando central também inicia a atividade simpática influenciando diretamente áreas do CVC que se encontram localizadas na formação reticular. Durante o exercício, a estimulação do CVC por intermédio do comando central, resulta na vasoconstrição circulatória, no aumento da FC, no aumento da força de contração do miocárdio e no aumento da velocidade de condução do impulso para o coração (2).

O CVC é representado por um conjunto de células nervosas localizadas na formação reticular do tronco cerebral entre a ponte e a medula. Quatro áreas,

algumas vezes chamadas de centro vasomotor, já foram identificadas nessa região como sendo particularmente importantes no controle vascular (2). São elas: as áreas pressora e depressora que, respectivamente, aumentam ou reduzem a pressão sanguínea modulando o tônus vascular, e os centros cardioacelerador e cardioinibitório, aumentando a FC quando a área pressora é estimulada ou a diminui quando se eleva o tônus vagal (2, 6).

Durante o exercício, o CVC recebe impulsos do comando central, hipotálamo, barorreceptores, quimiorreceptores e aferentes musculares que determinam o nível do DC e da resistência periférica (2). O CVC também é diretamente afetado pelos níveis de O_2 e CO_2 no sangue. Reduções na PCO_2 que podem ocorrer em decorrência da hiperventilação provocam diminuição da pressão sanguínea, ao passo que a redução da PO_2 , como a que ocorre na altitude, estimula o CVC (2, 6).

A parte anterior do hipotálamo é responsável por exercer influências no CVC para dilatar os vasos da pele em resposta ao aumento da temperatura corporal. Já sua parte posterior induz vasoconstrição em resposta à diminuição da temperatura corporal (2).

Coração, grandes artérias (principalmente seio carotídeo e aorta) e vasos pulmonares possuem barorreceptores que são receptores sensíveis ao estiramento de suas paredes (10). Quando a pressão diminui, eles influenciam o CVC aumentando a FC, a contratilidade cardíaca e a resistência vascular (11). Estão envolvidos na regulação crônica e aguda da pressão arterial. Os barorreceptores atriais estimulam a liberação de vasopressina pela pituitária que, além de aumentar o tônus vascular, também reduz a produção renal de urina (2).

Os barorreceptores da artéria pulmonar quando ativados, induzem vasoconstrição mediada pelo sistema nervoso simpático e estímulos sobre os músculos respiratórios para aumentar a ventilação durante o exercício, e podem igualmente ser estimulados em condições de hipóxia (12).

Os barorreceptores trabalham com base nos valores de pressão centralmente estabelecidos (*set point*). Se a pressão aumenta acima do estabelecido, eles disparam impulsos para o CVC reduzindo a atividade simpática e provoca di-

minuição da pressão (8). Quando a pressão alcança novamente o *set point*, a atividade dos barorreceptores diminui. O reverso também é verdadeiro quando a pressão se encontra abaixo do *set point*. Impulsos provenientes dos barorreceptores para o CVC diminuem provocando aumentos na pressão (6, 8).

No início do exercício, o *set point* dos barorreceptores deve aumentar permitindo aumentos imediatos da FC e da pressão arterial (11). Esse barorreflexo é crítico para que uma rápida resposta cardiovascular ocorra no início do exercício e parece ser maior em indivíduos fisicamente condicionados. Os barorreceptores estimulam a vasodilatação da circulação muscular quando a pressão aumenta e provocam vasoconstrição quando a pressão diminui (2, 6).

Os quimiorreceptores encontram-se localizados na aorta e na carótida (9). Respondem à diminuição de PO_2 e pH e aos aumentos da PCO_2 enviando impulsos para áreas do CVC. Como os barorreceptores, eles estabelecem um *set point* e trabalham por *feedback* negativo: eles aumentam os impulsos para o CVC quando o PO_2 ou o pH encontram-se baixos ou quando o PCO_2 se encontra acima do *set point*, e diminui os impulsos quando os valores se movem em outra direção (6, 9).

Os aferentes musculares são classificados como sendo do tipo I, II, III e IV. Fibras I e II são altamente mielinizadas e representam as terminações nervosas para os fusos musculares e órgão tendinoso de Golgi, e não têm efeito cardiovascular (9). Já os aferentes III e IV podem ser excitados por estímulos mecânicos, térmicos e químicos, e com isso enviam sinais para o CVC promovendo aumento da pressão sanguínea, vasoconstrição dos vasos e aumentando a FC e a contratilidade cardíaca (6, 7, 9, 10).

Os aferentes do tipo III são particularmente sensíveis à deformação mecânica ou por estiramento sendo chamados de ergo ou mecanorreceptores já que são ativados simplesmente pela contração muscular (11). Durante o exercício com elevado componente estático, eles respondem mais rapidamente do que as fibras do tipo IV. Essas, por sua vez, são mais responsivas aos estímulos químicos, incluindo aumento de potássio, redução do pH e secreção de prostaglandinas (9).

Os aferentes musculares são mais ativos durante o exercício intenso quando o metabolismo do músculo passa a provocar vasodilatação local significativa por autorregulação (9). Se fosse permitido que os músculos dilatasse maximamente, a pressão sanguínea iria diminuir demais sacrificando a força de condução do fluxo sanguíneo. Entretanto, o *feedback*, proveniente dos aferentes III e IV, limita a vasodilatação local contribuindo na manutenção da pressão (6, 9, 13).

As respostas induzidas pelos aferentes III e IV, também chamado de reflexo pressor muscular, são importantes para modular elevações na FC e ventilação paralelamente à atividade muscular (13, 14). O aumento da FC, em resposta ao alongamento do gastrocnêmio, é abolido com o bloqueio parassimpático indicando que a ativação dos mecanorreceptores musculares é capaz de inibir a atividade parassimpática e contribuir para aumentos da FC no início do exercício (13, 14).

A liberação das catecolaminas adrenalina e noradrenalina por parte da medula adrenal, afeta tanto a circulação sistêmica como o coração. No coração, ambos os hormônios aumentam o efeito da estimulação simpática exercendo cronotropia e inotropia positiva. Entretanto, possuem efeitos diferentes na modulação da constrição vascular. Apesar de tanto adrenalina como noradrenalina estimularem os receptores alfa-adrenérgicos para promover vasoconstrição, a adrenalina também estimula receptores beta 2 adrenérgicos que contribuem para vasodilatação (2).

No capítulo de sistema endócrino, vimos que o aumento significativo da concentração de adrenalina, no sangue, só ocorre no exercício intenso acima de 75% do VO_2 máximo, justificando o efeito desse hormônio na tentativa de elevação do fluxo de sangue para os leitos musculares esqueléticos e cardíaco. Nesses leitos vasculares, existe elevada densidade vascular de receptores beta-2 adrenérgicos, mas também há receptores alfa-adrenérgicos que antagonizam o efeito vasodilatador dos primeiros. O tônus resultante como dissemos, depende das necessidades metabólicas dos tecidos ativos e da imperiosa necessidade de se manter a pressão.

Quando a pressão diminui, os rins secretam renina que como vimos, pro-

move a síntese de angiotensina II, um potente agente vasoconstritor que atua tanto em artérias como em veias. A vasoconstrição resultante provoca aumento da RVP e do retorno venoso podendo promover elevação da pressão arterial (2). O sistema trabalha somente em uma direção aumentando a pressão quando ela cai e não exercendo nenhum efeito quando ela sobe (*feedforward*). Existem algumas evidências de que esse mecanismo tenha participação no aumento da pressão sanguínea durante o exercício já que a angiotensina II teria potencial para modular o *set point* de pressão no centro de controle cardiorrespiratório (4).

Por 25 anos se sabe que o barorreflexo arterial precisa ser alterado do valor de repouso para o de exercício em direção à intensidade do trabalho realizado (11). Evidências recentes sugerem que a ativação do comando central e do reflexo pressor dos aferentes III e IV sejam responsáveis, em conjunto ou isoladamente, por tal modulação do barorreflexo durante o exercício (7, 15).

O sistema renina angiotensina também promove a retenção de fluidos e sódio nos rins e com isso, contribui para aumento da volemia o que pode ser um potente efeito sobre a pressão arterial (2). Adicionalmente, a angiotensina tem efeito agudo de 24 horas estimulando a secreção de aldosterona que também eleva a retenção de sódio e água. Aberrações, nesse mecanismo de controle, são suspeitos de contribuírem para certos tipos de hipertensão arterial.

Após o exercício, há um período de hipotensão relativa que se encontra associado à redução da RVP e que pode estar relacionada à redução da atividade simpática, podendo ser mais pronunciada em indivíduos treinados e também em pacientes hipertensos já que ambos podem ativar mais intensamente o barorreflexo após o encerramento da atividade contrátil, os primeiros pela maior volemia e os últimos pelas características da própria doença (16).

5.1.4 Regulação metabólica do fluxo sanguíneo

Em repouso, o controle metabólico do fluxo sanguíneo é direcionado para manter a perfusão tecidual em taxa constante. Durante o exercício, o fluxo sanguíneo é redirecionado para aumentar em direção aos músculos ativos. O controle metabólico local ocorre em resposta às demandas de oxigênio e nutrien-

tes teciduais, e em resposta a aumentos do CO_2 , H^+ e temperatura (2).

O fluxo sanguíneo para o musculoesquelético é determinado pelo equilíbrio entre as necessidades metabólicas do músculo e as necessidades de manutenção da pressão. Quando o fluxo é inadequado, metabolitos vasodilatadores que acumulam nesse local, elevam o fluxo sanguíneo. Dessa forma, são fatores que estimulam a vasodilatação para o músculo ativo, adenosina, baixo PO_2 , alta PCO_2 , baixo pH e ácido láctico. Desses todos, a adenosina parece ser o mais importante.

O fluxo sanguíneo aumenta exponencialmente com o metabolismo. À medida que as necessidades de oxigênio, para os músculos, aumentam as arteríolas vasodilatam para permitir acréscimo do fluxo. Em níveis mais baixos de metabolismo, os esfíncteres pré-capilares abrem e fecham intermitentemente. Na alta intensidade de exercício, entretanto, permanecem abertos. Porém, conforme discutido anteriormente, existe um limite para obtenção de um fluxo sanguíneo máximo aos músculos ativos.

A atividade simpática para maioria dos vasos, incluindo o músculo, aumenta com a intensidade do exercício a fim de manter a pressão. Na alta intensidade de exercício, o músculo se torna o principal sítio de vasoconstrição porque o alto fluxo para esse tecido ameaça a manutenção da pressão. O sistema simpático também pode afetar, independentemente, o fluxo de sangue cutâneo para promover vasodilatação ou vasoconstrição. Isso significa que enquanto os vasos sanguíneos, em outras áreas inativas, encontram-se vasocontraídos, vasos da pele podem estar dilatados para facilitar o resfriamento do corpo.

O fluxo sanguíneo muscular pode ser bloqueado durante uma contração isométrica ou isotônica de alta intensidade devido a compressão dos vasos sanguíneos. Quando o fluxo é liberado, o fluxo sanguíneo para aquela área pode aumentar muitas vezes além do normal resultando em fenômeno conhecido como hiperemia reativa.

A hiperemia reativa é a resposta tecidual local em decorrência do aumento de metabolitos e a redução da PO_2 que é similar ao que ocorre no exercício. Tal fenômeno pode ser observado após uma série de musculação quando, ao seu

término, temos a percepção que o músculo aumentou de tamanho. O que se observa é simplesmente produto da hiperemia reativa ocorrida após a execução da série. Em pouco tempo, o músculo retornará ao tamanho normal.

O músculo liso muscular também é sensível ao estiramento e, portanto, quando a pressão aumenta durante o exercício, o músculo liso contrai em resposta ao estiramento, fenômeno conhecido como resposta miogênica. Isso é importante para manutenção de um fluxo de sangue constante para os tecidos. Quando a pressão é baixa, o músculo liso relaxa em virtude da falta de estiramento.

O músculo liso vascular contrai e relaxa também em resposta a substâncias químicas liberadas pelo endotélio, camada que reveste internamente todo o sistema circulatório. Com área de aproximadamente 1000m², a célula endotelial é um órgão extremamente ativo, apresentando funções múltiplas indispensáveis para integridade vascular que variam de importância em função da localização no sistema circulatório.

Assim, artérias de grande calibre devem preservar suas características de pulsatilidade e condução adequada do sangue, enquanto arteríolas da microcirculação controlam a resistência do fluxo a fim de que os tecidos recebam volume de sangue compatível com suas necessidades metabólicas. Por intermédio das substâncias vasoativas, o endotélio preserva tais características e ainda contribui para o controle da resistência vascular basal. Na verdade, o equilíbrio entre as forças de contração e de relaxamento do músculo liso regula o tônus vasomotor e pode ser alterado por substâncias produzidas pela própria célula endotelial.

A dependência do endotélio para garantia do controle vascular periférico reside, em grande parte, na sua capacidade de síntese e liberação de inúmeras substâncias vasoativas que, de acordo com sua natureza química, podem difundir-se através da membrana (gases) ou através de junções abertas mioendoteliais (*gap junction*), garantindo a comunicação com a musculatura lisa e permitindo a ocorrência das interações moleculares que alteram o grau de contração e relaxamento do vaso. A referida vasoatividade pode ter um direcionamento de dilatação ou constrição, e o equilíbrio entre ambos contribui para modular

o tônus vasomotor (17).

Fatores de relaxamento conhecidos incluem o óxido nítrico (NO), as pro-tacilinas e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (3, 17). Fatores de contração incluem a endotelina e as prostaglandinas vasoconstritoras. Durante o exercício, o aumento do estresse de cisalhamento vascular, provocado por acelerações na velocidade do sangue e as catecolaminas, são particularmente importantes para estimular a liberação de óxido nítrico, o mais importante fator de relaxamento vascular (17).

Foi sugerido recentemente, que o controle do fluxo sanguíneo, através dos capilares teciduais em repouso, é orientado segundo o modelo “bang-bang”, que é quando a oferta de oxigênio e de glicose aumenta excessivamente em algum tecido, o endotélio arteriolar reage produzindo espécies reativas de oxigênio através da ativação da NADPH oxidase e liberando substâncias vasoconstritoras que limitariam o acesso dessas moléculas naquele local (18). Essa hipótese ajuda a explicar porque durante o exercício, as influências locais são sempre no sentido de aumentar a biodisponibilidade de NO e a perfusão de sangue.

5.1.5 Circulações regionais

O exercício pode aumentar o **fluxo sanguíneo para o musculoesquelético** em 100 vezes os valores observados em repouso (17). Em indivíduos saudáveis, o DC máximo de 20 litros por minuto resulta em um fluxo de cerca de 60 ml por 100g de músculo por minuto. Entretanto, fluxos superiores a 100ml por 100g de músculo a cada minuto, já foram relatados durante o exercício *in vivo*. Por outro lado, em condições experimentais *in vitro*, tal valor chegou a 300ml no músculo isolado reforçando a ideia de que a prioridade de manutenção da pressão arterial limita, significativamente, o fluxo sanguíneo durante o exercício.

Estudos que avaliaram o fluxo sanguíneo para perna durante o exercício realizado com uma ou com duas pernas, demonstraram que a perfusão sanguínea, no esforço máximo, era determinada pela quantidade de músculo ativo. De fato, o isolamento de um grupo muscular, eleva o fluxo de sangue e o consumo de oxigênio nas fibras musculares, ao passo que, quando a massa de

músculo ativo aumenta, eleva também as respostas neurais vasoconstritoras.

Encontra-se bem evidenciado que o treinamento aeróbico é capaz de aumentar a biodisponibilidade de moléculas vasodilatadoras derivadas do endotélio e contribuir para aumentos do fluxo sanguíneo para o musculoesquelético durante o exercício. O aumento do estresse de cisalhamento associado a cada sessão de treinamento é capaz de promover estímulos sobre o tecido endotelial e contribuir para aumento da atividade e expressão de enzimas como a óxido nítrico sintetase (19, 20).

O aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico tem sido envolvido na ativação de células satélite e sua migração para o núcleo, durante o processo de hipertrofia muscular e também, com o aumento da expressão do fator de crescimento derivado de endotélio (VEGF), responsável pelo processo de angiogênese vascular (19-24).

A angiogênese encontra-se associada ao aumento do número de vasos como capilares e arteríolas e colabora para aprimorar a distribuição de nutrientes teciduais (20, 24). Mais recentemente, foi proposta outra adaptação vascular conhecida como arteriogênese, que envolve remodelagem vascular colaborando para aumento do lúmen e parede vascular e, conseqüentemente, do diâmetro total do vaso (20, 22).

Igualmente ao proposto para o coração do atleta, foi recentemente sugerido, que atletas em treinamentos com elevado componente dinâmico ou estático, podem desenvolver arteriogênese conjugada com alteração na liberação de moléculas reativas derivadas de endotélio (25).

De fato, apesar do treinamento de intensidade moderada melhorar a reatividade vascular em indivíduos previamente destreinados ou mesmo portadores de doenças cardiometabólicas, vários anos de treinamento intensivo promovem alterações do tamanho de vasos como artérias e arteríolas de resistência que podem contribuir para redução da pressão arterial em repouso, mas que exigem modificações na dinâmica de liberação de moléculas vasodilatadoras e vasoconstritoras derivadas do endotélio (20, 25, 26).

Em face do exposto, vários estudos demonstram que atletas não têm resposta de dilatação dependente de endotélio diferente de jovens saudáveis fisicamente ativos, porém, não atletas (25, 27, 28). De fato, em algumas situações, a condutância vascular mediada por acetilcolina (um agente vasodilatador dependente de endotélio) pode até estar diminuída em repouso e mais estudos ainda precisam ser realizados para esclarecer esse fenômeno (29, 30).

Durante o exercício, diferentemente de outros leitos vasculares, o cerebral não possui reserva capaz de reduzir seu fluxo. A circulação cerebral é, predominantemente, controlada através das respostas metabólicas, e aumentos da PCO₂ promovem vasodilatação cerebral enquanto sua redução implica em vasoconstrição (31).

Apesar de se acreditar, no passado, que o fluxo de sangue para o cérebro não seria modificado durante o exercício, atualmente se sabe que ele aumenta pelo menos em 25% durante o exercício dinâmico, o mesmo não acontecendo em relação ao exercício com elevado componente estático (31, 32).

De fato, aumentos na intensidade do exercício dinâmico até 60% do VO₂ máximo produz significativa elevação do fluxo sanguíneo cerebral declinando rapidamente após o exercício, em virtude da baixa PCO₂, induzida pela hiperventilação pós-exercício. Entretanto, durante o exercício intenso, o fluxo de sangue cerebral pode realmente diminuir apesar da demanda metabólica desse tecido, e a resultante redução da oxigenação parece associada à fadiga central (33).

Tal incremento do fluxo pode colaborar para as recentes adaptações descritas após período de treinamento aeróbico na região do hipocampo e associadas com aumento da atividade neuronal e neurogênese que exercem impacto positivo sobre os processos da memória (34, 35). O treinamento aeróbico tem sido recomendado para prevenção do declínio cognitivo que existe com o envelhecimento bem como de doenças neurodegenerativas como Parkinson e Alzheimer (36, 37).

Evidências sugerem que o músculo contrátil é capaz de produzir mioquinas como a interleucina 6 (IL-6), estimulando a síntese cerebral do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) que por sua vez, além de induzir neurogênese

hipocampal, também se encontra envolvido no aumento da atividade colinérgica no tronco cerebral (38, 39).

Durante o exercício, o **fluxo coronariano** também deve se elevar de forma proporcional a sua intensidade e mais especificamente em função de aumentos do duplo-produto (40). As artérias coronárias esquerda e direita suprem o coração com sangue oxigenado e nutrem respectivamente os ventrículos esquerdo e direito (40). Essas artérias se originam logo após a válvula aorta e toda vez que o sangue é ejetado do ventrículo, o fechamento da válvula oclui a entrada para as coronárias, liberando-a somente quando a pressão diminui e a válvula aorta volta a se fechar. Assim, o fluxo coronariano ocorre somente na diástole (40).

O aumento do VE e FC, durante o exercício, eleva o consumo de oxigênio do coração e, conseqüentemente, mais oxigênio chega aos cardiomiócitos através das coronárias. O fluxo sanguíneo coronariano de repouso é da ordem de 280ml por minuto por 100g de ventrículo esquerdo (ml/min/100g)(40, 41). Durante o exercício de intensidade moderada, alcança 390 ml/min/100g podendo chegar a 900ml/min/100g durante o exercício máximo, representando excepcional reserva coronária necessária para atender ao aumento da demanda de oxigênio do miocárdio durante o exercício (40-42).

Com o treinamento, o fluxo coronariano, em repouso e no exercício submáximo, diminui ligeiramente em resposta à redução da FC abreviando o consumo de oxigênio do miocárdio porém, no exercício máximo aumenta significativamente (42, 43). De fato, atletas treinados possuem melhorias no tempo de trânsito do fluxo no miocárdio permitindo que mesmo diante de reduções no fluxo e aumentos da resistência vascular, ocorra maior extração de oxigênio (40). Tais adaptações ocorrem independentemente do nível de consumo de oxigênio e juntamente com a bradicardia induzida pelo treinamento, representam importantes mecanismos de aumento da reserva funcional do coração (40, 44).

Embora aumentos da densidade microvascular, em resposta ao treinamento, sejam menos comuns no coração saudável, já foram descritas nesse órgão e permitem a extração de maiores quantidades de oxigênio (45, 46). Como a angiogênese, em resposta ao treinamento físico é um fenômeno bastante evidente no musculoesquelético, o fluxo de sangue para os músculos ativos, durante

o exercício submáximo, não precisa aumentar tanto, favorecendo a redistribuição de sangues para as vísceras e para pele (43, 45, 46).

Conforme mencionado, a pressão arterial é o principal fator que direciona o fluxo de sangue através das coronárias embora possa haver também influências do controle neurogênico e, principalmente, regulação metabólica e autorregulação (40, 42). Outro mecanismo importante é a liberação de óxido nítrico podendo contribuir por entre 15 a 20% da dilatação coronariana dependente de endotélio que ocorre durante o exercício (45).

A disfunção endotelial definida como aumento ou diminuição, em qualquer mensageiro químico e/ou alteração de qualquer modificação funcional das células endoteliais, encontra-se presente em indivíduos com sobrepeso e portadores de doenças cardiometabólicas e eleva agudamente o risco de realização de exercício físico, principalmente aqueles com maior intensidade elevando a demanda metabólica do miocárdio (45, 47, 48).

Alguns exemplos de disfunção endotelial incluem maior permeabilidade a macromoléculas, maior ou menor produção de fatores vasoativos, provocando vasoconstrição ou vasodilatação anormais e aumento da atividade pró-trombótica e/ou pró-coagulante (43, 47). Quando o coração está com sua capacidade de vasodilatar comprometida, como ocorre em casos de disfunção endotelial coronariana, pode acontecer hipóxia comprometendo a capacidade contrátil e, como vimos no capítulo de metabolismo energético, poderá coexistir dor no coração conhecida como *angina pectoris* (45).

O fluxo de sangue pelas coronárias é afetado pelo ciclo cardíaco. Durante a sístole, os capilares e a circulação coronariana podem sofrer compressão por parte dos cardiomiócitos em contração (43). Se a pressão arterial diastólica aumentar durante o exercício dinâmico haverá dificuldade de aumento do fluxo de sangue coronariano. De fato, aumentos de 20mmHg na pressão arterial diastólica, durante o exercício, elevam em 80% a probabilidade de obstrução coronária (43, 45).

Por aumentar a reserva antioxidante vascular e ativar a enzima óxido nítrico sintetase endotelial, o treinamento aeróbico de intensidade moderada, aumen-

ta a disponibilidade de substâncias vasodilatadoras derivadas do endotélio, em vários leitos vasculares, incluindo a circulação coronariana, e pode contribuir na prevenção dos eventos anteriormente descritos (23, 40, 42, 43, 45, 49).

Também já foi evidenciado, que o treinamento aeróbico é capaz de exercer diferentes efeitos sobre o músculo liso vascular nas artérias coronárias e na microcirculação. Por exemplo, a sensibilidade à adenosina encontra-se aumentada nas artérias coronarianas de condução em resposta ao treinamento, mas esse efeito não é verificado na microcirculação onde as alterações do fenótipo endotelial parecem desempenhar resultado mais pronunciado (50).

O aquecimento corporal, que precede as sessões de exercício físico, parece importante para aumentar o fluxo sanguíneo coronariano no início da atividade. Mesmo indivíduos saudáveis quando iniciam repentinamente o exercício, apresentam alterações no eletrocardiograma que, embora benignas, incluem depressão do segmento ST, um indicador de isquemia coronariana que teria consequências graves em cardiopatas (45).

Fibras simpáticas vasoconstritoras são amplamente distribuídas na circulação, mas são particularmente potentes no baço, nos rins, na pele e no intestino (31, 51). O estímulo simpático, durante o exercício, provoca vasoconstrição nesses leitos vasculares reduzindo o fluxo entre 20 e 40% dos valores de repouso (41). De fato, **o fluxo de sangue em repouso no baço e nos rins**, entre 2,8 litros por minuto (L/min), pode ser reduzido para apenas 500ml durante o exercício máximo (51).

Nos rins, a extrema redução do fluxo sanguíneo, no exercício máximo, provoca proteinúria, hemoglobínúria e mioglobínúria após o encerramento do exercício e deve-se a redução da volemia, aumento da permeabilidade glomerular e inibição parcial da reabsorção nos túbulos dos néfrons (31, 51). Mesmo assim, já foram relatados aumentos crônicos da capacidade de dilatação na circulação desses órgãos, em especial na circulação renal, em decorrência do treinamento físico (51, 52).

A circulação cutânea é amplamente controlada pela região anterior do hipotálamo e integrada com outras funções de controle da temperatura (53). O **fluxo**

de sangue para pele aumenta proporcionalmente ao acréscimo da intensidade do exercício até um platô de vasodilatação que não corresponde à máxima dilatação dos vasos da pele (53). No exercício máximo, o fluxo de sangue para pele pode inclusive diminuir a valores próximos aos observados em repouso, dada a necessidade de manutenção da pressão sanguínea (53).

O objetivo do aumento do fluxo para pele, durante o exercício, é permitir a perda de calor corporal, entretanto, a dilatação desse leito vascular juntamente com o já presente nos músculos esqueléticos e cardíaco, eleva o risco de hipotensão e exige controles ainda mais severos do comando central. Diante do exposto, iniciaremos nossa abordagem sobre termorregulação enfatizando o comportamento do fluxo sanguíneo cutâneo durante o exercício.

5.2 Termorregulação durante o exercício

“Uma modificação no clima é suficiente para recriar o mundo e nós mesmos.”

Marcel Proust

5.2.1 Controle da circulação cutânea durante o exercício

Durante o exercício dinâmico, o aumento da atividade simpática promove elevação proporcional no débito cardíaco e vasoconstricção da circulação visceral a fim de que o sangue seja desviado em direção aos músculos ativos. Nesse estado, as fibras musculares produzem moléculas vasodilatadoras como adenosina, íons potássio e óxido nítrico (NO), passando a receber de forma proporcional aos incrementos, na intensidade do exercício, parcela progressivamente maior do sangue circulante (54).

Se, em repouso, o musculoesquelético consome apenas 15% do débito cardíaco, esse valor pode alcançar 85% durante o exercício máximo. Tal desvio também é essencial para oferecer oxigênio e substratos energéticos à realização do exercício prolongado. Muito embora novas moléculas de ATP possam

ser tecidualmente formadas a partir da oxidação de macronutrientes combinados ao oxigênio, em virtude da ineficiência no processo de transferência metabólica, onde 75% da energia muscular produzida é liberada na forma de calor, ocorre forte tendência de elevação da temperatura corporal (55).

Ciclistas de elite, percorrem 47Km em 1 hora, e maratonistas de alto rendimento percorrem 42,2Km em velocidade de 20Km/h. A fim de sustentar tal intensidade, esses atletas dependem de eficiente sistema cardiocirculatório capaz de circular entre 22 e 27 litros de sangue por minuto e atender demanda de músculos ativos que produzirão entre 19 e 24 Kcal de energia por minuto. Essa intensa produção de calor exige a ativação hipotalâmica de mecanismos termorregulatórios essenciais para evitar a hipertermia corporal e manter a integridade do organismo principalmente quando o exercício é realizado em ambiente quente e úmido (56).

Seres humanos são animais homeotérmicos que precisam manter sua temperatura interna em níveis relativamente constantes, independentemente, do calor metabólico produzido ou das variações térmicas existentes no meio (57). Para evitar o superaquecimento durante o exercício prolongado realizado no calor, o hipotálamo comanda a ativação de mecanismos cutâneos de vasodilatação e produção de suor (57, 58).

A pele humana apresenta grande área de superfície que assegura a troca eficiente de calor entre o corpo e o ambiente. Localizada na derme, onde forma o plexo papilar composto de arteríolas de alta resistência, alças papilares e vênulas pós-capilares, a microcirculação cutânea assegura a perda de grande parte do calor produzido durante o exercício (59-61).

As alças papilares, localizadas próximas a junção entre a derme e a epiderme, assim como todo plexo papilar, em condições de acúmulo de calor corporal, sofrem pronunciada vasodilatação, e glândulas sudoríparas exócrinas especializadas são ativadas para produção de suor contendo o filtrado do plasma (62).

Apesar das anastomoses arteriovenosas na microcirculação da pele glabra (sem pelos) estar sujeita à modulação noradrenérgica simpática — o que pos-

sibilita ampla variação do fluxo sanguíneo cutâneo e algum controle da temperatura corporal, em áreas como a palma das mãos, orelhas e sola dos pés — é na pele não glabra (com pelos), que adicionalmente possui exclusiva inervação microvascular colinérgica simpática, ocorrendo o controle da temperatura corporal durante o exercício (60, 63).

A elevação da condutância vascular cutânea (Cvc), na pele não glabra, é essencial para regulação térmica durante o exercício, pois mantém o gradiente de transferência do calor corporal no sentido centro-periferia prevenindo aumentos excessivos na temperatura interna que se encontram associados à disfunção e morte celular (60).

Entretanto, no início do exercício, em consequência do obrigatório desvio de sangue para os músculos ativos, não é observado qualquer aumento no fluxo cutâneo, podendo até mesmo existir redução do mesmo em decorrência da intensa ação vasoconstritora simpática. Nesse contexto, a circulação muscular tem prioridade sobre a cutânea (53, 64).

Somente quando a temperatura interna ultrapassa determinado limiar é que as vias colinérgico simpáticas da pele não glabra são ativadas, possibilitando aumento proporcional do fluxo sanguíneo até que, entre 50-60% da máxima vasodilatação cutânea, seja alcançada (64, 65). Como existe prioridade na oferta de nutrientes para os músculos ativos, a partir daí, novos aumentos na temperatura corporal produzirão reduzido impacto sobre as modificações do fluxo cutâneo caracterizando platô representativo do limite máximo de desvio de sangue para pele durante o exercício (55, 65, 66).

Em face do exposto, quando a circulação cutânea é submetida a aquecimento passivo realizado na ausência de exercício físico, a reduzida demanda do débito cardíaco para os músculos, não impõem qualquer limitação ao incremento do fluxo cutâneo permitindo que a vasodilatação seja duas vezes maior do que a observada durante o exercício (56).

Como a presença ou a ausência desse platô pode ser manipulada por alterações do volume de sangue central como na hipohidratação (67) ou imersão na água (68), acredita-se que a pressão de enchimento cardíaco seja importan-

te sinal reflexo capaz de regular o fluxo de sangue para pele. Assim, quando a pressão de enchimento ventricular é comprometida, o fluxo de sangue cutâneo parece ser sacrificado à custa da oferta de oxigênio aos músculos ativos (56).

Durante o exercício, a elevação da Cvc pode ser limitada pelo aumento excessivo da temperatura da pele influenciando mecanismos de controle motor central e indução de fadiga (64). Por outro lado, o resfriamento da pele atenua a resposta de vasodilatação e a produção de suor podendo modular positivamente o rendimento durante o exercício prolongado (69).

Em comparação com o repouso, durante o exercício, o limiar de temperatura para vasodilatação cutânea parece ser desviado para temperaturas internas mais elevadas. Da mesma forma, parece ser dependente do estado de hidratação sendo desviado para temperaturas centrais ainda mais elevadas durante a hipovolemia, fenômeno que compromete a perda de calor e aumenta o risco de hipertermia e fadiga durante o exercício (53).

Tem sido amplamente evidenciada a importância da ingestão de quantidades adequadas de bebidas isotônicas para aclimatação adequada durante a exposição do organismo ao calor. A estimulação orofaríngea que ocorre através da ingestão de líquidos, libera a supressão da vasodilatação cutânea induzida pela desidratação após o exercício e reduz a pressão arterial média em processo que se acelera quando a volemia é reestabelecida (70).

Bebidas de reidratação contendo carboidratos também podem influenciar no fluxo de sangue cutâneo. De fato, o limiar de vasodilatação cutânea é desviado para temperatura interna mais elevada após a ingestão de solução contendo frutose, em fenômeno que possibilita maiores elevações da temperatura corporal, durante o exercício, e que não é reproduzido após a ingestão de glicose (71). Mesmo assim, a solução hidratante a ser ingerida durante corridas longas deve ser gelada (entre 8 e 13 graus C) e conter entre 7 e 9 gramas por 100ml de mistura de glicose com um pouco de frutose e um pouco de sódio para manter o volume de fluidos extracelulares sem alterar a sede.

A exposição do organismo a altitude também tem sido associada ao desvio para cima do limiar de temperatura para vasodilatação cutânea, durante o

aquecimento corporal, estando correlacionada com a redução da volemia (72). Mais recentemente se demonstrou que o mesmo desvio pode ser reproduzido com a utilização de aspirina permitindo aumentos de temperatura ainda maiores e perigosos durante o exercício (73).

Nessa mesma linha argumentativa, pacientes com insuficiência cardíaca apresentam severo comprometimento do aumento do fluxo cutâneo durante o exercício tornando-os mais susceptíveis a hipertermia e fadiga e também intolerantes ao calor (74, 75).

Apesar das limitações impostas pelo enchimento ventricular, exercícios realizados em ambiente quente podem induzir aumentos no fluxo cutâneo de até 7L /min ou o equivalente a 60% do débito cardíaco (DC) máximo, valor significativamente mais elevado em comparação aos 300ml/min verificados em repouso durante condições termoneutras que exigiam apenas 5% do DC (54).

Assim, a vasodilatação cutânea é dependente da ativação de vias colinérgicas do sistema nervoso simpático e ao se opor às forças vasoconstritoras da microcirculação cutânea eleva a demanda do débito cardíaco durante o exercício. Dessa forma, apesar do aumento do fluxo cutâneo ser necessário para permitir a dissipação do calor produzido durante o exercício, tal desvio de sangue também compromete o rendimento cardíaco e afeta a capacidade de trabalho do organismo.

O treinamento aeróbico resulta em modificações na resposta de Cvc durante o exercício dinâmico. No estado treinado, apesar de não haver alterações no padrão de elevação do fluxo cutâneo durante o exercício, o limiar para vasodilatação é desviado para esquerda a fim de que esse processo ocorra em temperaturas corporais ainda mais baixas (76, 77).

Tal desvio impede o acúmulo de calor no organismo e não parece ser influenciado por reduções na vasoconstrição cutânea simpática, reforçando a noção de que os efeitos adaptativos associados ao treinamento físico, que também incluem maior fluxo de sangue cutâneo durante a fase de platô, sejam alcançados devido à elevação na sensibilidade colinérgica (78, 79).

Encontra-se bem evidenciado que o treinamento físico resulta em adapta-

ções hemodinâmicas características incluindo aumento do débito cardíaco e da volemia, capazes de reduzir o estresse circulatório e melhorar a capacidade termorregulatória do organismo durante o exercício. Acredita-se que tais adaptações, resultando em maior fluxo sanguíneo cutâneo para determinada temperatura corporal durante o exercício, sejam mediadas pela aclimação e dependente da exposição crônica a aumentos intermitentes e moderados da temperatura corporal durante as sessões de treinamento (80).

O desvio do limiar de temperatura para vasodilatação aos valores mais baixos em indivíduos treinados parece ser parcialmente explicado por sua maior volemia (81). De fato, a expansão de sangue e plasma observados nos 10 primeiros dias de aclimação ao calor também é capaz de provocar desvio da curva do fluxo cutâneo para esquerda, sugerindo que essas alterações hemodinâmicas influenciam de forma independente o controle do fluxo sanguíneo cutâneo durante o exercício (82).

Em condições de desidratação, eliminando os aumentos de volemia que ocorrem após o treinamento físico, não são observados nem desvio da curva para esquerda nem aumentos no pico de fluxo sanguíneo cutâneo, sugerindo que as adaptações induzidas pelo exercício sejam criticamente dependentes da expansão do volume de sangue, e que a realização de exercícios em estados de desidratação aumenta significativamente o risco de hipertermia (83).

5.2.2 Mecanismos de controle da temperatura corporal durante o exercício

Diferentemente de animais poiquilotérmicos que variam sua temperatura corporal de acordo com a temperatura do ambiente, seres humanos são homeotérmicos, e precisam manter sua temperatura interna entre 36,5 e 37,3 graus Celsius (C). Assim, a temperatura interna de seres humanos deve permanecer relativamente constante indiferentemente da temperatura no meio ambiente já que processos metabólicos são inviabilizados nos extremos de frio e calor.

De fato, em temperaturas acima de 41 graus, o ambiente celular começa a se deteriorar podendo ocorrer desnaturação e perda da função de várias enzimas e proteínas. Da mesma forma, em temperaturas inferiores a 34 graus, o metabolismo celular diminui acentuadamente acarretando inconsciência e arritmias

cardíacas. Ambas as condições podem ser fatais.

A temperatura central do organismo humano é definida pelo hipotálamo que é a estrutura cerebral responsável pelo controle da temperatura corporal. Apesar das óbvias dificuldades na obtenção de medidas precisas de temperatura central, vários instrumentos tentam reproduzir tal valor mesmo que apresentando quase sempre grandes limitações.

O termômetro oral é frequentemente utilizado para medir a temperatura central. Conforme proposto, esse método apresenta limitações severas principalmente durante o exercício quando aumentos ventilatórios resfriam o termômetro e produzem falsos valores de temperatura. Assim, em pesquisas científicas, o método mais fidedigno é obtido através da mensuração da temperatura retal tipicamente 0,6 graus C mais elevada que a temperatura oral.

Porém, mesmo a temperatura retal tem limitações durante o exercício. O aumento da temperatura de grandes grupamentos musculares pode provocar elevação regional da temperatura que talvez não possa ser registrada através do termômetro retal cujo sensor deve ser inserido em profundidade mínima de 8 centímetros.

Medidas da temperatura timpânica, esofágica e estomacal também podem ser utilizadas em estudos científicos embora o problema de diferenças, na temperatura regional, produzidas pelo exercício ainda permaneçam presentes. A temperatura média corporal (TMC) é resultado da soma entre a temperatura central e a média da temperatura da pele, em várias partes do corpo, sendo expressa pela equação:

$$0,33 \times \text{temperatura média da pele} + 0,67 \times \text{temperatura central}$$

O cálculo da TMC é importante, pois os gradientes térmicos determinam se a transferência de calor será de dentro para fora ou de fora para dentro do corpo.

A temperatura corporal é regulada através do controle da taxa de ganho e de perda de calor. Esse equilíbrio é controlado centralmente pelo hipotálamo

que, além de monitorar ele mesmo a temperatura do sangue, recebe aferências periféricas de termorreceptores cutâneos que respondem ao frio e ao calor. O hipotálamo funciona como um termostato ajustado em 37 graus C (*set point*). Se a temperatura aumenta, ele ativa os mecanismos de perda de calor e se ela fica abaixo desse valor, ele ativa os processos de produção e conservação do calor interno.

Calor é gerado naturalmente durante reações do metabolismo já que as mesmas transformam 75% dessa. Relembre que a molécula de ATP quando hidrolisada liberava energia e que apenas entre 25 e 30% podia ser utilizada para realização de trabalho celular.

A taxa metabólica basal (TMB) de um indivíduo do sexo masculino com 70Kg e 170cm é de cerca de 100 Kcal por hora ou 50Kcal por hora por metro quadrado, uma medida que expressa a produção de calor na superfície corporal humana. A TMB é proporcional à massa corporal elevada a $\frac{3}{4}$.

O principal mecanismo de produção de calor, no corpo humano, é através da produção de contrações musculares involuntárias conhecidas como calafrios que possui a capacidade de aumentar a produção de calor do organismo em quase 5 vezes. Como nenhum trabalho muscular é realizado durante o calafrio, toda energia liberada pode ser convertida em calor. Apesar da eficiência, o calafrio pode ser limitado pelo esgotamento das reservas de glicogênio, hipoglicemia, fadiga, exercício, hipóxia e drogas como o álcool.

A produção de calor metabólico pode ser provisoriamente aumentada pelo efeito térmico dos alimentos que estão sendo digeridos após uma refeição, porém a segunda mais importante forma de produção de calor corporal é a secreção de catecolaminas e de hormônio estimulante da tireoide (TSH). Ambos os hormônios estimulam a secreção de tiroxina, proteína capaz de aumentar a taxa metabólica de todas as células do corpo e com isso, aumentar a produção de calor. A norepinefrina (NE) também exerce importante efeito sobre a lipólise aumentando a oferta de ácidos graxos cuja oxidação produz ainda mais calor metabólico especialmente quando ocorrem no tecido adiposo marrom.

De fato, seja pelas influências neuroendócrinas simpáticas caracterizadas

pela secreção de NE, seja pela produção de proteínas recém-descobertas como a irisina, liberada durante o processo contrátil, estímulos sobre o tecido adiposo marrom, onde a oxidação de substratos encontra-se desacoplada da produção de ATP, podem contribuir para aumentos substanciais na produção de calor corporal. Sugere-se que a irisina é capaz de transformar algumas células do tecido adiposo branco em adipócitos marrons, aumentando a capacidade de produção de calor do organismo.

Aumentos da temperatura corporal podem ser autoperpetuantes resultando em aumentos cada vez mais elevados da temperatura. Tal fenômeno, que pode ser perigoso para homeotermia durante o exercício, sendo conhecido como efeito Q-10 e, em um primeiro momento, exerce influências positivas sobre a atividade das enzimas do metabolismo. De fato, as reações metabólicas funcionam mais rapidamente em temperaturas corporais mais elevadas, fenômeno que justifica os procedimentos de aquecimento corporal antes do exercício. Entretanto, quando a temperatura se eleva excessivamente, passa a existir risco iminente de hipertermia.

Assim, temperaturas de 42-43 graus serão mais facilmente alcançadas se a temperatura do corpo já estiver elevada em torno de 40 graus. Ao contrário, caso a temperatura consiga ser mantida próxima a 37 graus, pequenos aumentos de 1,5 graus serão mais difíceis de ocorrer já que o metabolismo não se encontra tão acelerado como nas temperaturas mais elevadas.

Conforme mencionado, aumentos da temperatura acima de 41 graus C podem produzir desnaturação e disfunção enzimática prejudicando a própria função termorreguladora do hipotálamo. Somente o resfriamento externo pode reduzir a temperatura do corpo já que o hipotálamo não mais é capaz de ativar os mecanismos de perda de calor.

O corpo pode perder calor através da radiação, condução, convecção e evaporação. Na verdade, nas 3 primeiras formas, de acordo com o gradiente de temperatura o corpo pode perder ou mesmo ganhar calor.

Em repouso, no interior de um ambiente com temperatura confortável de 22 graus C, o corpo humano perde cerca de 60% do calor metabólico produzi-

do através da produção de radiação infravermelha. Por outro lado, é capaz de ganhar grande quantidade de calor radiante pela exposição aos raios solares. Quando deitamos na areia da praia de braços abertos, estamos com uma grande área corporal exposta à radiação solar e através dela ganharemos mais calor do que se estivéssemos no mesmo local em posição fetal.

Depreende-se do exposto que a posição corporal influencia na perda e no ganho de calor por radiação. Qualquer substância que não esteja em zero grau emite ondas radiantas. O corpo humano exposto ao ar livre irá ganhar ou perder calor por radiação de acordo com a intensidade dos raios solares algo que pode ser influenciado pelas roupas utilizadas. De fato, roupas escuras absorvem mais radiação solar do que aquelas mais claras.

Sem roupa, independentemente da coloração da pele, o corpo humano absorve 97% da radiação solar, fato que torna mais interessante um indivíduo se exercitar sob intensa radiação solar usando roupa branca do que não usando nenhuma. Cumpre salientar que o tecido da roupa influencia a perda de calor e ela deve ser leve, fina, branca e de algodão para permitir a absorção do suor produzido e principalmente, como veremos em seguida, sua evaporação.

A temperatura ambiente também influencia a perda ou o ganho de calor corporal pois determina a temperatura das moléculas que se encontram em contato com a nossa pele. Quando a pele entra em contato com moléculas mais frias do que ela, é possível perder calor por condução, ao contrário, quando as moléculas são mais quentes que a temperatura da pele, ganhamos calor por condução.

Condução é um meio de ganho ou de perda de calor que implica o contato entre moléculas. Seu conceito pode ser bem compreendido quando abraçamos uma pedra gigante de gelo. As moléculas de nossa pele irão perder calor para as moléculas mais frias do gelo. Você já deve ter percebido que o calor se movimenta de acordo com o gradiente da temperatura sempre sendo direcionado do local onde existe maior quantidade de calor para o outro onde esta dimensão é menor.

A perda de calor por meio da urina e das fezes é uma forma de condução.

Adicionalmente, cerca de 3% de todo calor perdido, naquele ambiente domiciliar confortável do exemplo anterior, pode ser perdido na forma de calor. É pouco, quando consideramos a perda que pode existir no ar, porém esse valor é muito mais elevado quando estamos na água. O corpo humano pode conduzir o calor várias vezes mais rápido na água do que no ar porque a camada de ar que envolvia o corpo e criava uma “manta” de moléculas aquecidas é removida e uma vez submerso em água fria, a temperatura tende a cair muito rapidamente.

A condução do calor para o ar ou água e vice-versa é chamada de convecção e contribui com 12% do calor perdido naquele mesmo ambiente domiciliar. A perda de calor corporal por convecção é expressivamente elevada na presença do vento, pois o ar aquecido é rapidamente removido por outras moléculas mais frias permitindo mais eficiência na perda de calor corporal. Essa noção é intuitiva e facilmente percebida quando ligamos o ventilador, em um dia quente de verão, ou simplesmente quando comparamos o desconforto de se pedalar a 25Km/h ao ar livre, ou em uma bicicleta ergométrica estacionária onde não existe deslocamento de ar e, conseqüentemente, nenhum calor pode ser perdido por convecção a menos que você leve consigo aquele ventilador do exemplo anterior e o ligue na frente da bicicleta.

O efeito do vento sobre a temperatura é chamado de *windchill*, e apesar de atenuar o aumento de temperatura corporal em climas quentes, em ambientes muito frios podem representar um grande desafio para homeotermia humana.

A perda de calor por convecção também tem grande importância na circulação uma vez que o sangue move desde regiões centrais para a periferia. À medida que a temperatura da pele aumenta, durante o exercício, as perdas por condução e convecção também aumentam. A pele possui anastomoses arteriovenosas, que conforme mencionamos representam conexões diretas entre as artérias e as veias sem que haja necessidade de passagem de sangue pelos capilares. O calor do sangue arterial é removido para pele e o sangue venoso retorna imediatamente um pouco mais frio, pois perde calor para área vascular adjacente.

Mesmo assim, condução e convecção não representam meios tão importantes de perda de calor durante o exercício. Sem dúvidas, a principal forma de per-

da de calor, durante o exercício, é através da evaporação do suor. Vinte e cinco por cento do calor corporal produzido, em repouso, em ambiente confortável é perdido pela evaporação do suor, mas durante o exercício esse mecanismo é responsável pela maior parte do calor corporal perdido.

O efeito da evaporação é ainda mais importante quando a temperatura ambiente é elevada, e existe intensa radiação solar e pouco vento. Se o calor não puder ser perdido dessa forma, durante o exercício, a temperatura corporal irá aumentar rapidamente ou, conforme sugerido pela hipótese do Governador Central, proposta há mais de uma década por Tim Noakes, áreas relacionadas ao controle motor no córtex cerebral seriam inativadas a fim de induzir fadiga. Mesmo assim, quando não é possível dissipar o calor, a temperatura aumenta 0,2 graus por minuto proporcionando hipertermia em 15 minutos.

A produção de suor só é eficaz para reduzir a temperatura corporal se o suor evapora. Cada grama de suor evaporado equivale a perda de 0,58Kcal. Se a umidade é alta, ou seja, a atmosfera encontra-se saturada com vapor d'água, fica muito difícil evaporar o suor e ele escorre na pele. Nesse caso, o calor não é perdido, a temperatura aumenta e o corpo ainda perde líquido que compromete o rendimento cardíaco e as possibilidades termorregulatórias.

Indivíduos do sexo feminino possuem menos capacidade de produção de suor em relação aos homens, porém compensam isso por possuírem maior área de superfície corporal, em relação ao seu peso, não existindo diferenças significativas na capacidade termorregulatória entre os dois gêneros.

A evaporação de fluidos provenientes do organismo não se limita à produção de suor, mas pode ocorrer também, através de **perdas insensíveis** representadas por aquelas que existem na ventilação e difusão através da pele e que podem ser substanciais principalmente quando o exercício é realizado no frio.

Cerca de 600ml de fluidos corporais evaporam diariamente através da pele e pulmões contribuindo para uma perda contínua de calor de 12-18 Kcal por hora, uma perda que não pode ser controlada e ocorre independentemente da temperatura corporal. Já as perdas de fluidos através do suor podem ser controladas através de mecanismos centrais que regulam a taxa de produção de suor

das glândulas sudoríparas.

Apesar de existir o tempo toda alguma perda contínua de fluidos através da transpiração insensível que ocorre na pele, a taxa de produção de suor é zero quando a temperatura é muito reduzida. Por outro lado, em clima quente, indivíduos não aclimatados ao calor apresentam uma taxa máxima de produção de suor de 1,5 litros por hora enquanto aclimatados podem alcançar 4 litros por hora. Essa grande possibilidade de perda de líquidos através do suor, implica também em redução da volemia e diminuição da massa corporal fatores que como veremos mais adiante, podem colaborar negativa e positivamente para o rendimento.

Seres humanos possuem glândulas sudoríparas apócrinas localizadas nas axilas e região genital, que somente amadurecem na puberdade, e cuja secreção contém material lipídico que produz odor característico quando infectado por bactérias sem qualquer ação termorregulatória. Já as glândulas sudoríparas écrinas são estruturas tubulares com uma região bulbar envolvida por capilares sanguíneos secretando um filtrado do plasma chamado de suor.

As glândulas écrinas encontram-se distribuídas em toda superfície corporal e secretam plasma diluído com algumas substâncias como ureia, magnésio, ácido láctico, amônia, íons potássio e cloreto de sódio que, apesar de presentes, não são quantitativamente importantes em desafios aeróbicos com menos de 4 horas de duração. O prolongamento tubular dos túbulos das glândulas écrinas através da derme, possibilita a reabsorção de cloreto de sódio, íons potássio.

Humanos também possuem glândulas écrinas na palma das mãos e dos pés cuja finalidade é melhorar a tração em movimentos manuais e pedais, e que também não possuem objetivo termorregulatório.

5.2.3 O hipotálamo e o controle da temperatura

O centro de controle termorregulatório encontra-se localizado no hipotálamo. Enquanto a área pré-ótica do hipotálamo anterior controla as respostas relacionadas à perda de calor, o hipotálamo posterior gerencia aquelas associadas ao ganho, sendo, portanto, respectivamente ativadas pelo calor e pelo frio.

Termorreceptores localizados na pele, no próprio hipotálamo e em menor densidade nos vasos sanguíneos e cavidade abdominal, são sensíveis ao frio e ao calor. Na pele, existem mais receptores de frio do que calor e, portanto, somos mais sensíveis a reduções na temperatura ambiente, porém os receptores localizados no hipotálamo são comparativamente mais importantes, pois monitoram diretamente a temperatura do sangue.

O aquecimento da área pré-ótica do hipotálamo resulta em estímulo para ativação das glândulas écrinas, e o **centro vasomotor** localizado no bulbo é inibido para remover a vasoconstrição cutânea. Além disso, essa região do hipotálamo estimula a ativação de fibras simpático-colinérgicas com a capacidade de liberar acetilcolina em vasos cutâneos e provocar vasodilatação naquele local. Essa mesma região hipotalâmica estimula a ventilação que é especialmente importante para reduzir a temperatura corporal em animais incapazes de termoregular através da produção de suor como é o caso dos cachorros.

Quando os termorreceptores sensíveis ao frio são ativados, a região posterior do hipotálamo influencia positivamente o centro vasomotor promovendo vasoconstrição cutânea que nas mãos e pés ocorre de forma intermitente a fim de preservar o fluxo de nutrientes teciduais. Essa região do hipotálamo também pode ativar o centro de produção de calafrios e de piloereção que, respectivamente, auxiliam na produção de calor através de contrações musculares involuntárias e na retenção de ar aquecido próximo à pele muito embora esse último processo seja mais relevante em animais com muitos pelos.

O hipotálamo posterior também estimula a secreção de noradrenalina para aumentar a lipólise e a secreção de TSH a fim de influenciar a glândula tireoide a produzir tiroxina para aumentar a produção de calor metabólico. Assim, seja através da ativação dos mecanismos de perda seja através daqueles responsáveis pela produção de calor, o hipotálamo gerencia o ponto de equilíbrio homeotérmico de 37 graus C em seres humanos.

A produção de calor é iniciada imediatamente quando ocorre pequeno aumento na temperatura corporal. Entretanto, o ponto de equilíbrio (*set point*) pode se modificar temporariamente em resposta à fome, à desidratação ou à febre, nesse último, resultado da resposta imunológica à infecção do organismo.

O set point também se modifica em resposta à aclimação ao frio ou ao calor.

Em seres humanos, deve ser ressaltado que a sensação de frio e de calor induz alterações comportamentais importantes na regulação térmica. Quando está frio e chovendo, de um modo geral, as pessoas evitam sair de casa ou quando o fazem se agasalham e protegem adequadamente. O mesmo ocorre no calor, quando procuramos locais refrigerados ou simplesmente removemos os excessos de roupa que atrapalham as necessárias perdas de calor metabólico.

5.2.4 Exercício no frio

Os dois principais problemas da realização do exercício, no frio, são a exposição da pele ao frio podendo acarretar congelamento tecidual e o peso extra de roupas e agasalhos que precisam ser carregados junto ao corpo. Habilidades motoras manipulativas (pegar, arremessar) que requerem destreza dos dedos da mão são extremamente comprometidas no frio. A produção de contrações musculares involuntárias pode contribuir para esses prejuízos, e também aumenta o custo metabólico do exercício e a percepção ao esforço.

Como o calafrio ocorre em agonistas e antagonistas, o padrão motor normal fica comprometido e, de fato, a força muscular é menor quando a musculatura está fria. Nesses casos, o recrutamento de novas unidades motoras para compensar o decréscimo da força aumenta ainda mais o custo metabólico e reduz a possibilidade de realização de movimentos precisos.

As roupas utilizadas, no frio, são de extrema importância para conservar o calor corporal uma vez que possuem efeito de isolamento. Há evidências de que, em climas frios, muitas pessoas superaquecem durante o exercício por utilizarem roupas com elevado potencial de isolamento criando um microclima quente próximo ao corpo que não pode ser removido para o ambiente pelas camadas de isolamento.

A unidade de isolamento das vestimentas humanas é dada pelo fator CLO que equivale ao isolamento necessário para manter a temperatura corporal, em ambiente a 20 graus C, com umidade relativa do ar inferior a 50% e velocidade do vento de 6 metros por minuto. Roupas adequadas para utilização no frio,

além de isolarem adequadamente a superfície corporal, devem permitir a evaporação do suor produzido.

Apesar do VO_2 máximo não ser afetado no frio, o VO_2 submáximo sofre elevações significativas, principalmente, durante o exercício de baixa intensidade em efeito provavelmente associado à necessidade de produção adicional de calor metabólico envolvendo calafrios, aumento da concentração de tiroxina e ativação do tecido adiposo marrom.

É interessante ressaltar que, quando as roupas estão úmidas, as perdas de calor no frio através de condução e convecção aumentam substancialmente e determinam aumentos de 15-20% do VO_2 durante o exercício, em comparação ao mesmo exercício realizado em ambiente com temperatura confortável.

Como as perdas de calor por condução são 25 vezes maiores na água do que no ar, nadar em mar muito gelado representa um desafio à capacidade termorregulatória humana. De fato, o desempenho do nadador, em águas geladas, é extremamente comprometido havendo reduções no VO_2 máximo normalmente alcançado em outras condições menos extremas. Nessas competições a presença de maiores quantidades de gordura subcutânea pode representar um benefício para o isolamento corporal e representam uma característica que diferencia a resistência de nadadores de provas longas em oceanos gelados. Alternativamente, várias competições permitem o uso de roupas de borracha que isolam significativamente a temperatura corporal preservando-a durante o período de exposição à água fria.

O calor produzido pela combinação da contração muscular voluntária e involuntária deve manter a temperatura corporal próxima ao *set point* de 37 graus Célsius do contrário ocorrerá hipotermia. Mesmo assim, frequentemente, em temperatura ambiente até cinco graus, apenas o calor produzido pela execução do movimento é suficiente para manter a temperatura corporal dispensando a ativação de calafrios.

A exposição ao frio, principalmente quando ocorre de forma súbita, aumenta a ventilação e pode produzir **reflexo inspiratório torácico** que já foi diretamente associado a vários episódios de afogamento (84). O reflexo é acompanha-

do de hiperventilação, taquicardia e hipertensão e parece associado à ativação de termorreceptores cutâneos (85). Mesmo assim, a exposição frequente ao frio, reduz a resposta ventilatória elevada que pode ser observada tanto em repouso como durante o exercício, e representa sintoma de aclimatização.

A hipertensão anteriormente mencionada é provocada pela redução da PCO_2 vascular decorrente da hiperventilação, e contribui para vasoconstrição e reduções do fluxo sanguíneo cerebral capaz de ocasionar confusão e algumas vezes perda de consciência (85, 86). Adicionalmente, o hipotálamo é capaz de ativar a resposta simpática de vasoconstrição cutânea e manter a volemia nas partes centrais do corpo possibilitando aumentos sobre o retorno venoso elevando a pressão, e também contribuindo para incrementos na pré-carga e pós-carga (85).

Existe alta incidência de broncoconstrição induzida por esforço entre atletas treinando em climas frios, um processo que será mais bem discutido no próximo capítulo, mas que se associa à inflamação das vias aéreas e ao aumento da atividade parassimpática nessa região (87).

A exposição à água fria aumenta a incidência de arritmias cardíacas pelo aumento da secreção de catecolaminas e estímulos simpáticos sobre o coração e pode representar um problema especialmente em mergulhadores que permanecem várias horas submersos (88, 89). De fato, a fibrilação ventricular representa a principal causa de morte em indivíduos com hipotermia (89, 90).

A força e a potência muscular também diminuem proporcionalmente com a redução da temperatura muscular. Isso ocorre pela diminuição da atividade enzimática, mas pode ser exacerbado pelo acúmulo precoce de ácido láctico, na musculatura, durante o exercício realizado no frio (89). Nessas condições, o fluxo sanguíneo para o tecido muscular é mais reduzido tanto em repouso como durante o exercício submáximo, e para tentar compensar reduções na força muscular, o córtex motor aumenta o recrutamento de unidades motoras (88).

A combinação de redução do fluxo com o aumento de unidades motoras pode contribuir para maior produção e menor remoção de ácido láctico que acelera a fadiga (89). Além disso, o músculo frio apresenta aumentos da viscosida-

de e diminuição da velocidade de contração (88).

O frio também aumenta a utilização de carboidratos e, durante o exercício de intensidade moderada, as reservas de glicogênio diminuem muito mais rapidamente do que no exercício em ambiente confortável (86, 88). A exposição prolongada ao frio, como ocorre com ciclistas ou corredores perdidos em trilhas de parques turísticos, pode provocar hipoglicemia, interrupção da produção de calafrios e eventualmente morte por hipotermia (86, 88, 89).

A inibição dos calafrios parece ser mediada pelo sistema nervoso central ao invés da incompetência periférica muscular (89). Estudos recentes sugerem que quando o exercício agudo leva a fadiga sem esgotar as reservas de energia, as respostas vasoconstritoras ao frio encontram-se limitadas, e com isso a conservação de calor corporal fica degradada. Por outro lado, a fadiga induzida cronicamente por esforço físico realizado por várias semanas no frio, além de reduzir a resposta vasoconstritora, também retarda o surgimento dos calafrios que ocorrem em temperatura inferior daquela normalmente observada em repouso(86).

Quando a atividade física intensa encontra-se associada com equilíbrio negativo de energia corporal, ocorrem alterações na composição corporal que prejudicam o isolamento e facilitam a perda de calor e quase nenhuma atividade simpática vasoconstritora pode ser observada, condição catastrófica para homeostasia(86).

O aumento da utilização de carboidratos combinado com a maior exposição a catecolaminas colabora em adição a menor oferta de sangue já mencionada anteriormente, para que o musculoesquelético produza maiores quantidades de ácido lático durante o exercício (88).

Apesar do aumento da concentração de catecolaminas no sangue, o metabolismo de lipídios encontra-se deprimido, provavelmente, pela vasoconstrição periférica que também reduz o fluxo sanguíneo para o tecido adiposo e a possibilidade dos ácidos graxos alcançarem os músculos ativos (88). Conforme discutimos, no capítulo de metabolismo energético, situação semelhante ocorre na alta intensidade de exercício onde, à semelhança do exercício submáximo

realizado em ambiente extremamente frio, os níveis de adrenalina encontram-se bastante elevados.

5.2.5 Aclimatização ao frio

Aclimatização diz respeito às compensações fisiológicas cronicamente realizadas pelo organismo para compensar o estresse da exposição ao frio ou ao calor (91). Difere do conceito de **habituação** que representa a diminuição das sensações associadas a um estressor ambiental específico como frio ou calor (91, 92).

Em virtude das alterações comportamentais que fazem com que as pessoas evitem ou se protejam do frio, é difícil identificar as alterações fisiológicas associadas à aclimatização ao frio (93). Mesmo assim, testes em resposta à exposição ao frio como o limiar de produção de calafrio, temperatura dos pés e das mãos e a capacidade de dormir podem ser úteis para selecionar indivíduos mais adaptados a essas condições ambientais (91).

Indivíduos adaptados possuem limiar de calafrio mais elevado, sugerindo a participação de hormônios tireoidianos e ativação do tecido adiposo marrom de forma mais eficiente, que também colabora para melhoria da qualidade do sono (93). Indivíduos treinados, por produzirem maior quantidade de calor em repouso parecem se sair melhor nos testes de capacidade para dormir (91).

Da mesma forma, aclimatados apresentam temperatura de mãos e pés mais elevada sugerindo que o fluxo de sangue para essas regiões não precisou ser restringido de forma tão acentuada para manter a temperatura corporal (93). Esse efeito preserva a integridade desses tecidos e relaciona-se com a vasoconstrição intermitente anteriormente mencionada (93).

A aclimatização pode ocorrer em torno de 10 dias e, em humanos, envolve também maior liberação de catecolaminas e aumento do catabolismo de gorduras capaz de induzir substancial perda de massa de gordura provavelmente associada ao déficit de energia, custo energético para síntese proteica e armazenamento e excreção de corpos cetônicos, desidratação e ativação dos já mencionados ciclos fúteis por parte das catecolaminas (93).

5.2.6 Hipotermia

O hipotálamo cessa o controle térmico do corpo quando a temperatura central fica muito reduzida impossibilitando a ativação dos mecanismos de produção de calor. Nesses casos, o metabolismo tende a desacelerar contribuindo para reduções ainda mais acentuadas do metabolismo que resultam na hipotermia (89).

A hipotermia reduz a volemia central através do aumento da diurese induzida pelo frio e diminui também a frequência cardíaca, que na presença de catecolaminas aumenta a propensão a arritmias ventriculares sendo um risco particularmente evidente, em eventos esportivos de longa duração, realizados na água gelada ou em regiões onde a temperatura ambiente é muito reduzida (89). Mesmo a elevada produção de calor interno pode não ser suficiente para compensar as grandes perdas de calor para o ambiente. O esgotamento das reservas de glicogênio, que ocorre durante o exercício prolongado, também pode aumentar o risco de hipotermia (89).

A formação de cristais de gelo, nos tecidos, tende a ocorrer quando o exercício prolongado é realizado no frio extremo (94). Áreas susceptíveis são os lóbulos das orelhas e os dedos das mãos e dos pés e poderá ocorrer sempre que a temperatura for inferior a 6 graus negativos causando danos circulatórios que podem levar à gangrena (89, 94).

5.2.7 Exercício no calor

Apesar do ser humano conseguir manter sua temperatura interna estável em ambientes com 60 graus Célsius, a inclusão da atividade contrátil cria um problema adicional de produção e acúmulo de calor no organismo. Ambientes muito quentes aumentam a carga de calor do organismo e a temperatura tende a se elevar proporcionalmente aos incrementos da intensidade do exercício.

Equipamentos como o WBGT (*Wet Bulb Globe Temperature*) são capazes de monitorar a temperatura ambiente, radiação solar, umidade relativa do ar e velocidade do ar para determinar um valor que unifique todas essas variáveis e indique o grau de estresse térmico do ambiente. Temperaturas do WBGT su-

periores a 25,5 graus C indicam que a realização de exercício físico implica em riscos de hipertemia.

A principal forma de perda de calor, durante o exercício, é através da produção de suor. Entretanto, para que o calor seja perdido, é necessário que o suor evapore, algo que depende da umidade relativa do ar. Realizar exercícios físicos em climas quentes e úmidos implica em substanciais reduções do volume de sangue central em face ao desvio de sangue para circulação cutânea e a desidratação associada à produção do suor.

O suor é hipotônico em relação ao plasma já que a maioria dos minerais é filtrada de volta para o organismo através dos dutos das glândulas sudoríparas na derme e epiderme. Mesmo assim, existem perdas de alguns minerais como cloreto de sódio, mas que não são significativas nem mesmo durante o exercício prolongado. Seres humanos possuem reserva de sódio extravascular que pode ser mobilizada em casos de redução da natremia, entretanto, como a desidratação através do suor torna o sangue hipertônico, a concentração de sódio, na realidade, aumenta durante o exercício no calor.

Tal situação promove aumento da osmolaridade plasmática que é importante para estimular a secreção de hormônio antidiurético (ADH) e elevar agudamente a reabsorção de líquidos nos túbulos distais dos néfrons contribuindo para retenção de líquidos no organismo. Como o aumento da osmolaridade também estimula o centro da sede no hipotálamo, o indivíduo ingere mais líquidos e ao final de 6-8 dias, se as sessões de treinamento forem mantidas regularmente, sua volemia em repouso estará mais elevada.

Em 10 dias, em resposta à ativação intermitente do sistema renina-angiotensina associado a cada sessão de treinamento, o aumento na secreção de aldosterona, promove normalização dos valores absolutos de cloreto de sódio; e por sua ação nos túbulos das glândulas sudoríparas, diminui a presença desses minerais no suor. Finalmente, em 14 dias, a taxa de produção de suor aumenta nas glândulas sudoríparas do organismo.

Manter a temperatura interna próxima de 37 graus, durante o exercício realizado no calor, depende da capacidade do organismo em dissipar o calor

produzido e ainda atender as demandas metabólicas dos músculos ativos. Tal condição representa grande desafio ao débito cardíaco já que além de precisar oferecer oxigênio e nutrientes aos músculos ativos, também precisa desviar parte do sangue para circulação cutânea a fim de promover a perda de calor.

Conforme discutido, tanto os leitos vasculares musculoesqueléticos e cutâneos, possuem grande capacidade de dilatação que não pode ser integralmente utilizada em face à imperiosa necessidade de manutenção da pressão arterial sistêmica. Assim, durante exercícios dinâmicos realizados com grandes grupamentos musculares, além da ativação simpática mediada pelos aferentes III e IV, que restringem o fluxo de sangue para esse tecido, existe desvio adicional de sangue para pele e reduções volêmicas associadas à desidratação pela sudorese, aumentando o desafio do sistema circulatório na manutenção da pressão arterial (7).

Comprometimentos volêmicos de grande magnitude, invariavelmente, reduzem a pré-carga e a contratilidade ventricular comprometendo o volume de ejeção, situação que também afeta o débito cardíaco e exige, para manter a pressão sistêmica, maior vasoconstrição cutânea mesmo que a temperatura corporal esteja elevada.

Tradicionalmente, se acredita que nessas condições o rendimento físico diminua já que existe comprometimento do DC e, como a oferta de sangue para os músculos ativos tem precedência sobre a regulação daquela do fluxo cutâneo, há aumento do calor corporal. Perceba que com a redução da volemia diretamente associada à produção de suor, o fluxo de sangue para o músculo também é comprometido já que existe mais necessidade de vasoconstrição nesse leito vascular a fim de manter a pressão.

Assim como ocorre após a exposição crônica ao frio, indivíduos também podem sofrer aclimatização em resposta ao calor. De fato, depois de duas semanas de exposição a ambiente quente, percebe-se que ocorre redução da FC, da temperatura central e da pele, da percepção do esforço em repouso e no exercício submáximo.

Os principais ajustes fisiológicos de aclimatização ao calor incluem aumen-

to da volemia e da capacidade de produção de suor e diminuição do limiar de sudorese contribuindo para manter a temperatura interna mais baixa desde o início das primeiras contrações musculares. O conteúdo de cloreto de sódio e outros minerais presentes no suor, também diminui após a aclimatização.

A aclimatização com exercícios no calor aumenta a capacidade de produção de suor de 1,5 litros para 4 litros por hora (aumento de 3 vezes!) e reduz o limiar de sudorese fazendo com que indivíduos treinados comecem, diferentemente das crenças populares, a suar antes do que aqueles menos adaptados ao calor e destreinados. Esse efeito tem grande vantagem sobre a temperatura corporal que é mantida em níveis mais baixos desde o início do exercício.

Entretanto, a aclimatização não é completa se o indivíduo não realiza exercício físico no ambiente quente. Nesse contexto, o exercício intenso parece mais eficiente para produzir aclimatização do que aqueles realizados em menor intensidade por tempo prolongado. Tem sido sugerido que a adaptação ótima do organismo ao calor depende da elevação da temperatura interna capaz de manter diariamente, durante 1 hora, taxa de produção de suor entre 400-600ml, em ambiente com temperatura superior a 30 graus C, por pelo menos 5 dias.

É importante ressaltar que a aclimatização ao calor também depende da umidade relativa do ar (URA). Adaptações realizadas através do exercício, em ambiente com temperatura a 40 graus C e URA de 40%, não promovem adaptações para permitir adequado desempenho físico em ambiente com 35 graus C e URA de 85% como existe, na cidade do Rio de Janeiro, durante grande parte do ano.

O aumento da volemia proporcionado pela aclimatização pode alcançar 3-27% e auxilia na manutenção do volume de ejeção durante o exercício prolongado ao mesmo tempo em que mantém elevada a capacidade do organismo de produzir suor. O aumento da volemia deve-se predominantemente a elevação das proteínas plasmáticas e ao aumento da secreção de ADH e renina. Para cada 1g de proteína adicionada ao plasma, existe uma retenção de 15g de água.

Além de aumentar a taxa de produção de suor, a aclimatização ao exercício em climas quentes, reduz o fluxo de sangue para pele ajudando a manter a vo-

lemia central, fator indispensável para o rendimento cardíaco e do musculoesquelético. Da mesma forma, a temperatura central é menor durante o exercício em indivíduos adaptados.

A popularidade de corridas de rua e outros eventos de longa duração, aumentaram as preocupações acerca dos riscos cardiovasculares da desidratação. As possibilidades de alterações da fisiologia normal são muitas durante o exercício realizado no calor com o organismo extremamente desidratado e incluem câimbras, hipotensão, síncope e incapacidade de controlar a temperatura corporal, e parecem existir em um contínuo à medida que a desidratação vai aumentando.

A hipertermia é provocada por um desequilíbrio entre o calor ganho ou produzido e as possibilidades de perda. Pode resultar de alta taxa de produção de calor interno ou de dificuldades ambientais para permitir a sua dissipação através da evaporação do suor. Ambientes muito úmidos impossibilitam a evaporação do suor e impedem que esse mecanismo exerça seu papel, no controle da temperatura corporal, resultando em perdas hídricas inúteis que agravam o comprometimento sobre o rendimento cardíaco.

A taxa de mortalidade para hipertermia provocada pelo exercício é de 20% sendo mais frequente entre crianças e idosos onde complicações como falência cardíaca e edema cerebral são as principais causas de óbito. É a segunda principal causa de morte relacionada ao exercício ficando atrás apenas do traumatismo craniano.

Resulta da impossibilidade do hipotálamo em regular adequadamente a temperatura corporal sendo caracterizada por temperatura interna de 41 graus C, pele quente e seca, e presença de disfunção do sistema nervoso que provoca confusão, delírio, convulsão e inconsciência. A hipertermia pode produzir tanto hipotensão como hipertensão já que os aumentos de catecolaminas e endotoxinas intestinais podem contribuir para colapso vascular.

Algumas drogas como anfetaminas ou mesmo os populares termogênico, que misturam cafeína com outros aceleradores metabólicos, aumentam o risco de hipertermia. Da mesma forma, o uso de aspirina, por comprometer parcial-

mente a dilatação vascular, impede a dissipação adequada do calor. Da mesma forma, o uso de diuréticos ou betabloqueadores impedem a compensação e os ajustes cardiovasculares necessários para enfrentar a desidratação e manter a dissipação de calor no organismo.

Vítimas de hipertermia devem ter a temperatura corporal reduzida através do uso de compressas geladas na nuca, axilas e virilha, uso de água em temperatura de 18-20 graus C, exposição do corpo a ambiente ventilado e solicitação de auxílio para remoção hospitalar. Nesses casos, danos das glândulas sudoríparas são bastante comuns e podem explicar porque esses mesmos indivíduos apresentam recidiva de episódios de hipertermia.

A desidratação representa a perda de fluidos do organismo e pode comprometer a taxa de produção de suor, a volemia, o débito cardíaco, o VO_2 máximo e a capacidade de trabalho muscular. A perda de 1% do peso corporal provoca sede, porém quando esse valor alcança 5%, sintomas de desconforto como letargia e nervosismo começam a surgir. Fadiga, irritação e perda de apetite também são sintomas de desidratação.

A desidratação de 5% do peso corporal é extremamente comum em atividades esportivas como corrida de longa distância, jogos de futebol e partidas de tênis. Níveis mais elevados de desidratação promovem dificuldades na deglutição de líquidos e alimentos (7%), espasmos e descoordenação muscular (10%), delírio, incapacidade de beber ou comer, atrofia da pele (15%) e morte (20%).

Apesar de amplamente descrito que atletas não devem se basear nos mecanismos da sede para ingerirem líquidos, recentemente tem sido sugerido que perdas de líquido durante o exercício não representam risco à saúde enquanto os sintomas de sede forem obedecidos. Assim, a diminuição da volemia seria proporcional à capacidade individual de tolerar perdas de fluidos podendo contribuir até mesmo para melhorias no rendimento.

A elite dos corredores de maratona apresenta temperatura interna elevada após a competição e altos níveis de desidratação que foram utilizados por muitos, como justificativa para obrigatoriedade da reidratação com grandes volumes de água durante o exercício. Essas análises, entretanto, parecem descon-

siderar o fato de que esses atletas são os mais rápidos para distância e vencem a competição.

Alguns autores desvinculados de interesses comerciais já propuseram que o aumento de temperatura interna seria um mecanismo para aumentar o gradiente de perda de calor para o ambiente e que a desidratação na realidade, por reduzir o peso corporal, promoveria melhoria no rendimento pois o atleta ficaria mais leve tendo que carregar menos peso durante a corrida.

Apesar disso, vários estudos já demonstraram que a desidratação progressiva até 4% do peso corporal durante o exercício moderado, resulta em reduções graduais no fluxo de sangue sistêmico, para o músculo e para pele, além de aumentos igualmente progressivos de temperatura central e muscular com mais dependência de glicogênio muscular e tendência de suprimir o VO_2 até a exaustão.

Tem sido discutido que a desidratação e consequente hipertermia levam à fadiga precoce no atleta por reduzir o fluxo de sangue para os músculos ativos, mas isso pode não ser verdade. É possível que a hipertermia sinalize centralmente para reduzir a ativação de unidades motoras para que, através da fadiga, o organismo seja impedido de produzir quantidades adicionais de calor.

Foi recentemente proposto que a fadiga, durante o exercício intenso realizado no calor, não ocorreria por reduções na pré-carga, no débito cardíaco ou no acúmulo de metabolitos, no musculoesquelético, em face da menor oferta de sangue, mas sim, pela antecipação do sistema nervoso central para evitar catástrofes fisiológicas quando a temperatura interna alcança 40 graus Célsius.

Assim, o aumento da temperatura corporal exerceria independentemente de outros fatores, influência direta sobre os centros de controle motor localizados no córtex cerebral que, deliberadamente reduziriam a atividade contrátil do miocárdio e do musculoesquelético ativo a fim de evitar a ruptura homeostática.

De fato, são muitas as evidências de que, durante o exercício realizado no calor, ultrapassar a temperatura de 40 graus exerce efeito direto sobre o coman-

do central para diminuir a força de contração cardíaca e musculoesquelética. Dessa forma, a temperatura elevada reduziria a capacidade de manter a ativação muscular máxima e a redução de força associada, e estaria relacionada com a fadiga.

O exercício realizado no calor encontra-se associado a alterações cardiovasculares que influenciam a função cerebral, aumentam a ventilação pulmonar e alteram o metabolismo muscular, fatores que coletivamente podem colaborar para indução da fadiga durante o exercício. Apesar das limitações evidentes do DC durante o exercício máximo, naqueles de intensidade submáxima, existem poucas alterações no fluxo sanguíneo para os leitos cutâneo e muscular, e a fadiga encontra-se associada predominantemente a fatores centrais, à hipoa-atividade do sistema dopaminérgico e a sinais inibitórios provenientes de termorreceptores centrais, cutâneos e musculares que estimulam aumentos na ventilação e no estresse cardiovascular (95, 96).-



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ICHINOSE M., MAEDA S., KONDO N., NISHIYASU T. Blood pressure regulation II: what happens when one system must serve two masters-oxygen delivery and pressure regulation? In: Eur J Appl Physiol. 2014;114(3):451-65.
2. BROOKS G.A., FAHEY T.D., BALDWIN K.M. Exercise physiology: human bioenergetics and its applications. 4th ed. Boston: McGraw-Hill; 2005. XXI, 876, 7, 22 p.
3. DELP M.D., O'LEARY D.S. Integrative control of the skeletal muscle microcirculation in the maintenance of arterial pressure during exercise. In: J Appl Physiol (1985). 2004;97(3):1112-8.
4. OPIE L.H. Heart physiology: from cell to circulation. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. XIX, 648 p.
5. MICHELINI L.C., STERN J.E. Exercise-induced neuronal plasticity in central autonomic networks: role in cardiovascular control. In: Exp Physiol. 2009;94(9):947-60.
6. NOBREGA A.C., O'LEARY D., SILVA B.M., MARONGIU E., PIEPOLI M.F., CRISAFULLI A. Neural regulation of cardiovascular response to exercise: role of central command and peripheral afferents. In: Biomed Res Int. 2014;2014:478965.
7. AMANN M. Significance of Group III and IV muscle afferents for the endurance exercising human. In: Clin Exp Pharmacol Physiol. 2012;39(9):831-5.
8. RAVEN P.B., POTTS J.T., SHI X. Baroreflex regulation of blood pressure during dynamic exercise. In:

Exerc Sport Sci Rev. 1997;25:365-89.

9. ROWELL L.B., O'LEARY D.S. Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. In: *J Appl Physiol* (1985). 1990;69(2):407-18.
10. LINDEN R.J. Atrial receptors and heart volumes. In: *Adv Exp Med Biol*. 1995;381:125-34.
11. MICHELINI L.C., O'LEARY D.S., RAVEN P.B., NOBREGA A.C. Neural control of circulation and exercise: a translational approach disclosing interactions between central command, arterial baroreflex, and muscle metaboreflex. In: *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(3):H381-92.
12. HAINSWORTH R. Cardiovascular control from cardiac and pulmonary vascular receptors. In: *Exp Physiol*. 2014;99(2):312-9.
13. FISHER J.P. Autonomic control of the heart during exercise in humans: role of skeletal muscle afferents. In: *Exp Physiol*. 2014;99(2):300-5.
14. HAOUZI P. Tracking pulmonary gas exchange by breathing control during exercise: role of muscle blood flow. In: *J Physiol*. 2014;592(Pt 3):453-61.
15. RAVEN P.B., FADEL P.J., OGOH S. Arterial baroreflex resetting during exercise: a current perspective. In: *Exp Physiol*. 2006;91(1):37-49.
16. O'SULLIVAN S.E., BELL C. The effects of exercise and training on human cardiovascular reflex control. In: *J Auton Nerv Syst*. 2000;81(1-3):16-24.
17. JOYNER M.J., WILKINS B.W. Exercise hyperaemia: is anything obligatory but the hyperaemia? In: *J Physiol*. 2007;583(Pt 3):855-60.
18. GOLUB A.S., PITTMAN R.N. Bang-bang model for regulation of local blood flow. In: *Microcirculation*. 2013;20(6):455-83.
19. MAIORANA A., O'DRISCOLL G., TAYLOR R., GREEN D. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. In: *Sports Med*. 2003;33(14):1013-35.
20. YAN Z., OKUTSU M., AKHTAR Y.N., LIRA V.A. Regulation of exercise-induced fiber type transformation, mitochondrial biogenesis, and angiogenesis in skeletal muscle. In: *J Appl Physiol* (1985). 2011;110(1):264-74.
21. HOIER B., HELLSTEN Y. Exercise-induced capillary growth in human skeletal muscle and the dynamics of VEGF. In: *Microcirculation*. 2014;21(4):301-14.
22. EGGINTON S. Invited review: activity-induced angiogenesis. In: *Pflugers Arch*. 2009;457(5):963-77.
23. KOJDA G., HAMBRECHT R. Molecular mechanisms of vascular adaptations to exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy? In: *Cardiovasc Res*. 2005;67(2):187-97.
24. GUSTAFSSON T., KRAUS W.E. Exercise-induced angiogenesis-related growth and transcription factors in skeletal muscle, and their modification in muscle pathology. In: *Front Biosci*. 2001;6:D75-89.
25. GREEN D.J., SPENCE A., ROWLEY N., THIJSSSEN D.H., NAYLOR L.H. Vascular adaptation in athletes: is there an 'athlete's artery'? In: *Exp Physiol*. 2012;97(3):295-304.

26. SUGAWARA J., KOMINE H., HAYASHI K., YOSHIZAWA M., OTSUKI T., SHIMOJO N., et al. Systemic alpha-adrenergic and nitric oxide inhibition on basal limb blood flow: effects of endurance training in middle-aged and older adults. In: *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(3):H1466-72.
27. DESOUZA C.A., SHAPIRO L.F., CLEVENGER C.M., DINENNO F.A., MONAHAN K.D., TANAKA H., et al. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. In: *Circulation*. 2000;102(12):1351-7.
28. THIJSSSEN D.H., MAIORANA A.J., O'DRISCOLL G., CABLE N.T., HOPMAN M.T., GREEN D.J. Impact of inactivity and exercise on the vasculature in humans. In: *Eur J Appl Physiol*. 2010;108(5):845-75.
29. WALTHER G., NOTTIN S., KARPOFF L., PEREZ-MARTIN A., DAUZAT M., OBERT P. Flow-mediated dilation and exercise-induced hyperaemia in highly trained athletes: comparison of the upper and lower limb vasculature. In: *Acta Physiol (Oxf)*. 2008;193(2):139-50.
30. ROWLEY N.J., DAWSON E.A., HOPMAN M.T., GEORGE K.P., WHYTE G.P., THIJSSSEN D.H., et al. Conduit diameter and wall remodeling in elite athletes and spinal cord injury. In: *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(5):844-9.
31. LAUGHLIN M.H., DAVIS M.J., SECHER N.H., van LIESHOUT J.J., Arce-Esquivel AA, Simmons GH, et al. Peripheral circulation. In: *Comprehensive Physiology*. 2012;2(1):321-447.
32. SEIFERT T., SECHER N.H. Sympathetic influence on cerebral blood flow and metabolism during exercise in humans. In: *Prog Neurobiol*. 2011;95(3):406-26.
33. OGOH S., AINSLIE P.N. Cerebral blood flow during exercise: mechanisms of regulation. In: *J Appl Physiol (1985)*. 2009;107(5):1370-80.
34. HOTTING K., Roder B. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. In: *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(9 Pt B):2243-57.
35. VIVAR C., POTTER M.C., van PRAAG H. All about running: synaptic plasticity, growth factors and adult hippocampal neurogenesis. In: *Curr Top Behav Neurosci*. 2013;15:189-210.
36. PAILLARD T., ROLLAND Y., de SOUTO BARRETO P. Protective effects of physical exercise in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: a narrative review. In: *J Clin Neurol*. 2015;11(3):212-9.
37. YAU S.Y., GIL-MOHAPEL J., CHRISTIE B.R., SO K.F. Physical exercise-induced adult neurogenesis: a good strategy to prevent cognitive decline in neurodegenerative diseases? In: *Biomed Res Int*. 2014;2014:403120.
38. ROTHMAN S.M., GRIFFIOEN K.J., WAN R., MATTSON M.P. Brain-derived neurotrophic factor as a regulator of systemic and brain energy metabolism and cardiovascular health. In: *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1264:49-63.
39. PHILLIPS C., BAKTIR M.A., SRIVATSAN M., SALEHI A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. In: *Frontiers in cellular neuroscience*. 2014;8:170.
40. LAUGHLIN M.H., BOWLES D.K., DUNCKER D.J. The coronary circulation in exercise training. In: *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302(1):H10-23.

41. CARU B., COLOMBO E., SANTORO F., LAPORTA A., MASLOWSKY F. Regional flow responses to exercise. In: *Chest*. 1992;101(5 Suppl):223S-5S.
42. ZOLADZ J.A., MAJERCZAK J., DUDA K., CHLOPICKI S. Coronary and muscle blood flow during physical exercise in humans; heterogenic alliance. In: *Pharmacological reports: PR*. 2015;67(4):719-27.
43. DUNCKER D.J., BACHE R.J. Regulation of coronary blood flow during exercise. In: *Physiol Rev*. 2008;88(3):1009-86.
44. HEINONEN I., KUDOMI N., KEMPPAINEN J., KIVINIEMI A., NOPONEN T., LUOTOLAHTI M., et al. Myocardial blood flow and its transit time, oxygen utilization, and efficiency of highly endurance-trained human heart. In: *Basic Res Cardiol*. 2014;109(4):413.
45. DEUSSEN A., OHANYAN V., JANNASCH A., YIN L., CHILIAN W. Mechanisms of metabolic coronary flow regulation. In: *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2012;52(4):794-801.
46. TAO L., BEI Y., ZHANG H., XIAO J., LI X. Exercise for the heart: signaling pathways. In: *Oncotarget*. 2015;6(25):20773-84.
47. PARK K.H., PARK W.J. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. In: *J Korean Med Sci*. 2015;30(9):1213-25.
48. BENDER S.B., LAUGHLIN M.H. Modulation of endothelial cell phenotype by physical activity: impact on obesity-related endothelial dysfunction. In: *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(1):H1-8.
49. RODRIGUEZ I., GONZALEZ M. Physiological mechanisms of vascular response induced by shear stress and effect of exercise in systemic and placental circulation. In: *Frontiers in pharmacology*. 2014;5:209.
50. LAUGHLIN M.H., OLTMAN C.L., BOWLES D.K. Exercise training-induced adaptations in the coronary circulation. In: *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(3):352-60.
51. McALLISTER R.M. Adaptations in control of blood flow with training: splanchnic and renal blood flows. In: *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(3):375-81.
52. De MORAES R., GIOSEFFI G., NOBREGA A.C., TIBIRICA E. Effects of exercise training on the vascular reactivity of the whole kidney circulation in rabbits. In: *J Appl Physiol (1985)*. 2004;97(2):683-8.
53. JOHNSON J.M. Physical training and the control of skin blood flow. In: *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(3):382-6.
54. KENNY G.P., JAY O., JOURNEY W.S. Disturbance of thermal homeostasis following dynamic exercise. In: *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32(4):818-31.
55. WENDT D., van LOON L.J., LICHTENBELT W.D. Thermoregulation during exercise in the heat: strategies for maintaining health and performance. In: *Sports Med*. 2007;37(8):669-82.
56. GONZALEZ-ALONSO J., CRANDALL C.G., JOHNSON J.M. The cardiovascular challenge of

exercising in the heat. In: *J Physiol*. 2008;586(1):45-53.

57. HILL R.W., WYSE G.A., ANDERSON M. *Animal physiology*. 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2008.
58. CLARKE A., PORTNER H.O. Temperature, metabolic power and the evolution of endothermy. In: *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2010;85(4):703-27.
59. MINSON C.T. Thermal provocation to evaluate microvascular reactivity in human skin. In: *J Appl Physiol* (1985). 2010;109(4):1239-46.
60. BRAVERMAN I.M. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization. In: *Microcirculation*. 1997;4(3):329-40.
61. BRAVERMAN I.M. The cutaneous microcirculation. In: *The journal of investigative dermatology Symposium proceedings / the Society for Investigative Dermatology, Inc [and] European Society for Dermatological Research*. 2000;5(1):3-9.
62. JOHNSON J.M., MINSON C.T., KELLOGG D.L., Jr. Cutaneous vasodilator and vasoconstrictor mechanisms in temperature regulation. In: *Comprehensive Physiology*. 2014;4(1):33-89.
63. LENASI H., STRUCL M. Effect of regular physical training on cutaneous microvascular reactivity. In: *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(4):606-12.
64. JOHNSON J.M. Exercise in a hot environment: the skin circulation. In: *Scand J Med Sci Sports*. 2010;20 Suppl 3:29-39.
65. SIMMONS G.H., WONG B.J., HOLOWATZ L.A., KENNEY W.L. Changes in the control of skin blood flow with exercise training: where do cutaneous vascular adaptations fit in? In: *Exp Physiol*. 2011;96(9):822-8.
66. GONZALEZ-ALONSO J. Human thermoregulation and the cardiovascular system. In: *Exp Physiol*. 2012;97(3):340-6.
67. NADEL E.R., FORTNEY S.M., WENGER C.B. Effect of hydration state of circulatory and thermal regulations. In: *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1980;49(4):715-21.
68. NIELSEN B., ROWELL L.B., BONDE-PETERSEN F. Cardiovascular responses to heat stress and blood volume displacements during exercise in man. In: *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1984;52(4):370-4.
69. WINGO J.E., LOW D.A., KELLER D.M., BROTHERS R.M., SHIBASAKI M., CRANDALL C.G. Skin blood flow and local temperature independently modify sweat rate during passive heat stress in humans. In: *J Appl Physiol* (1985). 2010;109(5):1301-6.
70. KAMIJO Y., OKUMOTO T., TAKENO Y., OKAZAKI K., INAKI M., MASUKI S., et al. Transient cutaneous vasodilatation and hypotension after drinking in dehydrated and exercising men. In: *J Physiol*. 2005;568(Pt 2):689-98.
71. SUZUKI A., OKAZAKI K., IMAI D., TAKEDA R., NAGHAVI N., YOKOYAMA H., et al. Thermoregulatory

responses are attenuated after fructose but not glucose intake. In: *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(7):1452-61.

72. MIYAGAWA K., KAMIJO Y., IKEGAWA S., GOTO M., NOSE H. Reduced hyperthermia-induced cutaneous vasodilation and enhanced exercise-induced plasma water loss at simulated high altitude (3,200 m) in humans. In: *J Appl Physiol* (1985). 2011;110(1):157-65.
73. BRUNING R.S., DAHMUS J.D., KENNEY W.L., ALEXANDER L.M. Aspirin and clopidogrel alter core temperature and skin blood flow during heat stress. In: *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(4):674-82.
74. GREEN D.J., MAIORANA A.J., SIONG J.H., BURKE V., ERICKSON M., Minson C.T., et al. Impaired skin blood flow response to environmental heating in chronic heart failure. In: *Eur Heart J.* 2006;27(3):338-43.
75. CUI J., ARBAB-ZADEH A., PRASAD A., DURAND S., LEVINE B.D., CRANDALL C.G. Effects of heat stress on thermoregulatory responses in congestive heart failure patients. In: *Circulation.* 2005;112(15):2286-92.
76. ROBERTS M.F., WENGER C.B. Control of skin circulation during exercise and heat stress. In: *Med Sci Sports.* 1979;11(1):36-41.
77. ROBERTS M.F., WENGER C.B. Control of skin blood flow during exercise by thermal reflexes and baroreflexes. In: *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology.* 1980;48(4):717-23.
78. TAKENO Y., KAMIJO Y.I., NOSE H. Thermoregulatory and aerobic changes after endurance training in a hypobaric hypoxic and warm environment. In: *J Appl Physiol* (1985). 2001;91(4):1520-8.
79. ICHINOSE T.K., INOUE Y., HIRATA M., SHAMSUDDIN A.K., KONDO N. Enhanced heat loss responses induced by short-term endurance training in exercising women. In: *Exp Physiol.* 2009;94(1):90-102.
80. HAYASHI K., HONDA Y., OGAWA T., KONDO N., NISHIYASU T. The cross-sectional relationships among hyperthermia-induced hyperventilation, peak oxygen consumption, and the cutaneous vasodilatory response during exercise. In: *Eur J Appl Physiol.* 2009;107(5):527-34.
81. ICHINOSE T., OKAZAKI K., MASUKI S., MITONO H., CHEN M., ENDOH H., et al. Ten-day endurance training attenuates the hyperosmotic suppression of cutaneous vasodilation during exercise but not sweating. In: *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(1):237-43.
82. ROBERTS M.F., WENGER C.B., STOLWIJK J.A., NADEL E.R. Skin blood flow and sweating changes following exercise training and heat acclimation. In: *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology.* 1977;43(1):133-7.
83. IKEGAWA S., KAMIJO Y., OKAZAKI K., MASUKI S., OKADA Y., NOSE H. Effects of hypohydration on thermoregulation during exercise before and after 5-day aerobic training in a warm environment in young men. In: *J Appl Physiol* (1985). 2011;110(4):972-80.
84. GIESBRECHT G.G. Cold stress, near drowning and accidental hypothermia: a review. In: *Aviation,*

space, and environmental medicine. 2000;71(7):733-52.

85. MEKJAVIC I.B., La PRAIRIE A., BURKE W., LINDBORG B. Respiratory drive during sudden cold water immersion. In: *Respir Physiol*. 1987;70(1):121-30.

86. YOUNG A.J., CASTELLANI J.W. Exertion-induced fatigue and thermoregulation in the cold. In: *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2001;128(4):769-76.

87. CARLSEN K.H. Sports in extreme conditions: the impact of exercise in cold temperatures on asthma and bronchial hyper-responsiveness in athletes. In: *Br J Sports Med*. 2012;46(11):796-9.

88. YOUNG A.J., CASTELLANI J.W. Exertional fatigue and cold exposure: mechanisms of hiker's hypothermia. In: *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32(4):793-8.

89. CASTELLANI J.W., YOUNG A.J., DUCHARME M.B., GIESBRECHT G.G., GLICKMAN E., SALLIS R.E., et al. American College of Sports Medicine position stand: prevention of cold injuries during exercise. In: *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(11):2012-29.

90. CASTELLANI J.W., YOUNG A.J. Health and performance challenges during sports training and competition in cold weather. In: *Br J Sports Med*. 2012;46(11):788-91.

91. NIMMO M. Exercise in the cold. In: *J Sports Sci*. 2004;22(10):898-915; discussion -6.

92. BERGERON M.F., BAHR R., BARTSCH P., BOURDON L., CALBET J.A., CARLSEN K.H., et al. International Olympic Committee consensus statement on thermoregulatory and altitude challenges for high-level athletes. In: *Br J Sports Med*. 2012;46(11):770-9.

93. SHEPHARD R.J. Adaptation to exercise in the cold. In: *Sports Med*. 1985;2(1):59-71.

94. HANDFORD C., BUXTON P., RUSSELL K., IMRAY C.E., McINTOSH S.E., FREER L., et al. Frostbite: a practical approach to hospital management. In: *Extrem Physiol Med*. 2014;3:7.

95. NYBO L., RASMUSSEN P., SAWKA M.N. Performance in the heat-physiological factors of importance for hyperthermia-induced fatigue. In: *Comprehensive Physiology*. 2014;4(2):657-89.

96. NYBO L. CNS fatigue provoked by prolonged exercise in the heat. In: *Front Biosci (Elite Ed)*. 2010;2:779-92.

6

Sistema respiratório e exercício

6 Sistema respiratório e exercício

O atum pode ser considerado o maratonista de elite dos oceanos. Com predomínio de fibras vermelhas oxidativas, esse peixe obrigatoriamente precisa se manter em movimento já que o único acesso às guelras desses animais ocorre através da boca. Sua atividade migratória e predadora também dependem da rápida aquisição de oxigênio que é possível graças a guelras com grande área de superfície que representam um sistema respiratório mais primitivo.

Seres humanos extraem oxigênio do ar através dos pulmões. Nestes organismos, a principal função do sistema respiratório é a troca gasosa e a regulação imediata do equilíbrio ácido-básico. Através dele, o oxigênio que é extraído do ambiente e vital ao funcionamento dos tecidos, é transferido para circulação sanguínea enquanto o dióxido de carbono é expelido para o ambiente externo. Para isso, o ar precisa entrar pelas vias aéreas, passar pela traquéia e brônquios até alcançar os alvéolos aonde efetivamente ocorre a troca gasosa.

Durante o exercício, a frequência e a amplitude ventilatória se elevam a fim de atender os aumentos proporcionais do débito cardíaco e com isso manter a concentração de oxigênio arterial suficientemente elevada para nutrir os tecidos corporais. Famílias cujas gerações nos últimos 2000 anos residiram na altitude, parecem ter selecionado mutações que privilegiam estruturas torácicas e pulmonares mais desenvolvidas e que não podem ser alcançadas simplesmente através do treinamento físico.

Em virtude da grande capacidade do sistema respiratório humano, subutilizada durante o exercício máximo realizado ao nível do mar, durante muito tempo se acreditou que as causas da fadiga durante o exercício prolongado estivessem estritamente associadas a limitações no débito cardíaco e diferença artério-venosa máximas.

Evidências recentes, entretanto, sugerem que a necessidade de fluxo sanguíneo para os músculos respiratórios durante o exercício máximo, pode limitar o débito cardíaco e precipitar a fadiga. Além disso, a fadiga ventricular já foi apontada como responsável pela redução na concentração arterial de oxigênio durante o exercício submáximo prolongado reforçando a idéia de que a melhoria ou preservação do rendimento cardíaco é essencial ao alto rendimento aeróbico.



OBJETIVOS

Neste capítulo, o aluno deverá compreender:

- A função e mecanismos de controle do sistema respiratório no transporte de oxigênio e dióxido de carbono e regulação do equilíbrio ácido-básico durante o exercício;
- Os limites do rendimento cardiopulmonar e as estimativas indiretas de gasto de energia e utilização de substratos que podem ser realizadas através de análises respiratórias;
- As respostas agudas e crônicas do exercício realizado nas grandes altitudes

6.1 Sistema Respiratório

“O oxigênio é o responsável pelos processos de combustão e respiração que representam o resultado da combinação do gás com outras substâncias. Na natureza, nada se cria, nada se perde, tudo se transforma.”

Antoine Lavoisier, pai da Química moderna e acionista da Ferme Générale

“A França não precisa de cientistas.”

Coffinhal, presidente do Tribunal da Revolução Francesa cuja sentença resultou no guilhotinamento de Lavoisier, em 8 de maio de 1794, aos 50 anos de idade.

“Não bastará um século para produzir uma cabeça igual a que se fez cair num segundo.”

Joseph-Louis de Lagrange

A principal função do sistema respiratório é permitir a difusão do oxigênio (O_2) para o sangue e do gás carbônico (CO_2) para a atmosfera. Apesar de respiração e ventilação serem usados como sinônimos devido à crença equivocada de Lavoisier afirmando que os processos de oxidação biológica ocorriam no pulmão, ventilação é o termo correto e representa a entrada e a saída de ar através do nariz, da boca, da traqueia e dos pulmões, cujas estruturas integram o sistema respiratório (1).

Apesar de poder ser controlada voluntariamente, ventilar é um ato involuntário ocorrendo de maneira rítmica e contínua. Muitas vezes, é possível aprender novos padrões de respiração que sejam mais bem sincronizados com os movimentos de determinados esportes como é o caso da natação onde precisamos, regularmente, retirar a cabeça de dentro da água para respirar. Com o treinamento, uma vez aprendidos, esses novos padrões de ventilação são automatizados e podem ser realizados de forma quase inconsciente (1).

A entrada e a saída de ar dos pulmões são reguladas pela frequência e a amplitude ventilatória. Ventilamos para manter a pressão parcial do oxigênio (PO_2), nos capilares alveolares, ao nível do mar, em cerca de 100mmHg, um valor suficiente para saturar a molécula de hemoglobina em 100% (1).

As moléculas de determinado gás, em uma mistura de gases, exercem sua própria pressão parcial. A pressão total da mistura representa a soma das pressões parciais de cada gás. Nesse sentido, a pressão parcial do oxigênio é de 20,93% da pressão total de 760mmHg exercida pelo ar. Isso equivale a 159mmHg de pressão parcial de oxigênio, que juntamente com 600mmHg da pressão parcial do nitrogênio e com apenas 0,2mmHg da pressão parcial do gás carbônico, compõem a pressão total de gases ao nível do mar (2).

No interior das hemácias, existem milhares de moléculas de hemoglobina e cada uma delas contém um núcleo tetrapirrólico com quatro átomos de ferro ionizados capazes de, provisoriamente, doar elétrons para o oxigênio e permitir seu transporte no sangue até os tecidos (3). Esse mecanismo de transporte é necessário já que o oxigênio é extremamente reativo e poderia aduzir elétrons das várias estruturas que tivesse contato (2).

Hemácias são produzidas pela medula óssea sob a influência hormonal da eritropoietina (EPO), que, como estudamos no capítulo de hormônios, é produzida pelos rins sempre quando a oferta de oxigênio ou o fluxo sanguíneo são reduzidos para este órgão como ocorre frequentemente durante o exercício físico (2).

Uma vez que apenas uma pequena quantidade de sangue, passando pelos pulmões, circula próxima a alvéolos não ventilados, a saturação do sangue oxigenado, que retorna ao átrio esquerdo através da veia pulmonar, é de 98%. Tal condição é surpreendentemente mantida não apenas durante o repouso, mas também em condições de exercício físico (3).

Em termos quantitativos, a molécula de hemoglobina pode ligar 1,34ml de O_2 por grama. Como, no homem, a quantidade de hemoglobina no sangue encontra-se, em torno de 15g por decilitro (dl), e apenas 0,3ml de oxigênio por dl encontra-se dissolvido no sangue, existem 20,4ml de oxigênio sendo transportados a cada 100 ml de sangue ou o equivalente a 200ml por litro (3). Cumpre salientar que embora quase todo oxigênio esteja ligado à hemoglobina, e ele presente, sem dúvida alguma, o processo mais eficiente de transporte de gases, a pequena quantidade é importante para regular a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio.

O ar do ambiente, torna-se completamente saturado com vapor de água ao penetrar através do nariz e da boca e descer pelas vias respiratórias. Esse vapor dilui ligeiramente a mistura de ar respirada e, após subtrairmos a pressão de vapor de água do gás alveolar úmido, a pressão parcial do oxigênio (PO_2) alveolar é de 103mmHg. No alvéolo, a pressão parcial do gás carbônico (PCO_2) é de 39mmHg (2).

Com a pressão parcial do oxigênio elevada nos capilares alveolares, a afinidade da hemoglobina pela molécula de oxigênio é muito elevada, porém, essa situação se altera a medida que a hemoglobina se aproxima dos tecidos (2). Como os tecidos encontram-se constantemente consumindo oxigênio, sempre removem o pouco do oxigênio dissolvido no plasma reduzindo a PO_2 plasmática que é uma referência para molécula de hemoglobina regular sua afinidade pelo oxigênio (1).

Uma vez que a PO_2 plasmática diminui próximo aos tecidos, reduz também a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio liberando-o para o plasma a fim de que possa ser utilizado pelos tecidos (2). Note que se a hemoglobina permanecesse com alta afinidade pelo oxigênio, ela não teria possibilidade de disponibilizar esse gás para os tecidos. Dessa forma, é necessário que a PO_2 plasmática se reduza para que a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio diminua. Esse processo pode ser muito bem ilustrado na análise da curva de saturação da hemoglobina que reflete a saturação percentual da hemoglobina em relação a PO_2 plasmática.

Em virtude da ventilação ao nível do mar possibilitar a manutenção de PO_2 alveolar próxima a 100mmHg em repouso e mesmo durante o exercício máximo, acredita-se que em jovens saudáveis ela seja incapaz de limitar o transporte de oxigênio. Assim, apesar de em repouso, o sangue transportar cerca de 1000ml de oxigênio por minuto, durante o exercício, com a elevação do débito cardíaco, este valor pode facilmente aumentar para 6000ml de oxigênio por minuto (2).

Em repouso, o sangue venoso que retorna para o átrio direito, ainda contém quantidades significativas de oxigênio sugerindo que os tecidos sejam incapazes de utilizar todo o oxigênio transportado no sangue. Somente em indivíduos treinados, a quantidade de oxigênio no retorno venoso diminui consideravelmente durante o exercício, demonstrando que, nesses indivíduos, o consumo tecidual se aproxima dos valores transportados.

Além da PO_2 , outros fatores podem influenciar na afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. Eles incluem a temperatura, o pH e a concentração de 2,3 bífosfoglicerato (3). Aumentos da temperatura corporal ou a redução do pH sanguíneo, fenômenos podendo ocorrer durante o exercício e que colaboram para desviar a curva de saturação da hemoglobina para direita, em fenômeno conhecido como Efeito Bohr (3, 4).

Tal alteração do comportamento da hemoglobina decorre das alterações conformacionais induzidas pelas alterações de temperatura e pH, e permitem que, na reduzida pressão tecidual de 30mmHg, a molécula libere cerca de 15-20% a mais de oxigênio do que vinha fazendo (3). Em decorrência do formato

sigmoide da curva de saturação da hemoglobina, o efeito Bohr tem mínimo impacto sobre a afinidade da hemoglobina nos pulmões (3).

Conforme já mencionado, nesta apostila, hemácias não possuem mitocôndrias e geram energia eminentemente através do metabolismo glicolítico (3). Além das usuais enzimas da glicólise já estudadas, as hemácias possuem outra enzima conhecida como difosfoglicerato mutase que catalisa a transformação do 1,3 bifosfoglicerato em 2,3 bifosfoglicerato (BPG) (3). Durante o exercício, principalmente quando ele é realizado na altitude, onde o ar é mais rarefeito, a redução do PO_2 sanguíneo estimula a glicólise e eleva a concentração de 2,3 BPG, que ao interagir com a hemoglobina reduz ainda mais sua afinidade pelo oxigênio (3).

Além de transportar o oxigênio, a hemoglobina também tem a capacidade de transportar CO_2 , que como se sabe, é um produto da respiração celular mitocondrial (5). Uma vez que o quociente respiratório (VCO_2/VO_2) se aproxima de 1, o transporte de CO_2 de volta para o pulmão representa quase o mesmo desafio que o transporte de O_2 para os tecidos (5, 6).

Em relação ao O_2 , o CO_2 é mais solúvel no plasma e cerca de 5-7% pode ser carregado dissolvido nesse fluido (6). Na hemoglobina, o CO_2 reage com a água, e pela ação da enzima anidrase carbônica, origina o ácido carbônico (5). Como essa enzima se encontra ausente do sangue, o CO_2 reage muito lentamente com a água no sangue e essa reação só tem significância fisiológica no interior das hemácias (6).

O ácido carbônico gerado, no interior da hemácia, se dissocia espontaneamente formando bicarbonato (HCO_3^-) e um próton de hidrogênio (H^+) (5). O HCO_3^- formado, deixa a hemácia em direção ao plasma através da proteína trocadora de íon cloro que remove essa molécula do plasma direcionando-a para o interior da hemácia em processo conhecido como desvio do cloro (5, 6).

Cerca de 70% de todo o CO_2 produzido nos tecidos é transportado para os pulmões na forma de HCO_3^- e o H^+ resultante se liga imediatamente na parte reduzida da hemoglobina (5). Esse mecanismo é importante para tamponar quase todo o H^+ formado em resultado do transporte de CO_2 . Essa reação ten-

de a ocorrer quando o PO_2 é baixo e o PCO_2 e H^+ são altos e pode auxiliar na dissociação da oxí-hemoglobina que ocorre durante o efeito Bohr (4, 5). Nos pulmões, como a PO_2 é alta e a PCO_2 é baixa, a reação se desfaz e a hemoglobina se dissocia do H^+ e todo o processo se inverte com o bicarbonato HCO_3^- retornando à hemácia para formar novamente CO_2 e água (5).

Conforme proposto no efeito Bohr, aumentos na PCO_2 e na concentração plasmática de H^+ podem reduzir a afinidade do O_2 com a hemoglobina (4). Entretanto, O_2 também pode atuar no sentido de aumentar a dissociação do CO_2 e H^+ da hemoglobina, um efeito conhecido como Haldane (5, 7). Assim, a elevação da PO_2 , nos pulmões, promove a reversão de todo o processo (7).

Outros 25% do CO_2 produzido pelos tecidos podem ser transportados no sangue ligados à parte proteica da hemoglobina em composto denominado carbamino-hemoglobina. Em repouso, enquanto a PCO_2 arterial é de cerca de 40mmHg e existem 48ml CO_2 por 100ml de sangue, a PCO_2 venosa alcança 45mmHg com 52ml CO_2 por 100ml de sangue.

No contexto do oxigênio, enquanto sua concentração arterial (CaO_2), em repouso, situa-se em torno de 20ml por 100ml de sangue, a venosa (CvO_2) é de cerca 16ml por 100ml resultando em diferença de apenas 4ml por 100ml. Durante o exercício, embora a CaO_2 permaneça inalterada, a CvO_2 cai para 4ml por 100ml, uma queda de 16ml de oxigênio por 100ml de sangue, representando o aumento do consumo do tecido musculoesquelético ativo.

O fato da maior quantidade de CO_2 proveniente dos tecidos ser transportada em formas que na realidade não são CO_2 , faz com que a concentração desse gás, no sangue venoso, seja menor do que o esperado.

6.1.1 Equação de Henderson-Hasselbalch

Por convenção, o logaritmo negativo da concentração de H^+ é chamado de pH. No plasma, o pH é regulado pela concentração relativa de CO_2 e bicarbonato segundo a equação de Henderson-Hasselbalch ($pH=6,1+\log ([HCO_3^-] : [CO_2])$). Essa equação é importante para minimizar o efeito da adição de bases ou ácidos sobre variações no pH sanguíneo.

A principal forma com o qual o pH sanguíneo é regulado durante períodos de alterações metabólicas transitórias como no exercício, é através da ventilação. A ventilação afeta o pH, pois altera a PCO_2 do sangue e de fato a $CaCO_2$ é inversamente proporcional à ventilação pulmonar minuto ou seja, pouca ventilação provoca aumentos na PCO_2 e hiperventilação provoca redução na PCO_2 .

Se uma pessoa hiperventilar forçadamente em repouso, a PCO_2 alveolar irá cair e a PO_2 alveolar irá aumentar permitindo que o CO_2 se movimente do sangue em direção ao alvéolo. Isto afeta o pH, pois ao eliminarmos CO_2 estamos eliminando ácido carbônico do organismo. Além do mais, de acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch, o pH depende de uma constante mais o logaritmo de uma razão onde o CO_2 é o denominador. Assim, se o CO_2 diminuir, a razão aumenta e, portanto, eliminar CO_2 do sangue promove elevação do seu pH.

Em longo prazo, o pH sanguíneo é determinado por processos metabólicos formando ou removendo ácidos, assim como pela participação dos rins que podem regular a concentração sanguínea de H^+ , HCO_3^- e NH_4^+ .

Em resumo, podemos dizer que o aumento da produção de CO_2 tecidual eleva a quantidade desse gás, no sangue, fazendo com que ele ingresse no interior das hemácias. Tais células possuem grande quantidade da enzima anidrase carbônica capaz de acelerar a reação do CO_2 com a água presente em seu interior para formar ácido carbônico, uma molécula que rapidamente se dissocia em HCO_3^- e H^+ .

O H^+ formado é rapidamente tamponado pela própria hemoglobina e o HCO_3^- é transportado para fora da célula pela ação de proteína trazendo, concomitantemente, íons cloro do sangue para o interior da hemácia em processo conhecido como desvio do cloro.

Durante o exercício, como a membrana da célula muscular possui proteínas trocadoras de H^+ por Na^+ , os prótons de hidrogênio, produzidos durante a degradação de ATP e associados ao lactato, podem ser transportados para o sangue em um momento no qual a produção de CO_2 também se encontra elevada.

A adição de H^+ , no sangue, é rapidamente compensada pela presença abundante de HCO_3^- no plasma em virtude do desvio do cloro. Isso permite que no-

vas moléculas de CO_2 sejam formadas e ingressem nas hemácias para que a transformação, anteriormente descrita ocorra de novo. Uma vez que o sangue se aproxima dos pulmões, a reduzida PCO_2 , nesse local, estimula a reconversão de ácido carbônico em CO_2 e água, e o CO_2 é expirado deixando definitivamente o organismo. O CO_2 produzido pela interação entre o H^+ exportado do músculo contrátil e o HCO_3^- , presente no plasma pelo desvio do cloro, é chamado de CO_2 não metabólico, já que não se originou da combustão de substratos.

Adicionalmente ao importante papel de mediar a troca gasosa entre O_2 e CO_2 e o controle do pH, outra importante função da ventilação é permitir a comunicação verbal. Nesse contexto, é importante a percepção de que o ato voluntário de falar precisa estar bem coordenado com a necessidade de ventilar.

O ritmo de ventilação encontra-se sobre o controle do centro respiratório localizado no tronco cerebral. Esse centro recebe aferências humorais provenientes do sangue e também do cérebro e de receptores localizados nos músculos e pulmões, e com essas informações controla a taxa ventilatória por minuto.

Quando o exercício se inicia, a ventilação pulmonar acelera rapidamente e, em seguida, mais vagarosamente. Quando o exercício é interrompido, a ventilação também desacelera rapidamente e depois mais lentamente. Esse processo ocorre continuamente de maneira rítmica e permite a troca gasosa mantendo a PO_2 arterial de 100mmHg em repouso e durante o exercício máximo, e a PCO_2 arterial próxima a 40mmHg em repouso, com possibilidades de diminuir ainda mais durante o exercício.

6.1.2 Características anatômicas do sistema respiratório

Além da especializada na troca gasosa, o sistema respiratório tem estruturas relacionadas ao transporte dos gases. Elas incluem o nariz, a boca e a traqueia. Embora o nariz desempenhe a função de condicionar o ar, filtrando-o, umedecendo-o e aquecendo-o antes de chegar aos alvéolos, muitas vezes, dada a elevada taxa ventilatória, é impossível realizar o exercício apenas com a respiração nasal.

A presença de partículas poluentes na atmosfera derivadas, principalmente, da combustão de hidrocarbonetos nos veículos, representa um desafio para a delicada parede alveolar, principalmente, daqueles que realizam exercícios próximos à área com intenso congestionamento e trânsito de veículos (8-10). De fato, substâncias como matéria particulada, ozônio e monóxido de carbono ingressam mais rapidamente no sistema respiratório durante o exercício e podem contribuir para efeitos deletérios à saúde daquele que se exercita regularmente em áreas poluídas (8-10).

Apesar de indispensáveis para possibilitar a entrada de volumes adequados de ar durante o exercício, as vias aéreas superiores também representam a porta de entrada para bactérias, fungos, poeira e vírus que podem comprometer a integridade do organismo (11). É elevada a incidência de infecções das vias aéreas superiores nos dias que sucedem a participação, em eventos aeróbicos de longa duração, e pode estar de alguma forma associada à broncoconstrição induzida pelo esforço (12).

As vias aéreas inferiores são representadas pelos brônquios, bronquíolos e alvéolos. Os alvéolos encontram-se amplamente envolvidos por capilares e, coletivamente, apresentam elevada área de superfície estimada em 50m² ou 35 vezes a área de superfície do corpo humano. Essa grande extensão possibilita enorme eficácia no processo de troca gasosa. A distância de difusão entre o alvéolo e o capilar é muito pequena e permite que o processo de troca gasosa ocorra de forma extremamente eficiente, em especial, para o oxigênio que é mais solúvel na membrana lipídica dos capilares e da parede alveolar do que na água.

Os movimentos de expiração e inspiração pulmonar são provocados pelas alterações do volume da caixa torácica. Em repouso, a inspiração inicia-se pela contração do diafragma e dos músculos intercostais externos, promovendo abaixamento do diafragma e elevação e abertura lateral das costelas que aumentam o volume da cavidade torácica e, conseqüentemente, a do pulmão. Com isso, a pressão intrapulmonar diminui e o ar entra no sistema respiratório. A saída de ar, durante a expiração em repouso, ocorre de forma passiva através do simples relaxamento dos músculos inspiratórios.

Durante o exercício, os movimentos inspiratórios são assistidos pelo esternocleidomastóideo, escaleno e trapézio, que elevam as costelas e clavículas vertical e transversalmente, permitindo grande aumento do volume pulmonar também conhecido como volume tidal (V_t). Da mesma forma, a expiração durante o exercício é forçada para que as costelas sejam tracionadas para baixo pela contração dos músculos intercostais internos.

Adicionalmente, a elevação da pressão intra-abdominal, capaz de empurrar o diafragma para cima, é exercida pela contração dos músculos do abdome e auxiliam o processo de expiração. A participação desses músculos acessórios à ventilação aumenta consideravelmente a taxa máxima ventilatória, e permite que a ventilação pulmonar por minuto (V_p) aumente, de maneira dramática, sem elevação excessiva da frequência pulmonar (f). Esse processo assegura eficiência na troca de gases alveolar e minimiza a ventilação no espaço morto.

Em repouso, o V_p médio de um homem de 80Kg meso-ectomorfo é de cerca de 6 litros por minuto (min). Para isso, ele possui f de 12 respirações por min (respm) e V_t de 0,5 litros por respiração (l/resp). Durante o exercício máximo todos esses parâmetros aumentam. O V_p pode chegar a 192 l/min (aumento de 32 vezes em relação ao repouso), o f pode atingir 48 respm (aumento de 48 vezes em relação ao repouso) e o V_t alcança 4l/resp (aumento de 8 vezes em relação ao repouso). Esses dados demonstram o elevado potencial do sistema respiratório em atender a demanda do exercício por maior captação de O_2 e eliminação de CO_2 .

Como foi mencionado, devido à anatomia do sistema respiratório, nem todo ar alcança áreas alveolares onde a troca gasosa é possível. Por isso, a ventilação alveolar por minuto (V_a) é sempre menor que a V_p . A região das vias aéreas superiores onde não ocorrem trocas gasosas e serve exclusivamente para condicionar e transportar o ar até os alvéolos é conhecida como espaço morto anatômico.

Como nem todo ar alcança os alvéolos, se considerarmos que o $V_p = f \times V_t$, o valor de V_t deve ser deduzido do volume presente no espaço morto anatômico para podermos calcular a V_a . Entretanto, o volume no espaço morto não é um valor fixo. Em virtude da bronco-dilatação, o espaço morto anatômico aumenta

com o exercício, porém este aumento é ainda mais expressivo quando a f se eleva. De fato, aumentos excessivos da frequência ventilatória reduzem mais significativamente a ventilação alveolar quando comparado com o efeito dos aumentos do volume tidal sobre a V_a .

Os alvéolos, localizados na região superior do pulmão, em virtude do efeito gravitacional, não são bem perfundidos em repouso quando estamos de pé ou na posição sentada. Alvéolos que são ventilados, mas que não podem contribuir para troca gasosa, constituem o que é conhecido como espaço morto fisiológico.

Os volumes pulmonares medidos durante o exercício são chamados de volume pulmonar dinâmico e devem ser diferenciados do volume pulmonar estático (VPe) podendo ser aferido em repouso. O VPe pode ser aferido através de espirômetro e, de um modo geral, os volumes pulmonares estão correlacionados com o tamanho corporal do indivíduo tendendo a ser mais elevados em indivíduos altos do que em baixos e largos.

O volume tidal, em repouso, representa a quantidade de ar que entra e sai do pulmão a cada incursão ventilatória, e pode ser ampliado para cima ou para baixo por meio da mobilização dos volumes de reserva inspiratório e volume de reserva expiratório que quando alcançam valores máximos, constituem o volume tidal máximo ou capacidade vital (CV).

A CV é frequentemente medida através do teste de 1 segundo de expiração forçada (FEV1) realizado após inspiração completa. Como em algumas doenças pulmonares (por exemplo, enfisema), a distensibilidade dos pulmões está reduzida e, apesar da CV total estar normal, a $Fev1s$ ou o percentual da CV, que será expirado em 1 segundo, estará expressivamente comprometido.

O volume de ar que não pode deixar os pulmões mesmo após expiração máxima utilizando todo o volume de reserva expiratório, é chamada de volume residual (VR) e, portanto, o somatório entre CV e VR representa a capacidade pulmonar total (CPT).

O volume máximo de ar que pode ser ventilado em 1 minuto é chamado de

ventilação voluntária máxima (VVM), e pode ser calculado pela ventilação em máscara com válvula especializada. Na maior parte das pessoas, a VVM é muito maior do que a V_p observada durante o exercício intenso realizado ao nível do mar sugerindo que, mesmo durante o esforço máximo, existe uma reserva ventilatória. Tal reserva permite que seres humanos habitem e se exercitem com alta intensidade, e por período de tempo prolongado, na altitude, ou mesmo que abusem de hábitos como o tabagismo sem que existam efeitos colaterais imediatos.

6.1.3 Controle da ventilação alveolar

Mesmo antes de iniciarmos o exercício, podemos perceber antecipadamente que a ventilação já se encontra acelerada. Com o início do exercício, ela aumenta muito rapidamente nos primeiros 20-30 segundos de exercício e, após cerca de 2 minutos, continua a aumentar um pouco mais vagarosamente. No exercício submáximo, um platô pode ser observado em torno de 4-5 minutos, mas, no exercício máximo, o V_p continua aumentando até o VVM ou o ponto de fadiga.

A taxa de ventilação pulmonar alcançada durante o exercício (V_p) depende da intensidade do mesmo, do nível de condicionamento do indivíduo e dos grupamentos musculares utilizados. Existe uma correlação linear entre V_p e VO_2 até 65-75% do $VO_{2\text{ máximo}}$ e acima dessa intensidade o V_p tende a aumentar de forma curvilínea.

O ponto neural que controla a respiração, denominado centro de controle respiratório, encontra-se localizado no tronco cerebral e determina a frequência e a amplitude da ventilação. O centro respiratório humano inclui vários núcleos redundantes onde caso algum não funcione, o outro assume o lugar desempenhando a mesma função.

O centro respiratório é dividido em centro expiratório, centro inspiratório, centro apneurístico e centro pneumotáxico. Enquanto os dois últimos encontram-se localizados na ponte, os dois primeiros situam-se no bulbo, e são responsáveis pela nossa ritmicidade respiratória. O centro apneurístico facilita o centro inspiratório e o centro pneumotáxico facilita a expiração.

Se destruirmos o centro apneurístico, haveria um predomínio do pneumotáxico e, conseqüentemente, o padrão ventilatório seria caracterizado por uma expiração mais prolongada que o normal. Uma ênfase na inspiração com reduzido período expiratório, por outro lado, seria a conseqüência da eliminação do centro pneumotáxico. Da mesma forma, a disfunção da área respiratória localizada no bulbo resulta em respiração irregular e espasmódica. Essas situações ilustram a função de cada um desses centros de controle da respiração humana no tronco cerebral.

Em virtude de estímulos facilitadores provenientes de neurônios do centro inspiratório, de neurônios do centro aponeurístico e de fontes centrais e periféricas, a atividade inspiratória tem início com aumento da atividade dos nervos frênico e intercostal. Uma vez que os centros inspiratório e expiratório se comunicam de forma integrada o centro inspiratório ativo, temporariamente, inibe a atividade do centro expiratório e, em seguida, a situação se inverte.

6.1.4 Comando Central

Como o córtex motor encontra-se localizado acima do tronco cerebral e da área da ponte que controla a respiração, as influências corticais são chamadas de controle supra-pontino ou comando central (13). O córtex motor é o responsável por estimular o centro respiratório e alcançar as elevadas taxas ventilatórias observadas durante o exercício. Exerce também controle da ventilação voluntária que permite o indivíduo falar, cantar ou utilizar instrumentos musicais de sopro (14).

Da mesma forma, controla, voluntariamente, o padrão de respiração do nadador que deve ter uma fase com a cabeça dentro da água e outra fora enquanto executa as braçadas. Em algumas atividades esportivas, onde a caixa torácica deve ser estabilizada, como na corrida de velocidade e levantamento de pesos, o controle supra-pontino inibe voluntariamente a respiração.

Além do comando central, outras áreas que influenciam o centro de controle respiratório são o hipotálamo, o cerebelo e a formação reticular. O hipotálamo é sensível a aumentos da temperatura corporal e pode estimular os centros de controle respiratório no bulbo. Isso pode ser observado na recuperação após

o exercício intenso realizado no calor, mas como seres humanos desenvolveram outros mecanismos mais eficientes de termorregulação, não tem grande relevância em nossa espécie. Isso não ocorre, entretanto em cães. Esses animais têm dificuldade de produzir suor e têm, na ventilação, a principal forma de termorregulação.

Por outro lado, aferentes proprioceptivos ingressam nas regiões média e intermédia do cerebelo (palo-cerebelo ou espino-cerebelo) e informam que os músculos se encontram em atividade e que o cerebelo deve influenciar os núcleos respiratórios no tronco (13). Da mesma maneira, a formação reticular, responsável pelo nível de alerta e vigília do ser humano, é estimulada durante o exercício exercendo igualmente influências facilitadoras sobre o centro respiratório (13).

Células localizadas na superfície ventral do bulbo, são sensíveis a modificações na concentração de H^+ e são chamadas de quimiorreceptores (15). Porém, são as reduções da PCO_2 arterial que influenciam o pH no centro de controle respiratório. Isso ocorre porque o H^+ se difunde muito lentamente através da barreira hematoencefálica que, por sua vez, é muito mais permeável à passagem de CO_2 (15, 16). Uma vez no sistema nervoso central, o CO_2 reage com a água para formar ácido carbônico contribuindo para síntese de H^+ e redução do pH no líquido cérebro-espinhal (15).

Deve ser ressaltado que os quimiorreceptores centrais são sensíveis tanto a H^+ como ao CO_2 e controlam a respiração em repouso quando a PO_2 arterial se encontra próxima de 100mmHg porém, durante o exercício ou na exposição aguda a altitude, existe na realidade um efeito alcalótico no líquido cérebro-espinhal limitando a resposta ventilatória e que, como veremos na seção de Exercício Físico na Altitude, pode contribuir para o “mal das montanhas” (15).

Impulsos periféricos provenientes de outras regiões fora do sistema nervoso central também influenciam o centro respiratório no bulbo (13, 17). Esses são provenientes de quimiorreceptores, barorreceptores e de mecano e proprioceptores (13, 15).

Quimiorreceptores podem ser encontrados na carótida sendo estimulados

por reduções na PO_2 arterial, aumentos da PCO_2 arterial e diminuição do pH (15, 17). Quando estimulados, enviam sinais aferentes através do nervo glossofaringeo para o centro respiratório no bulbo (13). A localização desses quimiorreceptores é especialmente importante para monitorar a PO_2 inspirada que, apesar de se situar em torno de 160mmHg ao nível do mar, diminui progressivamente quando ascendemos para altitude (13, 15, 17).

Durante o exercício, o pH diminui e a PO_2 arterial flutua com a onda de pulso arterial, fatores que estimulam os quimiorreceptores da carótida durante o exercício (15). As flutuações da PO_2 arterial são muito relevantes, pois a hipóxia aumenta a sensibilidade dos quimiorreceptores aos aumentos de CO_2 e H^+ (15, 17). Além disso, sob a influência do córtex motor, o centro de controle respiratório pode ser ainda mais sensível aos estímulos aferentes provenientes dos quimiorreceptores carotídeos (13, 17). Quimiorreceptores também podem ser encontrados na aorta e enviam estímulos para o centro respiratório através do nervo vago (14, 15).

A alta correlação entre V_p e VO_2 durante o exercício, representa evidência de que a ventilação se encontra intimamente integrada ao metabolismo. Impulsos aferentes provenientes dos musculoesqueléticos ativos são importantes para estimular o centro respiratório (13). O acúmulo de ácido láctico intramuscular e de outros produtos do metabolismo é capaz de ativar fibras aferentes do tipo III e IV que, apesar de serem mais importantes para o controle da pressão arterial, frequência e débito cardíaco durante o exercício, também podem estimular de forma redundante o centro respiratório no bulbo a fim de aumentar a taxa ventilatória (18, 19).

Apesar da inexistência de receptores de CO_2 no pulmão, existe nesse órgão e também na parede torácica, mecanorreceptores que procuram inibir a inspiração (13). Essa resposta, conhecida como reflexo de Hering-Bruer, que regula a amplitude da inspiração e protege contra a hiperinsuflação dos pulmões, sendo importante para iniciar a expiração principalmente durante o exercício.

Por outro lado, os proprioceptores localizados no músculo, tendões e articulações, têm sido envolvidos no envio de sinais para o córtex sensorial que integra o estímulo enviando informações para o centro respiratório (13). De fato,

o movimento passivo dos membros de um indivíduo, eleva o V_p sem produzir qualquer tipo de aumento do VO_2 mesmo quando o fluxo venoso é inibido, condição que exclui a participação obrigatória dos efeitos do metabolismo muscular (13).

Mesmo assim, apesar de comprovada as influências de proprioceptores e metaborreceptores musculares, a participação desses estímulos nos aumentos do V_p , durante o exercício em humanos, parecem ser muito pequenas perto daquelas provenientes do comando central (13, 20).

Conforme mencionado, a ventilação aumenta muito rapidamente no início do exercício e isto provavelmente se deve às influências neurais provenientes dos músculos e articulações, mas, predominantemente do córtex motor, capazes de influenciar inclusive a resposta antecipatória. Nesse contexto, fatores humorais seriam os responsáveis pelo ritmo de aumento mais lento da ventilação que continua a ocorrer após 4 minutos de exercício. Quando o exercício é interrompido e as influências neurais são removidas, a ventilação desacelera rapidamente e os fatores humorais tornam-se responsáveis pela lenta recuperação da ventilação até os valores pré-exercício.

A V_p aumenta linearmente desde o repouso até o exercício de intensidade moderada, entretanto, a partir de um ponto conhecido como limiar ventilatório, o V_p começa a aumentar exponencialmente. Assim, os valores de 5 litros por minuto observados em repouso, na taxa ventilatória pulmonar, em jovens adultos, pode aumentar 35 vezes durante o exercício (de 5 para 190 litros por minuto) sendo muito maior do que a capacidade humana de aumentar o débito cardíaco que, em repouso, também é de 5 litros por minuto. De fato, mesmo atletas altamente treinados só conseguem aumentar o DC em 6 a 8 vezes desde o repouso até o máximo (de 5 para 30 ou 40 litros por minuto).

Em face do exposto, como a razão entre V_p e DC aumenta durante o exercício, tem sido postulado que a ventilação pulmonar não é capaz de limitar o rendimento aeróbico. Outro argumento é que o equivalente ventilatório do O_2 , ou seja, a razão entre o V_p e o VO_2 , que se situa em torno de 20 em repouso (5l/min: 0,25 l/min), pode expandir para 38 durante o exercício já que o $V_{p\text{máx}}$ pode alcançar 190 l/min e o VO_2 máx. cerca de 5l/min. Diante do exposto, parece

que a capacidade de expandir a ventilação é bem maior do que a capacidade de expandir o metabolismo oxidativo.

Apesar da grande capacidade humana de expandir o V_p desde o repouso até o exercício máximo, o VVM parece nunca ser alcançado e ressalta a incapacidade humana de utilizar toda a reserva ventilatória durante o exercício (13). Alguns estudos já cogitaram que uma das causas da fadiga seria representada por limitações contráteis dos músculos respiratórios. Entretanto, muitas evidências já demonstraram que a fadiga durante o exercício não coincide com a fadiga nos músculos respiratórios e a grande maioria dos atletas é capaz de, voluntariamente, aumentar o V_p quando julgam necessário hiperventilar.

Mesmo assim, já foi evidenciado que atletas muito bem treinados são capazes de apresentar ligeiras reduções na PO_2 arterial em intensidades correspondentes ao VO_2 máximo. Nesses casos, apesar de inúmeros resultados negativos, é possível que a complacência pulmonar ou seja, a resistência para expandir os pulmões e o tórax, seja capaz de limitar aumentos no V_p máximo em alguns atletas.

Apesar da grande capacidade humana em ventilar durante o exercício, recentemente, tem sido sugerido que a fadiga, durante o exercício, pode ter a colaboração do sistema pulmonar. Evidências acumuladas, nos últimos 25 anos, mostram que mesmo um sistema pulmonar saudável pode limitar o rendimento aeróbico (21). O sistema respiratório pode fracassar em prevenir a desaturação arterial abaixo dos valores de repouso comprometendo com isso a concentração arterial de oxigênio (CaO_2). Atletas bem treinados seriam especialmente suscetíveis a esse processo já que possuem alta demanda metabólica e ventilatória (21).

O exercício aeróbico de alta intensidade, em alguns atletas treinados, provoca redução dependente do tempo da saturação da hemoglobina arterial maior do que 5% dos valores de repouso embora reduções extremas de 80% já tenham sido relatadas. A desaturação da hemoglobina durante o exercício é baseada em influências respiratórias e não respiratórias.

A influência não respiratória envolve o desvio para direita da curva da he-

moglobina pela hipertermia e acidose (21). De fato, se esses fatores, quase sempre presentes no exercício de alta intensidade, deslocam a curva de saturação da hemoglobina para direita, mesmo considerando seu aspecto plano, em alta PO_2 , existe uma redução da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio que pode promover ligeira desaturação arterial de oxigênio (21).

Por outro lado, na minoria dos atletas, frequentemente naqueles mais bem condicionados, a desaturação também ocorre devido à redução da PO_2 arterial secundária ao alargamento anormal da diferença alveolar-arterial de O_2 ($A-aO_2$). A $A-aO_2$ é uma medida da diferença entre a concentração alveolar de oxigênio e a concentração arterial de oxigênio usada para diagnosticar hipoxemia, e também ajuda a acessar a integridade capilar. Durante o exercício máximo, indivíduos destreinados saudáveis apresentam $A-aO_2$ de até 20-30mmHg entretanto, em alguns atletas de elite, essa diferença pode ser mais ampla e alcançar 35-50mmHg, que pode provocar desaturação da hemoglobina.

A desaturação arterial também pode ocorrer por hiperventilação inadequada em resposta à baixa quimiorresponsividade (menor resposta a prótons, catecolaminas, adenosina, potássio e talvez O_2 e CO_2). Evidências recentes sugerem que exista maior prevalência de desaturação da hemoglobina arterial em mulheres que possuem volume pulmonar menor e capacidade de difusão pulmonar mais baixa, em repouso, e menores taxas de fluxo expiratório comparados a homens (21, 22).

De fato, existem importantes diferenças anatômicas no sistema respiratório entre indivíduos do sexo masculino e feminino. Mulheres possuem menores dimensões pulmonares e vias áreas traqueobronquiais mais estreitas do que homens afetando o fluxo ventilatório durante o exercício, tornando-as mais suscetíveis a limitações do fluxo expiratório de ar, hipoxemia induzida por esforço e a maior custo metabólico da ventilação (22, 23).

A fadiga dos músculos respiratórios, durante o exercício extenuante, também se encontra associada com a vasoconstrição simpática, na musculatura das pernas, que compromete o fluxo sanguíneo para esse leito vascular (21, 22). Tal impacto é independente do nível de condicionamento e afeta todos os indivíduos, entretanto, ocorre apenas durante o exercício sustentado, e em alta

intensidade, realizado acima de 85% do VO_2 máximo (21, 22).

Da mesma forma, flutuações excessivas da pressão intratorácica que acompanham o trabalho dos músculos respiratórios, podem limitar o DC e com isso, o fluxo para o músculo. Isso ocorre sempre que a expiração aumenta excessivamente elevando a pressão positiva que exerce efeito de compressão sobre a cavidade torácica influenciando negativamente o enchimento ventricular. A exposição a altitude exacerba as limitações do sistema respiratório observadas ao nível do mar e reduz ainda mais a CaO_2 além de aumentar substancialmente o trabalho dos músculos respiratórios.

Episódios de estreitamento provisório das vias aéreas induzidas pelo exercício físico e denominadas broncoconstrição mediada por esforço (BME), tem sido descritos em alguns indivíduos e podem comprometer a saúde e o rendimento aeróbico (24, 25). De etiologia ainda desconhecida, pode estar presente durante e após o exercício e acomete tanto indivíduos treinados como destreinados e caracteriza-se por grande redução da FEV1 em virtude da severa broncoconstrição podendo, em alguns casos, evoluir para edema pulmonar (26, 27).

Também conhecida como asma induzida por exercício, a broncoconstrição, que de fato apresenta mais prevalência entre asmáticos (90%), mas também encontra-se presente entre não asmáticos (10%), parece associada às consequências térmicas e de elevação da osmolaridade associadas a perda de líquidos das vias aéreas durante o exercício que promovem a liberação de mediadores broncoconstritores como histamina, prostaglandinas e leucotrienos secretados por mastócitos e eosinófilos (28, 29).

Apesar do risco de desenvolvimento de tolerância no tratamento diário, agonistas beta-2 adrenérgicos parecem eficazes para prevenção da BME, porém seu uso deve ser controlado já que representa droga proibida pela agência internacional antidoping Wada, especialmente por seus efeitos indutores de hipertrofia, aumento da força e redução do percentual de gordura corporal (30-33).

6.1.5 Limites do rendimento cardiopulmonar

Na ausência de doença pulmonar, o VO_2 máximo é o melhor preditor do consumo máximo de oxigênio humano. Ele representa o ponto onde o consumo de O_2 é incapaz de aumentar apesar de aumentos adicionais na intensidade do exercício, e precisa ser sustentado com a participação de vias anaeróbicas do metabolismo.

O volume mitocondrial e a quantidade e atividade de enzimas oxidativas, representam importantes marcadores da resistência aeróbica em um indivíduo, entretanto, o principal fator determinante do VO_2 máximo é o DC.

O DC pode aumentar em torno de 20% em resposta ao treinamento aeróbico representando a mais importante intervenção para promover melhorias no VO_2 máximo. Isso ocorre porque a DifAVO_2 se modifica pouco em resposta ao treinamento. A capacidade de extrair oxigênio do sangue é significativamente mais elevada nas fibras do tipo I podendo ser cerca de 3-5 vezes superior a das fibras do tipo II. O treinamento aeróbico pode duplicar o volume mitocondrial e promover aumentos de extração de 10 vezes do que seria encontrado em indivíduos sedentários. Juntamente com valores de DC máximo, duas vezes maiores do máximo encontrado em destreinados, atletas de fundo possuem grande capacidade de utilizar o oxigênio e gerar energia no processo contrátil.

6.1.6 Fatores que limitam o VO_2 máximo

Existem muitas evidências demonstrando que o DC é o fator limitante do VO_2 máximo. O VO_2 máximo aumenta quando o indivíduo respira oxigênio a 100% ou aumenta a oferta de oxigênio para os músculos ativos como ocorre no doping sanguíneo. Vários estudos também já demonstram que o pico de VO_2 na musculatura da coxa isolada, é significativamente mais elevado do que existe no mesmo local quando o esforço máximo é realizado com todo o corpo. Reduções, na velocidade de distribuição do fluxo sanguíneo muscular, produzidas pelo aumento da árvore capilar (angiogênese), também podem contribuir para aumentar o VO_2 máximo, pois aumentam a DifAVO_2 .

Existem, entretanto, poucas evidências de que a ventilação possa limitar

o VO_2 máximo ao nível do mar. Conforme discutido, o conteúdo de oxigênio arterial, durante o repouso ou exercício máximo, é o mesmo, na maior parte dos indivíduos, e os pulmões possuem capacidade de ventilação máxima que nunca é alcançada durante o exercício. Mesmo assim, conforme discutido anteriormente, alguns estudos demonstram reduções na PO_2 arterial, durante o exercício máximo em atletas, sugerindo que os aumentos da impedância das vias aéreas, em níveis de ventilação muito elevados, podem contribuir para limitar a difusão de gases, e que o desvio da curva para direita e as altas taxas ventilatórias podem reduzir a saturação arterial de oxigênio.

Outros estudos mostram que mesmo no exercício máximo, atletas treinados apresentam valores superiores ao PO_2 mínimo necessário à difusão mitocondrial (1mmHg) sugerindo que os fatores limitantes do VO_2 máximo seriam a diminuição da interação actomiosina por reduções no pH ou falência nos mecanismos de transporte de íons cálcio provenientes do retículo.

Apesar de todos os atletas de fundo, que competem na elite do esporte, apresentarem elevados valores de VO_2 máximo (entre 70 e 80 mililitros de oxigênio consumidos por Kg de peso a cada minuto), o fator que determina a manutenção de alta intensidade, por longo período de tempo, é o elevado limiar do lactato que impede o acúmulo de prótons na célula muscular e que contribui diretamente para fadiga periférica. Outro fator importante ao rendimento é a economia de corrida em corredores, implicando na eficiência mecânica durante a realização de movimentos.

Apesar do exposto, várias questões ainda precisam ser esclarecidas quando o objetivo é identificar os fatores responsáveis pelas limitações no VO_2 máximo. A interrupção dos testes de esforço máximo baseia-se na impossibilidade do indivíduo continuar a correr não estando ainda esclarecido o que aconteceria com o VO_2 se eles pudessem aumentar a velocidade de corrida.

Além disso, o exercício na altitude não é limitado pela elevada produção de ácido láctico ou limitações centrais sobre a função cardiorrespiratória. Finalmente, a exaustão durante o exercício máximo ocorre em valores de VO_2 mais baixos, no ciclismo do que na corrida, sugerindo que fatores ainda desconhecidos seriam responsáveis pela limitação do VO_2 máximo em humanos. Discuti-

remos de forma mais aprofundada sobre as causas da fadiga, durante o exercício, no final deste capítulo e no capítulo 7 deste livro.

6.2 Medida do dispêndio de energia e consumo de energia no repouso e no exercício

6.2.1 Mensuração da taxa metabólica

A unidade tradicional de medida de energia é a caloria, representando a quantidade de calor necessária para aumentar a temperatura de 1g de água em 1 grau centígrado (de 14,5 para 15,5). Apesar de ser uma medida de calor, pode ser utilizada como grau de movimento ou qualquer outra forma de energia. Uma Kilocaloria (Kcal) são 1000 calorias.

Entretanto, a medida fundamental de energia, no sistema SI, é o Joule (J), em homenagem a James Joule. O Watt (W), que é equivalente a 1 joule/segundo (J/s) faz parte do sistema SI de unidades para taxa de troca e calor. Uma caloria é equivalente a 4.186 J. Se você está lendo este livro calmamente, sentado na carteira da faculdade, seu corpo estará produzindo cerca de 23cal/s ou o equivalente a 96J/s ou 96W. Ou seja, você está produzindo calor tão rapidamente quanto uma luz de 100W!

Animais utilizam a energia química dos alimentos, e nos processos vitais liberam essa energia química, o calor e realizam trabalho externo no ambiente. Fisiologistas dizem que a energia convertida por um animal, em calor e trabalho externo, é consumida por que foi gasta. O calor não pode ser usado para realizar trabalho fisiológico, e a energia de trabalho externo só pode ser utilizada em dado momento para alguma função definida e logo se transformará também em calor. A taxa com a qual animais consomem energia é chamada de metabólica, ou seja, a taxa com a qual convertem energia química em calor e trabalho sendo medida em calorias ou Joules. Assim, a taxa metabólica é expressa em calorias por unidade de tempo ou Watts.

Calcular a taxa metabólica de um animal é importante, pois determina a

quantidade de alimento que ele precisa para se manter vivo, e provê uma estimativa da atividade total de todos os sistemas fisiológicos representando a intensidade da vida do mesmo.

A TMB é considerada a energia mínima necessária para manter as funções vitais no estado de vigília. Ela diminui com o envelhecimento a uma taxa de aproximadamente 2% por década e, em virtude das diferenças, na composição corporal, é menor na mulher do que no homem. Além disso, é afetada pela atividade física, na termogênese induzida pelo alimento, pelo clima e na gestação.

O efeito térmico do alimento, associado ao dispêndio de energia com a sua digestão situa-se em torno de 10% do total da energia diária gasta por um indivíduo. Atividades físicas colaboram com cerca de 15 a 30% dependendo do grau de atividade do indivíduo e, finalmente, a maior parte, entre 60 e 75%, relaciona-se com a taxa metabólica basal em repouso.

O metabolismo energético em repouso é proporcional à área de superfície do organismo. Em repouso, a quantidade de calor produzida pelo homem é 200% maior do que a do cão, porém quando tal valor é expresso em relação à área de superfície corporal a diferença de um sobre o outro é de apenas 10%. Por isso, para comparações biológicas entre organismos vivos devemos sempre expressar o gasto de energia em função das respectivas áreas de superfície.

A taxa metabólica pode ser calculada através da calorimetria direta, um equipamento medindo a quantidade de calor que deixa o corpo do animal. Ela também pode ser identificada por meio da calorimetria indireta ao invés de quantificar o total de calor e trabalho produzido. Em seres humanos, predominantemente, esse método envolve a mensuração, a taxa de troca respiratória com o ambiente e, algumas vezes, é chamado de respirometria ou espirometria.

Embora as técnicas de calorimetria indireta sejam relativamente simples e baratas quando comparadas com a medida de calorimetria direta, ambas possuem resultados comparáveis. Existem duas opções de calorimetria indireta: espirometria de circuito fechado e de circuito aberto.

No método de circuito fechado, o indivíduo respira em um implemento co-

nhecido como espirômetro de oxigênio. É considerado um sistema fechado, pois a pessoa respira exclusivamente o ar presente no implemento. Apesar de preciso, durante o exercício, é extremamente difícil medir o consumo de oxigênio por meio desse método, pois o implemento é grande, pesado, e o indivíduo precisa permanecer o tempo inteiro por perto. Além disso, o ritmo de remoção de CO_2 pode ser insuficiente já durante um exercício de moderado a intenso.

No método de espirometria de circuito aberto, o indivíduo não inala o ar de um recipiente, mas sim, do ambiente que, como vimos, possui composição constante de 20,93% de oxigênio, 0,03% de CO_2 e 79,04% de nitrogênio. Como o oxigênio é utilizado durante as reações com produção de energia e formação de CO_2 , o ar expirado contém menos O_2 e mais CO_2 do que o ar inspirado. Assim, a análise da diferença entre o ar inspirado e o exalado revela a liberação de energia no corpo.

A espirometria de circuito aberto pode ser realizada por meio de espirômetro portátil. O peso da unidade varia entre 500g e 3,5Kg sendo conduzida acoplada ao tórax do indivíduo. Através de uma válvula respiratória bidirecional, o ar do ambiente é inspirado enquanto o ar expirado passa através de analisador de gases presente na unidade portátil, recolhendo uma pequena amostra gasosa que é instantaneamente analisada quanto ao seu conteúdo de O_2 e CO_2 . Trata-se de metodologia permitindo liberdade de movimentos do indivíduo e execução de uma série de atividades.

Outro método de espirometria indireta é a bolsa de Douglas onde o ar atmosférico é respirado por um lado da válvula e expirado por outro no qual é conduzido para dentro de grandes bolsas de lona ou plástico. Uma amostra do ar expirado é coletada do interior da bolsa para que sua composição de O_2 e CO_2 seja analisada. À semelhança do que ocorre com todas as técnicas de calorimetria energética indireta, o gasto energético é computado a partir do consumo de oxigênio utilizando a equivalência calórica apropriada.

Os métodos de espirometria indireta são frequentemente utilizados em associação a protocolos de intensidade progressiva de exercícios dinâmicos para aferir a máxima capacidade aeróbica individual ou VO_2 máximo (34).

6.2.2 Testes de VO_2 máximo

As avaliações de VO_2 máximo são provavelmente os testes mais populares utilizados por fisiologistas do exercício para prever a capacidade aeróbica funcional de um indivíduo (34). Baseia-se na teoria de que o desenvolvimento de déficit de oxigênio muscular que acarrete fadiga periférica limita o rendimento máximo e submáximo (34).

O VO_2 máximo é considerado uma medida da limitação do DC e de sua capacidade de ofertar oxigênio para os tecidos, porém incluem características que não condizem com as possibilidades usais de exercício em seres humanos (35). Por exemplo, o ritmo é predeterminado, externamente direcionado, imutável e distante das possibilidades de controle do cérebro do indivíduo. Assim, o sistema nervoso apenas responde às modificações nas taxas de trabalho impostas ao avaliado (35).

Em contraste, quando humanos se exercitam por sua própria vontade, selecionam diferentes ritmos dependendo da antecipação à duração do exercício e, para isso, ativam unidades motoras apropriadas para realização do trabalho que é possível segundo o planejamento do cérebro. O objetivo dessa estratégia é completar a atividade sem falência homeostática e desenvolvimento de fadiga muscular limitante.

Assim, se o teste de VO_2 máximo não avalia a capacidade de seleção do ritmo de corrida e sustentação do mesmo para diferentes durações, não deveria ser o indicado para avaliação do potencial atlético ou compreensão das bases biológicas do alto rendimento. Os achados de que somos incapazes de utilizar todas as unidades motoras mesmo durante o exercício máximo, sugere que o comando central dos músculos ativos regule o rendimento do exercício. Entretanto, esse componente crucial da função cerebral, durante o exercício, só pode ser identificado nas atividades que sejam autocontroladas e não no ato do teste de VO_2 máximo (35).

6.2.3 O exercício começa e termina no cérebro

Classicamente, o limite do exercício aeróbico é explicado em termos da capacidade metabólica. Nesse sentido, ocorreria quando a disponibilidade de substratos diminuir ou quando a capacidade de transporte de oxigênio for alcançada ou ainda, quando a capacidade metabólica for totalmente utilizada. Nesses casos, a fadiga muscular ocorreria e o ritmo de exercício não poderia ser sustentado (36).

Tradicionalmente, a capacidade cardiorrespiratória parece ter um limite e de fato a maior parte dos estudos que investigam a fadiga discute questões como VO_2 máximo, capacidade de enzimas aeróbicas, reservas de glicogênio entre outros. Entretanto, todo exercício inicia-se e termina no cérebro (36).

O exercício envolve a contração do tecido muscular através do aumento do recrutamento espacial e temporal de unidades motoras. Similarmente, é interrompido com a diminuição do recrutamento de unidades motoras, todos estes aspectos, produtos do comando motor descendente de áreas do córtex cerebral responsável pelo controle voluntário do movimento (36).

O comando central do córtex motor, influencia o controle cardiocirculatório e pulmonar e contribui para modular a atividade contrátil durante o exercício. Também é responsável pela percepção de esforço e vontade de iniciar ou encerrar o exercício com base nessas percepções. Muitas vezes, a dor pode ser maior do que estamos dispostos a tolerar (36).

Outras vezes, nossa motivação nos faz desconsiderar a dor, mas mesmo assim, sofre influências cognitivas de acordo com as informações orgânicas e ambientais que determinam o nível de ameaça ao equilíbrio homeostático. Assim, a decisão de parar ou de reduzir o esforço é consciente e ocorre em níveis do córtex cerebral provavelmente através de estímulos subcorticais (36).

6.2.4 Taxa de troca respiratória (TTR)

Para entender a calorimetria indireta tome como exemplo a molécula de glicose ($C_6H_{12}O_6$). Para oxidá-la completamente são necessárias 6 moléculas de

O₂ e 6 moléculas de CO₂ serão produzidas (37). A reação também irá liberar calor conhecido como sendo de combustão. Para a glicose, o calor de combustão durante a sua oxidação completa é de 2820Kj ou 673000cal por mole. Com isso, sabe-se que existe uma quantidade fixa de calor produzido para cada 6 mol de O₂ ou para cada 6 mol de CO₂, 2820Kj (37).

Assim, se você oxidar uma quantidade desconhecida de glicose, em um tubo de ensaio, e medir a quantidade de O₂ utilizada ou somente a quantidade de CO₂ produzida, você poderá calcular a quantidade exata de calor. Da mesma forma, se medirmos a quantidade de O₂ consumida ou de CO₂ produzida, podemos calcular a taxa de produção de calor de um animal (2, 37).

Porém animais não oxidam somente glicose, alimentam-se de uma variedade de macronutrientes, e também os utilizam de forma mista gerando energia para suas funções vitais e realização de trabalho externo (2). Assim, os cálculos de gasto de caloria ficam um pouco mais complexos. Animais oxidam uma mistura de carboidratos, lipídios e um pouco de proteína que produzem cada um, quantidades diferentes de calor por volume de oxigênio consumido (ou de CO₂ produzido) (2).

Por outro lado, o registro da dieta recente do animal não nos permite identificar os tipos de nutrientes que estão sendo oxidados, nas células, porque animais armazenam e interconvertem esses nutrientes. Assim, somente poderemos determinar quais nutrientes estão sendo oxidados como substratos energéticos nas células se observarmos a função celular.

Um bom índice da função celular é obtido pela mensuração simultânea da produção de CO₂ e consumo de O₂. A razão dos dois é chamada de taxa de troca respiratória quando medida nos pulmões e de coeficiente respiratório quando medida na célula (2).

Em decorrência das diferenças químicas inerentes à composição de carboidratos, proteínas e lipídios, são necessárias quantidades diferentes de oxigênio para oxidar completamente os átomos de carbono e hidrogênio presentes nessas moléculas, até que sejam fabricados os produtos finais de CO₂ e água.

Conforme proposto anteriormente, a TTR resulta da razão entre a quantidade de CO_2 produzido e de O_2 consumido, e pode ser utilizada durante o repouso ou exercício servindo como guia para mistura de nutrientes que estão sendo catabolizados para gerar energia (2).

Moléculas de carboidrato possuem uma relação de átomos de hidrogênio e oxigênio de 2:1 que é semelhante à da água (2). Durante o metabolismo da glicose, 6 átomos de oxigênio são utilizados para oxidar completamente a molécula e resultar na produção de 6 moléculas de CO_2 e 6 de água. Dessa forma, o TTR da glicose é igual a 1 (6/6) (2).

Já os lipídios possuem muito menos átomos de oxigênio em proporção aos átomos de carbono e hidrogênio (2). O menor ácido graxo existente, o palmítico, quando oxidado em CO_2 e água, produz 16 moléculas de CO_2 para cada 23 moléculas de oxigênio consumidas. Assim, o TTR dos lipídios é 0,696 (16/23) (2).

Em relação às proteínas, pelo fato de conterem grupos amina, nos aminoácidos que as compõem, e que não podem ser oxidados, é necessário primeiro desaminar essas moléculas no fígado e excretá-los na forma de ureia ou amônia (2). Os fragmentos cetônicos resultantes da separação do grupo amina, presente na molécula de aminoácido, podem ser oxidados a CO_2 e água, e como seu metabolismo aeróbico produz 63 moléculas de CO_2 para 77 moléculas de O_2 consumidas, resulta em uma TTR de 0,818 (63/77) (2).

O TTR registrado a partir da análise do ar expirado reflete a mistura de carboidratos, proteínas e lipídios utilizados (2). Se conseguirmos calcular a quantidade de nitrogênio excretado do organismo, poderemos identificar o TTR não proteico, pois a cada grama de nitrogênio urinário excretado, 6,25g de proteína é metabolizada para gerar energia representando o consumo de 6,0 litros de oxigênio e a produção de 4,8 litros de CO_2 (2).

Como a contribuição de proteínas para o metabolismo energético é muito pequena, só aumentando durante o jejum ou exercício prolongado, o cálculo da TTR bruta, sem as medidas de nitrogênio urinário excretado, possui apenas um erro mínimo (2).

Durante as atividades que variam desde o repouso completo até o exercício aeróbico submáximo, como caminhar ou correr a 8Km/h, só raramente a TTR reflete a oxidação exclusiva de carboidratos ou lipídios. Ao invés disso, é predominantemente utilizada mistura de nutrientes resultando em TTR que varia entre 0,7 e 1,0. Assim, um TTR hipotético de 0,82 foi alcançado com uma mistura de 40% de carboidratos e 60% de gorduras, e o equivalente calórico de 4,825Kcal produzidos por litro de oxigênio pode ser aplicado nas transformações energéticas (2).

Finalmente cumpre ressaltar que, durante o exercício muito intenso, a TTR não pode representar a utilização específica de um substrato. Isso acontece em virtude da produção adicional de CO₂ que ocorre durante o tamponamento de ácido láctico no sangue pelos íons bicarbonato (2).

6.2.5 Estimativas do gasto de energia

O custo energético do exercício pode ser medido através da análise do consumo de oxigênio em condições de equilíbrio cardiovascular, quando o débito cardíaco consegue atender completamente as necessidades teciduais (steady state). As necessidades de consumo de O₂ para caminhar e correr variam linearmente em função da intensidade do exercício e são expressas em mililitros de oxigênio consumidos por quilo de peso a cada min (ml. Kg-1.min-1).

Entretanto, essa relação não é linear em todas as atividades e, nesses casos, estimar o gasto de energia é mais complexo. Por exemplo, o gasto de energia de um tenista depende das características do jogo, mas ainda assim poderia ser calculado se ele utilizasse um espirômetro portátil.

A necessidade de se expressar o gasto de energia com o exercício em medidas simples levou ao desenvolvimento do termo equivalente metabólico ou MET. Um MET equivale ao consumo de oxigênio em repouso ou cerca de 3,5 ml. Kg-1.min-1. Assim, qualquer atividade física que use 10METs pode ser representada pelo consumo de 35 ml. Kg-1.min-1 (10METs x 3,5 ml. Kg-1.min-1). A quantidade total de oxigênio consumido, por sua vez, poderia ser calculada pela multiplicação do peso do indivíduo. No exemplo anterior, se o indivíduo

tem 60Kg, 10METs equivalem ao uso de 2100ml de oxigênio por minuto.

Mesmo sabendo que valores do gasto de energia variam de acordo com a TTR, se assumirmos que para cada litro de oxigênio consumido são produzidas cerca de 5Kcal, no nosso exemplo, o indivíduo estaria gastando cerca de 10,5Kcal por minuto. Se realizasse essa atividade durante 30 minutos teria então dispendido cerca de 315Kcal.

A taxa metabólica basal de seres humanos varia de acordo com a composição corporal, dieta e nível de atividade física, mas encontra-se entre 1600 e 2000Kcal por dia. Se considerarmos um gasto adicional de 1000Kcal por dia, seria necessária uma dieta de 3000Kcal para manutenção do peso corporal. Assim, se um indivíduo quer perder o excesso de energia armazenado em seu corpo, na forma de gordura, deve reduzir a quantidade de energia consumida ou inserir um gasto adicional de energia através de atividades físicas ou ainda, realizar uma combinação dos dois procedimentos. Embora nosso organismo não seja um calorímetro, esse raciocínio simples auxilia o aluno a compreender a dinâmica de transformação de energia no organismo humano.

O rendimento aeróbico é dependente da capacidade máxima individual de consumo de oxigênio, do limiar do lactato e da eficiência mecânica do movimento. A eficiência é produto do trabalho realizado pela quantidade de energia utilizada para determinada atividade. Nenhuma máquina é 100% eficiente e estima-se que os veículos automotivos tenham eficiência de 20-25%, algo muito próximo do que seres humanos podem desempenhar em um ciclo ergômetro, onde poderão existir variações na eficiência entre 15 e 27% de acordo com a taxa de trabalho.

Para calcularmos a eficiência é preciso conhecer, durante o steady state, a quantidade de trabalho realizado e a diferença entre o gasto de energia em repouso e durante o exercício. A eficiência do exercício é influenciada pela taxa de trabalho realizado, velocidade do movimento e composição de fibras musculares que realizam a atividade.

A eficiência diminui à medida que a taxa de trabalho aumenta, sendo a relação entre os dois parâmetros, curvilínea. Existe também uma velocidade ideal

de movimento para cada taxa de trabalho. Como a velocidade ideal de movimento aumenta de acordo com o aumento da taxa de trabalho, para alcançarmos mais potência é necessário maior velocidade de movimento para melhorar a eficiência. Por exemplo, pedalando devagar, em baixa taxa de trabalho, a velocidade ótima de pedalada encontra-se entre 40 e 60 rotações por minuto (rpm). Já para taxas de trabalhos mais elevadas e equivalentes a uma velocidade de deslocamento da bicicleta de 40Km/h, a velocidade ótima de pedalada situa-se entre 80 e 85 rpm.

Existem evidências de que fibras do tipo I sejam mais eficientes do que as do tipo II. Indivíduos com maior percentual de fibras de contração lenta possuem melhor eficiência e, portanto, são capazes de gerar mais potência para qualquer taxa de gasto de energia. Em outras palavras, a alta eficiência do exercício melhora o rendimento aeróbico aumentando a potência produzida por uma determinada quantidade de ATP utilizado.

A comparação do consumo de oxigênio entre dois corredores pode nos dar uma ideia da economia de corrida de cada um. Nesse caso, não estamos analisando a eficiência propriamente dita. Quando comparados em um mesmo ritmo de corrida, corredores com pobre economia de corrida consomem mais oxigênio do que aqueles com uma boa economia. Estudos sugerem que para corridas de longas distâncias, embora a economia de corrida seja semelhante entre homens e mulheres, em baixa velocidade, em velocidades mais altas a economia do homem é superior à da mulher.

6.3 Exercício na altitude

O ambiente frequentemente é capaz de aumentar o estresse do exercício. A baixa pressão do oxigênio característico de grandes altitudes pode desafiar a capacidade de transporte de oxigênio mesmo dos atletas mais bem condicionados.

O ambiente, na altitude, caracteriza-se pela hipobaria. A exposição do organismo a altitudes superiores a 1500m, resulta em decréscimos do VO_2 máximo e a permanência prolongada em altitudes superiores a 6000m leva a progressiva

deterioração do organismo que pode evoluir para óbito em alguns indivíduos.

A execução de exercício físico, na altitude, é estressante, pois a PO_2 do ar é mais baixa do que ao nível do mar. De fato, a pressão barométrica diminui à medida que ascendemos na altitude resultando em menor quantidade de oxigênio por volume de ar. Mesmo assim, o percentual de oxigênio presente no ar, na altitude, é o mesmo daquele existente ao nível do mar.

O VO_2 máximo começa a se deteriorar em altitudes superiores a 1500m. Até 3000m existe redução de 3% do VO_2 máximo. A partir daí, para cada aumento de 300m acima dessa altitude, os prejuízos sobre o VO_2 máximo aumentam consideravelmente. O VO_2 máximo cai em proporção direta com as reduções do conteúdo arterial de oxigênio.

Na altitude, apesar do custo metabólico do exercício ser semelhante ao do nível do mar, a percepção subjetiva de esforço é muito mais elevada. Entretanto, paradoxalmente, após várias semanas de permanência na altitude, apesar do VO_2 máximo não se modificar a capacidade de trabalho se eleva consideravelmente.

6.3.1 Respostas fisiológicas à altitude

O perigo da exposição aguda à hipóxia severa é conhecido a mais de 100 anos, desde que o fisiologista francês Paul Bert desmaiou depois que atingiu 600m em um balão. Diante desse e outros achados, ele hipotetizava que seria impossível a sobrevivência de seres humanos na altitude elevada. Entretanto, tornou-se evidente que o ser humano era capaz de se adaptar a altitude se tempo suficiente fosse dado para produzir alterações fisiológicas que permitissem o transporte de oxigênio e minimizassem os efeitos colaterais dessa exposição.

A lenta subida para altitude de 5500m pode provocar alguns sintomas adversos incluindo, redução da capacidade de exercício, aumento da frequência cardíaca, e respiração rápida e profunda à noite semelhante à respiração de Cheyne-Stokes. Entretanto, quando a ascensão é rápida, como ocorre quando vamos de avião para alguma cidade na altitude, sintomas do “mal das montanhas” podem surgir em poucas horas. Eles incluem dor de cabeça, insônia, irri-

tação, fraqueza, vômito, taquicardia e alterações respiratórias.

Acima de 3000m o “mal das montanhas” acomete um número significativo de pessoas e pode evoluir para edema pulmonar e cerebral. A hemorragia da retina é outra desordem comum entre aqueles que permanecem acima de 5000 a 6000m. Diferenças individuais baseadas na susceptibilidade de retenção hídrica e respostas ventilatórias determinam a manifestação da doença.

Aqueles nos quais as respostas ventilatórias são mais amenas parecem ser mais suscetíveis ao problema. A hipoxemia pode também provocar disfunção na bomba de sódio celular e contribuir para o desenvolvimento do problema. O “mal das montanhas” pode ser prevenido pela subida mais lenta à altitude e uso de drogas que inibam a anidrase carbônica e promovam perda de íons bicarbonato do fluido cérebro-espinhal.

Os efeitos da altitude, no organismo, são determinados pela altura, velocidade da subida e tempo de permanência no local, e colocam o organismo em risco de hipóxia, hipotermia, hipoglicemia, desidratação, imunossupressão e alterações mentais que influenciam no comportamento.

Embora alterações fisiológicas agudas já sejam observadas a partir de 1500m, o estresse da altitude é bem mais severo em alturas entre 3500m e 5500m, sendo extremamente alto acima de 6000m. A velocidade de subida é considerada alta se ocorrer em algumas horas; moderada se for realizada em um ou dois dias; e acima disso pode ser chamada de lenta.

Mesmo assim, a aclimatização a altitudes superiores a 6000m requer sempre mais tempo para ocorrer. De fato, esse parece o limite superior para habitação humana. Populações nativas do Tibet têm vivido e reproduzido por pelo menos 25000 anos em altitude aproximada de 4000m. Elas sofreram alterações genéticas permitindo melhor adaptação e sobrevivência, e incluindo mutações que promovem hiporesponsividade do HIF. Em comparação aos residentes no nível do mar, tibetanos possuem menor concentração de hemoglobina, maior ventilação pulmonar em relação ao próprio metabolismo e supressão das respostas agudas a exposição à hipóxia sustentada por 8 horas sugerindo que respondem com menor vigor ao desafio hipóxico (38).

6.3.2 Respostas sistêmicas à altitude

À medida que altitude aumenta a ventilação em repouso e no exercício submáximo também aumentam. Isso ocorre, predominantemente, nas duas primeiras semanas de exposição em decorrência da concentração arterial de oxigênio e seu estímulo sobre os quimiorreceptores da aorta e carótida (39).

O comportamento da molécula de hemoglobina pode ser representado pela já discutida curva de saturação da hemoglobina (Hb) ou de dissociação do oxigênio. Ao nível do mar, com PO_2 atmosférica de 160mmHg, a saturação da Hb é entre 98-100% porém, à medida que ascendemos a altitudes progressivamente mais elevadas, ela vai diminuindo gradativamente. Em virtude do formato sigmoide da curva de Hb, que possui uma parte quase plana, quando a PO_2 está próxima a 100mmHg, a elevação para altitude até 1500m não provoca qualquer estímulo para alterações fisiológicas (39).

Apesar disso, acima de 1500m a saturação da molécula começa a diminuir proporcionalmente, e a redução do conteúdo de oxigênio no sangue exerce severo impacto sobre a manutenção da homeostasia exigindo respostas imediatas e outras de longo prazo para possibilitar a sobrevivência no local (39).

Ao nível do mar, apesar da PO_2 atmosférica ser de 160mmHg, a alveolar é de cerca de 100-110mmHg já que como vimos, existe atenuação da pressão quando o ar ingressa no sistema respiratório e se mistura com o vapor de água ali presente. Mesmo assim, a 100mmHg, a saturação da Hb é de 98%. Quando ascendemos a altitude, tanto a pressão atmosférica como a alveolar diminuem.

De fato, com uma pressão alveolar de 87,7mmHg a saturação da Hb é de 96%, e com 61,4mmHg ainda se encontra em 90%, exemplificando o potencial da parte plana da curva de saturação da Hb onde mesmo significativa redução da PO_2 alveolar ainda é capaz de sustentar o transporte de oxigênio no sangue (39). Pressões alveolares de oxigênio inferiores a 60mmHg, entram na fase inclinada da curva e determinam, para cada redução adicional, uma diminuição muito acentuada da afinidade da molécula de hemoglobina pelo oxigênio. Nesses casos, muito pouco oxigênio se liga à hemoglobina que se encontra nas hemácias que passam pelos capilares alveolares.

Assim, quando chegamos rapidamente na altitude, é natural que a hiperventilação seja acionada pela reduzida PO_2 arterial. Esse procedimento, comandado pelo centro de controle respiratório no bulbo, ajuda a preservar a ventilação e a PO_2 alveolar, e maximizar o conteúdo de oxigênio arterial (CaO_2) (39). De fato, a CaO_2 , que pode ser influenciada pelo PO_2 e pelo conteúdo de hemoglobina, é o mais importante fator determinando o consumo de oxigênio na altitude e, nesse sentido, pessoas com resposta hiperventilatória atenuada são aquelas que mais apresentam comprometimento no rendimento físico e também as que mais problemas médicos enfrentam na altitude (39).

Atletas treinados, seja para reduzir o custo metabólico da contração dos músculos respiratórios seja por alterações na sensibilidade do centro de controle respiratório, frequentemente exibem diminuição da resposta de hiperventilação ao nível do mar que pode representar uma desvantagem na altitude.

Ao nível do mar, mesmo durante o exercício intenso, a PO_2 arterial é mantida igual aos valores de repouso só tendo sido registradas pequenas quedas em atletas extremamente treinados. Na altitude acima de 1500m, a PO_2 arterial diminui à medida em que ascendemos em altura. Da mesma forma, parecem existir limitações na difusão do oxigênio na membrana alvéolo-capilar, e se encontram associadas às alterações do desvio de sangue que ocorrem na altitude (39).

Apesar de aumentar a PO_2 alveolar, a hiperventilação reduz significativamente a PCO_2 arterial. A diminuição da PCO_2 pode provocar broncoconstrição e vasoconstrição da circulação pulmonar, dificultando a troca gasosa, e contribuir para formação de edema pulmonar que integra um dos sintomas do “mal das montanhas”.

Como a difusão de gases depende da diferença de concentração entre os compartimentos, quando a PO_2 alveolar diminui, a força de difusão para os capilares também diminui. Gases são compostos de moléculas podendo se expandir ou comprimir em um ambiente. A reduzida pressão na altitude permite a expansão dos gases resultando em uma menor quantidade de moléculas de oxigênio por volume de ar.

A capacidade de movimentar o oxigênio do ar para dentro do sistema circulatório depende do conjunto de ventilação, difusão e perfusão dos capilares alveolares. Apesar da ventilação aumentar nas grandes altitudes, ela nem sempre é capaz de compensar a redução na PO_2 alveolar e, conseqüentemente, existirá comprometimento na taxa de difusão do oxigênio na membrana alvéolo-capilar.

Ao nível do mar, a PO_2 do sangue ejetado pelo ventrículo direito e que ingressa nos capilares pulmonares é de cerca de 40mmHg. Em repouso, leva cerca de 0,75 segundos para o sangue passar pelo comprimento de um capilar alveolar, mas durante o exercício, gasta apenas 0,25 segundos para o oxigênio alveolar se equilibrar com o oxigênio capilar permitindo que seja alcançada nova PO_2 de 100mmHg.

Apesar da difusão não ser um grande limitador do rendimento esportivo ao nível do mar, na altitude, como a PO_2 alveolar é muito menor, a força de difusão fica severamente comprometida. Considerando que a força de difusão é a diferença entre o PO_2 alveolar e o PO_2 capilar, se ao nível do mar encontra-se em torno de 60mmHg (100mmHg – 40mmHg), a 4300m é de apenas 25mmHg. Assim, a menor saturação da hemoglobina, durante o exercício, compromete o consumo máximo de oxigênio (39).

Quando chegamos na altitude, além de hiperventilarmos, aumentamos também a frequência cardíaca (FC). De fato, a FC de repouso e durante o exercício submáximo são sempre mais elevadas na altitude, e o volume de ejeção (VE) permanece o mesmo. Apesar disso, após duas semanas de exposição à altitude, em face à elevada perda hídrica ocorrendo mesmo na ausência do exercício e que se deve à reduzida umidade do ar — promovendo rápida evaporação do suor e fluidos provenientes da transpiração insensível e respiração — existe redução da volemia com conseqüências negativas para o VE e para o débito cardíaco (DC).

A pressão arterial média (PAM) aumenta gradualmente com a exposição à altitude. Isto ocorre mesmo diante de reduções no DC submáximo que podem chegar a 25% nos primeiros 15 dias de permanência nesses locais. A PAM aumenta em face à elevação da resistência vascular periférica (RVP) diretamente

associada ao aumento da viscosidade do sangue (ocasionado pela elevação do hematócrito secundário a diminuição da quantidade de plasma) e do aumento da atividade neuroendócrina simpática que acresce os níveis de catecolaminas circulantes no sangue. De fato, durante a transição do repouso para o exercício a RVP nos músculos ativos reduz menos na altitude do que no nível do mar.

A pressão arterial pulmonar também aumenta na altitude em efeito que resulta não apenas da ativação simpática, mas também da hipertrofia do músculo liso vascular das arteríolas pulmonares, e esse fenômeno representa a provável causa para o edema pulmonar que se manifesta em alguns indivíduos susceptíveis e incluindo a extensa lista de sintomas do “mal das montanhas”.

A hipoxemia aumenta a permeabilidade capilar da circulação cerebral e a hiperventilação sustentada na altitude, reduz a PCO_2 gerando estímulos para vasoconstrição desse mesmo leito vascular e, em conjunto com a ativação simpática, contribui para redução do fluxo sanguíneo e edema nesse órgão. Esse é outro sintoma do “mal das montanhas” e pode promover prejuízos na memória de curto prazo, comprometimento motor e evoluir para edema com grave risco à vida.

Com o aumento da atividade simpática e redução do DC, depois da aclimatização, o fluxo de sangue para os músculos ativos, durante o exercício submáximo, é igualmente diminuído. Nesse contexto, tem sido sugerido que a exposição à altitude é capaz de aumentar a densidade capilar muscular a fim de melhorar a oferta de oxigênio para esses tecidos ativos durante o exercício. Entretanto, evidências mais recentes demonstram que o aumento da densidade capilar ocorre, prioritariamente, pela atrofia observada nas fibras musculares e não tanto pelo aumento do número de capilares em termos absolutos.

Apesar da força máxima não ser afetada na altitude, a capacidade aeróbica é seriamente comprometida. Contrações musculares repetidas apresentam fadiga mais precoce na altitude pela diminuição dos estímulos provenientes do córtex motor e alterações bioquímicas que ocorrem no interior da fibra muscular.

Dentre as adaptações mais importantes que permitem o controle ventila-

tório e a dissociação do oxigênio da molécula de hemoglobina, as iniciais são aquelas que ocorrem no equilíbrio ácido-básico. Durante a primeira semana de exposição à altitude, os níveis de bicarbonato diminuem no sangue, e no líquido cérebro-espinhal diminuem. No sistema nervoso o bicarbonato é transportado para o sangue através de transporte ativo e eliminado do sangue através da produção renal de urina.

A hiperventilação resultante da exposição à altitude reduz a PCO_2 tornando o sangue mais alcalino, influenciando o deslocamento da curva de saturação da hemoglobina para esquerda que, em um primeiro momento, aumenta a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio na presença de PO_2 alveolar mais reduzida. Porém, entre 15 e 20 dias após a exposição inicial à altitude, o bicarbonato é excretado a fim de tentar normalizar o padrão ventilatório que se permanecesse indefinidamente alterado poderia induzir alcalose severa.

Mesmo assim, a excreção de bicarbonato possui potencial limitado para regular o pH do sangue. Em altitudes extremas, o sangue tende a ficar mais alcalino em virtude da hiperventilação e também pela hipocapnia.

Apesar das evidentes vantagens para captações de oxigênio alveolar com o deslocamento da curva de hemoglobina para esquerda, deve-se ressaltar que o aumento da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, em pressões mais reduzidas de oxigênio, pode comprometer a liberação desse gás nos tecidos. A necessidade de uma menor PO_2 tecidual para permitir a liberação do oxigênio preso à molécula de hemoglobina diminui o gradiente de difusão do oxigênio entre os capilares e os tecidos e pode comprometer a nutrição do último.

A excreção de bicarbonato se faz necessária para impedir o deslocamento indefinido da curva de hemoglobina para esquerda, pois provocaria consequências graves para respiração celular. Além disso, existe aumento da oferta de oxigênio aos tecidos, porque o gradiente de difusão também permanece mais elevado.

Ao longo da primeira semana de exposição à altitude, ocorre aumento gradual da concentração de 2,3BPG nas hemácias, como vimos no capítulo de sistema respiratório, sendo moléculas capazes de diminuir a afinidade da hemo-

globina pelo oxigênio tendo grande influência nas alterações que deslocam a curva de hemoglobina para direita.

O deslocamento da curva para direita que ocorre, durante o exercício, quando temperatura corporal se eleva e pH diminui ou na altitude com aumento dos níveis de 2,3BPG, é mais comum em atletas aerobiamente treinados que também parecem apresentar uma curva mais inclinada facilitando a dissociação do oxigênio da molécula de hemoglobina. Porém, o deslocamento para direita produziria vantagens a indivíduos treinados somente até altitudes de 5000m já que acima disso, o deslocamento para direita produziria prejuízos na captação de oxigênio alveolar.

A perda de peso e o catabolismo muscular são comuns em seres humanos que saem de suas residências ao nível do mar para permanecerem longas temporadas na altitude. Estima-se haver redução de cerca de 100-200g de massa corporal por dia em grande parte associadas à desidratação que, conforme mencionado, deve-se à acelerada evaporação de fluidos durante a hiperventilação em clima frio e seco.

A redução da massa corporal deve-se também ao maior gasto de energia com a ativação dos músculos respiratórios e ao aumento da taxa metabólica basal. Além disso, as influências da hipoxemia sobre o hipotálamo suprimem o apetite tornando extremamente difícil ingerir as calorias necessárias para atender ao gasto energético do organismo que se encontra aumentado na altitude.

Como no contexto da fisiologia do exercício, indivíduos não atletas vão para altitude esquiar, escalar ou mesmo passear, acredita-se que o gasto de energia desses sujeitos seja maior do que aquele apresentado cotidianamente tornando ainda mais difícil equilibrar a ingestão com o gasto calórico. Também existe menor absorção intestinal de nutrientes e maior produção de fezes na altitude.

Em relação ao nível do mar, concentração de lactato sanguíneo é maior para uma mesma carga de trabalho quando realizado na altitude. Porém, após a aclimatização esses valores diminuem sem que haja aumento no VO_2 máximo ou na oferta de sangue para os músculos ativos. Esse fenômeno, conhecido como paradoxo do lactato, provavelmente encontra-se relacionado com a cinética de

secreção das catecolaminas.

Na exposição aguda à altitude, a secreção de adrenalina aumenta em resposta à diminuição da CaO_2 . Esse hormônio é um potente estimulante da glicogenólise e promove aumento na produção de lactato e, de fato, a produção das duas moléculas aumenta nos primeiros dias de permanência na altitude.

Com a aclimatização, a CaO_2 aumenta devido à elevação do número de hemácias resultante da diminuição do volume de plasma e dos estímulos que a hipoxemia exerce sobre a eritropoiese. Com isso, diminuem também os níveis de adrenalina e lactato e — assim, a administração de drogas beta-bloqueadoras inibindo o efeito da adrenalina sobre a glicogenólise —, e reduzem os níveis de lactato durante o exercício realizado na altitude.

Dessa forma, o paradoxo do lactato não está associado à hipoxemia e maior dependência do metabolismo anaeróbico durante o exercício, mas sim, à influência das catecolaminas, em especial da adrenalina, sobre a glicogenólise, especialmente quando o exercício é mais intenso e depende da participação de fibras do tipo II.

A hipoglicemia é frequente na altitude e pode estar associada à redução na ingestão de carboidratos e calorias de um modo geral, menor absorção intestinal de glicose, aumento da degradação de glicogênio e acréscimo da taxa de captação e utilização de glicose pelo músculo esquelético.

6.3.3 Rendimento humano na altitude

O desempenho humano, em atividades de curta duração e alta intensidade, é melhorado na altitude. A gravidade diminui 0,3 centímetros por segundo ao quadrado para cada 1000 metros de altitude, e a resistência do ar diminui com a diminuição da densidade do ar. Ambos fatores são positivos para o rendimento de atletas cujas modalidades esportivas envolvem manifestação de velocidade e potência como arremesso de dardo, de martelo, salto triplo, salto em distância entre outros.

No atletismo, o rendimento começa a ser comprometido a partir das pro-

vas de 800m e atletas que precisam competir eventos aeróbicos, em altitude, se beneficiam de período de aclimatização capaz de aumentar a capacidade de transporte de oxigênio, manter gradiente de difusão de oxigênio tecidual, normalizar as respostas ventilatórias e reduzir as taxas de glicogenólise e lactato produzidas pelos excessos de adrenalina presentes nos primeiros dias de exposição (40).

Entretanto, apesar dos ajustes sobre o equilíbrio ácido-básico ocorrer em torno de 1 semana, aqueles que envolvem o aumento do transporte de oxigênio podem demorar meses. É importante ressaltar que atletas são incapazes de se exercitarem, na altitude, na mesma intensidade que fazem ao nível do mar, e a permanência prolongada, na altitude, pode produzir efeito severo de destreino (40).

Apesar dos benefícios da aclimatização para atletas que precisam realizar exercício na altitude, as características do esporte, o nível de condicionamento dos atletas e o nível de altitude devem ser considerados para ajustar o período adequado de permanência em altitude. Por outro lado, não parecem existir benefícios ao rendimento físico para atletas que planejam treinar na altitude e competir ao nível do mar (40).

Esses atletas certamente se beneficiam do aumento da secreção renal de eritropoietina em face à exposição à hipóxia que contribui para aumento do hematócrito e elevação da CaO_2 , porém, a redução das reservas de bicarbonato, a diminuição da massa muscular e, principalmente, as limitações na intensidade do exercício, tendem a contrapor às melhorias no transporte de oxigênio podendo, na verdade, deteriorar o rendimento do atleta (40).

Mesmo assim, vários treinadores continuam acreditando que o desempenho de esportes aeróbicos ao nível do mar pode ser melhorado após período de permanência na altitude, e alguns dos melhores corredores do mundo são provenientes de regiões altas como o Quênia. É possível existir efeitos adaptativos do treinamento na altitude que não sejam ainda conhecidos pela ciência (40, 41).

6.3.4 Fadiga central durante o exercício realizado na altitude

Já foi proposto que, na altitude, o aumento do DC, nos valores semelhantes aos do nível do mar, faria pouca diferença no transporte de oxigênio e na capacidade de exercício na altitude. De fato, na exaustão do exercício na altitude, não existem sinais de fadiga metabólica nos músculos ativos e o débito cardíaco máximo individual nunca é alcançado, e a interrupção do exercício não se dá pela fadiga periférica.

Existem evidências de que a fadiga na altitude é de natureza central e não periférica como se imaginava. Ao nível do mar ou na alta altitude, o tempo até a exaustão de exercícios realizados com os membros superiores são semelhantes. Já aqueles realizados com grandes grupamentos musculares das pernas, existem sinais de fadiga muscular apenas no nível do mar e não na altitude.

Além disso, no momento da fadiga voluntária, no ciclismo, na altitude, quando se aumentava a intensidade ao invés de diminuí-la e simultaneamente se administrava oxigênio, os sujeitos eram capazes de continuar pedalando e só então os sinais de fadiga metabólica muscular começavam a aparecer.

Já foi evidenciado que o exercício realizado a 5500m, a 75% do VO_2 máximo, não permite o alcance de steady state ventilatório, e que o aumento da ventilação leva a interrupção do exercício com sinais indiretos de fadiga do diafragma. Em grande altitude, o aumento da ventilação alveolar tem custo energético adicional que aumenta a captação de oxigênio apenas para aumentar o custo de oxigênio da própria ventilação e, conseqüentemente, o resultado da oferta adicional de oxigênio para os músculos locomotores ativos é praticamente nulo. Como aumentos na ventilação são inúteis para ofertar oxigênio aos músculos ativos, faz sentido que o sistema nervoso limite antecipadamente o exercício a fim de prevenir danos no organismo.

Da mesma forma, a redução do DC máximo que ocorre na altitude, durante o exercício, pode ser um mecanismo de proteção do coração ou do próprio sistema nervoso central contra danos hipóxicos devido ao risco de desaturação arterial em DC muito elevados. A regulação negativa do DC provavelmente é mediada pela PaO_2 e CaO_2 e SaO_2 , mecanismos de sensibilidade que ajustam

as influências sobre o CVC. Isso ocorre para evitar quedas excessivas da CaO_2 e danos em tecidos como o próprio cérebro.

De fato, mesmo durante o exercício máximo na altitude, apesar da fadiga, não existem sinais de danos cardíacos ou pulmonares em indivíduos saudáveis. A falência do órgão é improvável durante o exercício só podendo existir em condições onde o cérebro foi destituído de sua função controladora, como ocorre em casos de doping com anfetaminas, representado emblematicamente pela morte do ciclista Tom Simpson, no Tour de France de 1967 durante a subida do Mont-Ventoux.

Em 1988, interpretando os dados da Operação Everest II, uma escalada simulada ao monte Everest de quase 10.000m em câmara hipobárica, Bigland-Ritchie e Vollestadt, propuseram uma hipótese para limitação do rendimento físico em grande altitude. Existe um limite superior para o estímulo motor do sistema nervoso central que pode ser enviado para os músculos locomotores.

A limitada capacidade de oferta de oxigênio, característica da altitude, pode ser utilizada para alimentar o trabalho de pequenos grupamentos musculares, mesmo em intensidade máxima ou o trabalho pode ser dividido entre os grandes grupamentos, desde que as demandas metabólicas totais não excedam àquelas que podem ser supridas pela disponibilidade restrita de oxigênio.

Parecem existir, na altitude, limitações determinadas pelo comando central, sobre a realização de trabalho com grandes grupamentos musculares, entretanto, seu encerramento não ocorre por fadiga periférica. O paradoxo do lactato, na altitude, parece ilustrar bem essa questão. Nesse caso, a ideia do Governador Central que apresentaremos no último capítulo, é que durante o exercício, sinais aferentes provenientes das pernas, ventilação, coração e cérebro, processados centralmente, determinam a limitação no uso de unidades motoras e conseqüentemente, a fadiga (19).

Já discutimos que não parece existir um platô máximo em testes de VO_2 máximo, e toda vez que aumentamos a intensidade do exercício, aumentamos também, o consumo de oxigênio. Interromper o exercício é uma decisão consciente tomada muito antes de a máxima capacidade metabólica ter sido

alcançada e, provavelmente, relacionada à percepção subjetiva de desconforto e esforço muito elevado.

Recentemente, utilizando naloxona, um antagonista dos receptores opiáceos centrais, se demonstrou profunda redução do VO_2 máximo e do rendimento durante o exercício sugerindo que a fadiga é proporcionada pela sensação subjetiva de esforço, ela é psicológica ao invés de fisiológica.

A esse respeito é interessante observar que mesmo durante o exercício máximo, em pequenos grupamentos, a concentração de ATP nunca diminui além da concentração de 60% dos valores de repouso e que o rigor mortis é impossível durante o exercício, provavelmente, pela ativação de mecanismos de controle central que limitam a ativação de unidades motoras.

O metabolismo cerebral aumenta com acréscimos da intensidade do exercício já que ele é responsável pela ativação de unidades motoras. É possível inclusive que a depleção de glicogênio, em certas áreas do cérebro, responsáveis pelo processamento das informações sensoriais e comando motor possam estar envolvidas na fadiga central.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BROOKS G.A.; FAHEY T.D.; BALDWIN K.M. *Exercise physiology: human bioenergetics and its applications*. 4th ed. Boston: McGraw-Hill; 2005. XXI, 876, 7, 22 p.
2. McARDLE W.D.; KATCH F.I., KATCH V.L. *Exercise physiology: nutrition, energy, and human performance*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2010. p.
3. NEWSHOLME E.A.; LEECH A.R. *Biochemistry for the medical sciences*. Chichester; New York: Wiley; 1983. XXX, 952 p.
4. WASSERMAN K. Coupling of external to cellular respiration during exercise: the wisdom of the body revisited. In: *Am J Physiol*. 1994;266(4 Pt 1):E519-39.
5. MAIRBAURL H.; WEBER R.E. Oxygen transport by hemoglobin. In: *Comprehensive Physiology*. 2012;2(2):1463-89.
6. KENNEY W.L.; WILMORE J.H.; COSTILL D.L.; WILMORE J.H. Physiology of sport and

- exercise. 5th ed. Champaign, IL. In: *Human Kinetics*; 2012. XVII, 621 p.
7. GRANT B.J. Influence of Bohr-Haldane effect on steady-state gas exchange. In: *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1982;52(5):1330-7.
 8. GILES L.V.; KOEHLE M.S. The health effects of exercising in air pollution. In: *Sports Med*. 2014; 44(2):223-49.
 9. CUTRUFELLO P.T.; SMOLIGA J.M.; RUNDELL K.W. Small things make a big difference: particulate matter and exercise. In: *Sports Med*. 2012; 42(12):1041-58.
 10. CARLISLE A.J.; SHARP N.C. Exercise and outdoor ambient air pollution. In: *Br J Sports Med*. 2001; 35(4):214-22.
 11. COUTO M.; SILVA D.; DELGADO L.; MOREIRA A. Exercise and airway injury in athletes. In: *Acta Med Port*. 2013; 26(1):56-60.
 12. BERMON S. Airway inflammation and upper respiratory tract infection in athletes: is there a link? In: *Exerc Immunol Rev*. 2007; 13:6-14.
 13. FORSTER H.V.; HAOUZI P.; DEMPSEY J.A. Control of breathing during exercise. In: *Comprehensive Physiology*. 2012; 2(1):743-77.
 14. MICHELINI L.C.; O'LEARY D.S.; RAVEN P.B.; NOBREGA A.C. Neural control of circulation and exercise: a translational approach disclosing interactions between central command, arterial baroreflex, and muscle metaboreflex. In: *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015; 309(3):H381-92.
 15. KARA T.; NARKIEWICZ K.; SOMERS V.K. Chemoreflexes - physiology and clinical implications. In: *Acta Physiol Scand*. 2003; 177(3):377-84.
 16. GUYENET P.G.; BAYLISS D.A. Neural Control of Breathing and CO₂ Homeostasis. In: *Neuron*. 2015;87(5):946-61.
 17. DEMPSEY J.A.; SMITH C.A. Pathophysiology of human ventilatory control. In: *Eur Respir J*. 2014; 44(2):495-512.
 18. HAOUZI P. Tracking pulmonary gas exchange by breathing control during exercise: role of muscle blood flow. In: *J Physiol*. 2014; 592(Pt 3):453-61.
 19. AMANN M. Significance of Group III and IV muscle afferents for the endurance exercising human. In: *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012; 39(9):831-5.
 20. FORSTER H.V.; PAN L.G. Breathing during exercise: demands, regulation, limitations. In: *Adv Exp Med Biol*. 1988; 227:257-76.
 21. AMANN M. Pulmonary system limitations to endurance exercise performance in humans. In: *Exp Physiol*. 2012; 97(3):311-8.
 22. GUENETTE J.A.; SHEEL A.W. Physiological consequences of a high work of breathing during heavy exercise in humans. In: *J Sci Med Sport*. 2007; 10(6):341-50.
 23. SHEEL W.A.; DOMINELLI P.B.; MOLGAT-SEON Y. Revisiting dysanapsis: sex-based di-

- ferences in airways and the mechanics of breathing during exercise. In: *Exp Physiol*. 2015.
24. PRICE O.J.; HULL J.H.; BACKER V.; HOSTRUP M.; ANSLEY L. The impact of exercise-induced bronchoconstriction on athletic performance: a systematic review. In: *Sports Med*. 2014; 44(12):1749-61.
25. PRICE O.J.; HULL J.H.; ANSLEY L. Advances in the diagnosis of exercise-induced bronchoconstriction. In: *Expert Rev Respir Med*. 2014; 8(2):209-20.
26. BACKER V.; SVERRILD A.; PORSBJERG C. Treatment of exercise-induced bronchoconstriction. In: *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013; 33(3):347-62, VIII.
27. BUSSOTTI M.; Di MARCO S.; MARCHESE G. Respiratory disorders in endurance athletes - how much do they really have to endure? In: *Open Access J Sports Med*. 2014; 5:47-63.
28. BRANNAN J.D.; TURTON J.A. The inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction. In: *Phys Sportsmed*. 2010; 38(4):67-73.
29. PARSONS J.P.; MASTRONARDE J.G. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes. In: *CHEST*. 2005; 128(6):3966-74.
30. BONINI M.; Di MAMBRO C.; CALDERON M.A.; COMPALATI E.; SCHUNEMANN H.; DURHAM S. *et al*. Beta(2)-agonists for exercise-induced asthma. In: *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 10:CD003564.
31. ALI Z.; NORSK P.; ULRİK C.S. Mechanisms and management of exercise-induced asthma in elite athletes. In: *J Asthma*. 2012; 49(5):480-6.
32. LYNCH G.S.; RYALL J.G. Role of beta-adrenoceptor signaling in skeletal muscle: implications for muscle wasting and disease. In: *Physiol Rev*. 2008; 88(2):729-67.
33. KIM Y.S.; SAINZ R.D. Beta-adrenergic agonists and hypertrophy of skeletal muscles. In: *Life sciences*. 1992; 50(6):397-407.
34. SHEPHARD R.J. Tests of maximum oxygen intake. A critical review. In: *Sports Med*. 1984; 1(2):99-124.
35. NOAKES T.D. Maximal oxygen uptake: "classical" versus "contemporary" viewpoints: a rebuttal. In: *Med Sci Sports Exerc*. 1998; 30(9):1381-98.
36. KAYSER B. Exercise starts and ends in the brain. In: *Eur J Appl Physiol*. 2003; 90(3-4):411-9.
37. POWERS S.K.; HOWLEY E.T. *Exercise physiology: theory and application to fitness and performance*. Ninth edition. New York: McGraw-Hill Education; 2015. pages cm p.
38. PETOUSI N.; CROFT Q. P.; CAVALLERI G.L.; CHENG H.Y.; FORMENTI F.; ISHIDA K. *et al*. Tibetans living at sea level have a hyporesponsive hypoxia-inducible factor system and blunted physiological responses to hypoxia. In: *J Appl Physiol* (1985). 2014; 116(7):893-904.
39. CHAPMAN R.F. The individual response to training and competition at altitude. In: *Br J Sports Med*. 2013; 47 Suppl 1:i40-4.

40. BAILEY D.M.; DAVIES B. Physiological implications of altitude training for endurance performance at sea level: a review. In: *Br J Sports Med*. 1997; 31(3):183-90.
41. BILLAUT F.; GORE C.J.; AUGHEY R.J. Enhancing team-sport athlete performance: is altitude training relevant? In: *Sports Med*. 2012; 42(9):751-67.
-

7

Fadiga durante o exercício

7 Fadiga durante o exercício

A incapacidade de se manter a potência de trabalho realizado durante o exercício que quase sempre coincide com a redução da máxima capacidade de força muscular, representa o que se conhece como fadiga. Trata-se de fenômeno fisiológico fascinante que em última análise serviria para evitar danos estruturais e prejuízos homeostáticos irreversíveis.

Possui múltiplas causas dependendo do tipo, duração e intensidade do exercício e do estado fisiológico do indivíduo que o realiza. Apesar de aspectos metabólicos intramusculares poderem promover prejuízos contráteis durante o exercício intenso, a fadiga também pode apresentar componentes termoregulatórios, cardiocirculatórios, pulmonares, de oferta tecidual de macro e micronutrientes e estar associada a disfunção do sistema nervoso central.

Estudos recentes têm discutido se a fadiga representa a falência dos mecanismos de controle homeostáticos ou a antecipação do organismo frente ao caos e a desordem que se estabeleceriam no sistema caso o exercício fosse mantido. Neste contexto, existem evidências de que aspectos neurais que influenciam a capacidade de recrutamento de unidades motoras e a motivação para realização de trabalho físico possam ser centralmente controlados para prevenir a ocorrência de eventos fisiológicos catastróficos durante o exercício.

Por outro lado, hipertermia, hiponatremia, edema pulmonar, falência cardíaca, rabdomiólise com inflamação vascular e insuficiência renal são episodicamente relatados e contrariam a hipótese de resposta antecipatória da fadiga. Apesar da presença de fatores confundidores como o uso de substâncias dopantes proibidas que alteram o metabolismo e a fisiologia normal, as causas da fadiga ainda não são muito bem compreendidas em muitas situações e representam um desafio para fisiologia do exercício moderna.

Além de aguda, a fadiga também pode ser crônica e caracteriza-se pelos sintomas da síndrome de *overtraining* com a presença de disfunção vascular, inflamação tecidual e sistêmica e distúrbio neuroendócrino que impossibilita a expressão de respostas adequadas frente a realização do exercício além de comprometer o rendimento e a saúde.



OBJETIVOS

Neste capítulo, o aluno deverá compreender:

- Os principais mecanismos de fadiga durante o exercício que definem os limites do rendimento humano;
- Os eventos intracelulares apontados como os principais responsáveis pela fadiga periférica e central
- As principais causas e sintomas da síndrome de *overtraining*.

A mais importante qualidade de um soldado é sua resistência para suportar a fadiga. A coragem vem em segundo lugar.

Napoleão Bonaparte, em 1812, ao ver seu exército de meio milhão de homens ser dizimado, durante a invasão a Rússia, pelas táticas de guerra soviéticas que deixaram os soldados franceses exaustos, famintos e com frio.

7.1 Mecanismos de fadiga durante o exercício e os limites do corpo humano

O corpo humano está séculos à frente do fisiologista e integra as funções do coração, pulmão e músculos de forma muito complexa para algum cientista ser capaz de analisar.

Dr. Roger Bannister (1956)

As causas da fadiga muscular durante o exercício é um dos temas mais fascinantes da Fisiologia do exercício. Existem inúmeras hipóteses que sintetizam muitos dos conceitos discutidos, neste livro, e o aluno perspicaz já é capaz de inferir várias delas a partir dos conhecimentos adquiridos com a leitura dos capítulos iniciais.

A fadiga pode ser vista como um declínio progressivo da força ou da potência de trabalho do musculoesquelético durante o exercício ou como a incapacidade dos músculos ativos em manterem essas qualidades físicas durante o exercício prolongado (1). De uma forma ou de outra, representa a perda da capacidade do musculoesquelético ou cardíaco, de realizar trabalho sendo transitória e reversível com o descanso.

A compreensão da fadiga durante o exercício tem sido alvo de inúmeras investigações, desde o início do século passado, quando Archibald Hill, após ganhar, em 1922, o prêmio Nobel em Fisiologia, estabeleceu que a fadiga durante o exercício era determinada por algum agente regulador no sistema nervoso, que inativasse as unidades motoras antes que o estresse imposto pela atividade pudesse provocar consequências danosas ao organismo (2). Entretanto, a maior parte dos estudos que investigam as causas da fadiga, se concentram nos eventos bioquímicos ocorridos localmente no musculoesquelético e que o impedem de manter o ritmo e as características contráteis durante o exercício.

De fato, nos últimos 30 anos muito se tem discutido acerca das causas da fadiga durante o exercício em humanos e quais seriam os limites do organismo estabelecendo duas principais teorias de fadiga, a periférica e a central.

Enquanto a fadiga periférica diz respeito às alterações orgânicas e metabólicas locais que proporcionam prejuízos funcionais no musculoesquelético, a central envolve alterações no comando motor no córtex cerebral, e impossibilita a ativação das vias descendentes de controle do movimento.

Ambas as teorias podem estar diretamente conectadas já que a fadiga central deriva das alterações sistêmicas e periféricas que ocorrem no organismo durante o exercício. Assim, se o indivíduo não fadigar pelo acúmulo de metabólitos locais no musculoesquelético, tal elevação de moléculas prejudiciais ao processo contrátil, ativaria vias sensoriais aferentes informando ao córtex cerebral, que uma vez ciente dos problemas relacionados à crise energética na periferia, reduziria a quantidade de unidades motoras ativadas a fim de preservar a homeostasia.

De fato, seja de etiologia central ou periférica, a fadiga muscular representa

um meio do organismo preservar a integridade tecidual e a funcionalidade dos sistemas orgânicos (3, 4). Apesar disso, é igualmente possível que, em determinadas condições, outras áreas corticais associadas à motivação humana, possam eventualmente, sobrepujar os estímulos inibitórios centrais e periféricos e contribuir em algumas situações para eventos catastróficos que ameaçam a saúde do indivíduo (5, 6).

7.2 Fadiga Periférica

A mente é tudo. Músculos são pedaços de borracha. Tudo o que eu sou, eu sou por causa da minha mente.

Paavo Nurmi

Apesar das alterações bioquímicas locais que ocorrem no musculoesquelético durante o exercício prolongado e/ou intenso e extenuante poderem estar associadas à fadiga periférica, muitos dos produtos gerados, no metabolismo energético intracelular, também são capazes de exercer efeitos positivos, contribuindo para aumentar a força no início do exercício (7). O acúmulo de fosfato inorgânico (Pi), proveniente da degradação da molécula de ATP, tem se mostrado diretamente envolvido no aumento e na redução da força do sarcômero (8).

No início do exercício, por suas influências positivas sobre os canais proteicos Ryanodine (RyR), a pequena elevação da concentração de Pi intracelular contribui para acelerar a saída de íons cálcio do interior do retículo sarcoplasmático (SR) (9). Entretanto, à medida que as concentrações de ATP e fosfocreatina (PCr) diminuem, elevando ainda mais os níveis de Pi intracelular, a saída de íons cálcio pelo RyR começa a ser prejudicada. Isso ocorre, em grande parte, devido ao efeito inibitório que íons magnésio, liberados durante a hidrólise do ATP, exercem sobre esses canais e também, em virtude da precipitação do Pi com íons cálcio no interior do SR, que possibilita a formação de fosfato de cálcio e a obstrução desses canais (10).

Além disso, o acúmulo intracelular de Pi reduz a sensibilidade miofibrilar

aos íons cálcio e diminui a tensão de interação actomiosina comprometendo a potência de encurtamento do sarcômero (10). O consumo de creatina pode contribuir para reduzir os níveis de Pi pré-exercício e ainda, através de sua ação osmótica, possibilitar o influxo de líquido no meio intracelular, capaz de diluir a concentração de Pi e postergar a fadiga (7, 11). De fato, 20g de creatina ao dia, durante uma semana, tem se mostrado eficaz para elevar as concentrações de PCr intramuscular em aproximadamente 20%, e aumentar a força em indivíduos saudáveis e em portadores de desordens musculares (10, 12).

Os efeitos da elevação do Pi intracelular tornam-se ainda mais importantes a partir do momento em que passam a influenciar, negativamente, o funcionamento da bomba de cálcio (SERCA-ATPase). Na medida em que os níveis de ATP também se reduzem ligeiramente (nunca abaixo de 60-70% do total), esse efeito contribui para diminuir o bombeamento reverso de cálcio de volta para o SR, proporcionando graduais aumentos desse íon no sarcoplasma. De fato, a fadiga observada em exercício com elevada exigência de potência muscular e que dura em torno de 5 a 15 segundos, encontra-se diretamente relacionada ao acúmulo de Pi e a redução das reservas de PCr, impossibilitando a manutenção do mesmo ritmo de exercício.

A origem dos prótons tem sido palco de muitas discussões infrutíferas com alguns sugerindo que aqueles provenientes do acúmulo de ácido láctico e, na verdade, associados ao $\text{NADH} + \text{H}^+$, não teriam potencial suficientemente elevado para reduzir o pH durante o exercício. Entretanto, grande quantidade de prótons pode ser produzida durante atividades intensas meramente a partir da hidrólise do ATP e contribuir para redução significativa do pH, na fibra muscular, em efeito que parece mais moderado no sangue (13).

Apesar do lactato não exercer qualquer resultado sobre o processo contrátil, servindo inclusive como substrato para gliconeogênica hepática durante o exercício, os prótons de hidrogênio acumulam na célula no mesmo momento em que ocorrem acúmulos de lactato (14). Em seres humanos, já foram verificadas reduções de 0.5 a 0.7 unidades no pH da fibra muscular em efeito capaz de influenciar igualmente o equilíbrio ácido-básico dos líquidos extracelulares (8, 13, 15). À semelhança do que ocorre com o acúmulo de Pi, a redução do pH intracelular reduz a afinidade da troponina-C aos íons cálcio, prejudicando a

ativação do sarcômero e contribuindo para a fadiga.

Apesar disso, em estudos realizados nas fibras isoladas, onde o pH foi reduzido na presença de temperaturas elevadas, normalmente verificadas no musculoesquelético durante o exercício, constatou-se que, diante do aumento dos níveis de prótons, existia redução na afinidade de todas as proteínas celulares aos íons cálcio (inclusive a SERCA) (13). Com efeito, é possível que o resultado em termos absolutos seja uma maior disponibilidade de cálcio para ativar a troponina-C compensando sua reduzida afinidade pelo íon (7).

Na verdade, apesar de amplamente contestado por outros trabalhos, alguns desses estudos sugerem que a redução do pH colabore para o incremento da força do músculo durante o exercício (7, 16, 17). Adicionalmente, a redução do pH tem sido associada à diminuição do influxo de íons cloro, na fibra muscular durante o exercício, contribuindo para preservar o potencial elétrico na membrana que pode ser alterado em função da alta frequência de despolarizações e, nesse sentido, inibir a fadiga (18).

Outra importante causa de fadiga pode estar associada ao prejuízo no funcionamento das bombas de sódio-potássio. Já foi demonstrado que a bomba de sódio-potássio pode não acompanhar o ritmo de entrada de íons sódio e saída de íons potássio imposta por sucessivos estímulos de despolarização da membrana durante o exercício de alta intensidade (19). Esse efeito modifica a concentração de íons sódio e potássio nos meios extra e intracelular e pode contribuir para alterar o potencial de membrana e reduzir a magnitude do potencial de ação e, conseqüentemente, limitar os incrementos de íons cálcio no citosol da célula (19).

De fato, o exercício intenso é capaz de elevar a concentração de íons potássio no meio extracelular e com isso alterar a excitabilidade da membrana de outros tecidos contribuindo para atenuar por exemplo, a contratilidade do miocárdio. Esse efeito, conforme proposto recentemente em trabalho que objetiva estabelecer as causas do ponto de deflexão da curva de frequência cardíaca (parâmetro de identificação do limiar anaeróbico no teste de Conconi), seria capaz de reduzir o ritmo linear de incremento da frequência cardíaca durante o exercício de intensidade progressiva (20).

Outros estudos mostram que o aumento da atividade da bomba de sódio-potássio induzido pelas catecolaminas presentes, durante o exercício intenso, pode reduzir os efeitos deletérios associados às alterações, nas concentrações iônicas do sódio e do potássio, e minimizar o impacto desse processo sobre a força muscular. Substâncias como as anfetaminas e a cafeína têm se mostrado eficazes, diferentemente dos beta-bloqueadores, para ativar a bomba sódio-potássio e reduzir o efeito hipercalêmico do exercício (19).

Assim, apesar do acúmulo de Pi intracelular poder influenciar diretamente na contratilidade do sarcômero, as alterações na excitabilidade do sarcolema e no pH intracelular, quando avaliadas isoladamente, parecem exercer poucos efeitos sobre a força muscular (7). Entretanto, como os três eventos podem coexistir no interior da fibra, levando-se em consideração que tanto o acúmulo de Pi como a redução do pH podem contribuir para aumentos significativos de íons cálcio no sarcoplasma, fenômeno característico de fibras fadigadas, é possível que haja ação sinérgica de todos esses mecanismos para precipitar a fadiga durante o exercício intenso.

Na busca por outras moléculas responsáveis pelo fenômeno da fadiga muscular, recentemente o acúmulo de espécies reativas de oxigênio, no interior da fibra muscular, foi apontado como responsável pela falência do rendimento contrátil no musculoesquelético e cardíaco durante o exercício extenuante. Produzido em quantidade diretamente proporcional à intensidade do exercício e aos aumentos na temperatura corporal, os ROS são capazes de provocar efeito direto e independente sobre a desestruturação do sarcômero, reduzindo significativamente a força durante o exercício (7, 21).

Os ROS são moléculas capazes de oxidar e alterar a estrutura funcional de proteínas como a SERCA e impedir o adequado rebombeamento de íons cálcio para o SR após cada evento de despolarização (22). Ao lado dos aumentos de Pi e redução do pH, podem contribuir para expressivos aumentos de íons cálcio no citosol e com isso, contribuir para ativar a proteína calpaína responsável pela degradação de proteínas estruturais do sarcômero (desmina e tintina). Esse processo envolve a fragmentação do aparato contrátil e ativação de outro sistema de degradação proteica mediado pela ubiquitina (23, 24).

Os efeitos dos ROS, entretanto, como observado com as alterações na concentração de Pi, parecem ser bifásicos (25). A elevação moderada de ROS altera o equilíbrio redox intracelular e promove aumento da força do sarcômero melhorando a saída de íons cálcio do SR (26) e a afinidade da troponina-C pelo cálcio (22, 27). Entretanto, aumentos excessivos reduzem a função da SERCA e alteram a estrutura de várias proteínas que interagem com o cálcio, inclusive a troponina-C, prejudicando provisoriamente a capacidade contrátil do musculoesquelético (27).

Tem sido sistematicamente demonstrado, que o desuso muscular, característico do sedentarismo, também eleva a produção de ROS e ativa o sistema calpaína-ubiquitina-proteassoma contribuindo para a atrofia verificada em indivíduos fisicamente inativos (28).

A atividade da enzima NADPH oxidase presente no sarcolema, da xantina oxidase, envolvida no metabolismo do IMP, a ação das lipoxigenases e da cadeia transportadora de elétrons mitocondrial, representam importantes fontes de ROS e podem contribuir para a alta oxidação intracelular durante o exercício de alta intensidade (29). A desfragmentação sarcomérica anteriormente mencionada, encontra-se diretamente relacionada com a lesão muscular e a dor muscular tardia que decorre do processo inflamatório vinculado à lesão (30, 31).

A pliometria é uma metodologia utilizada frequentemente para desenvolvimento da potência muscular (32). Esse processo envolve a realização de contração concêntrica imediatamente precedida por sobrecarga excêntrica permitindo o armazenamento das forças elásticas do músculo que serão utilizadas na fase concêntrica. Apesar de extremamente eficaz, esse processo aumenta os riscos de lesão no musculoesquelético e revela o potencial traumático das contrações excêntricas (32, 33).

Durante a fase excêntrica da contração, o musculoesquelético está sofrendo um alongamento controlado por algumas pontes cruzadas presentes nos sarcômeros. Tal processo difere do relaxamento passivo do músculo e impõem tensão de esticamento excessiva sobre os sarcômeros (34). Muitos sarcômeros (os mais fracos) sofrem nesse processo, um hiperestiramento que desconecta

completamente os filamentos de actina da cabeça da miosina impedindo a interação dessas estruturas no processo contrátil e comprometendo a força do sarcômero (35). Apesar de outros sarcômeros se manterem íntegros, muitas vezes são incapazes de sustentar a força e a potência muscular anteriormente obtidas com a participação de todos os sarcômeros da fibra (35).

O hiperestiramento de alguns sarcômeros pode ser revertido após o exercício a partir da tensão exercida pelos sarcômeros íntegros. Isto significa que mesmo durante o exercício, a fim de preservar a integridade da fibra, os sarcômeros íntegros funcionavam em um grau de estiramento superior ao normal possibilitando compensação da força da fibra (35). Esse efeito pode ser facilmente compreendido pela análise da curva de força e tensão do sarcômero revelando que pequenos estiramentos, dessa estrutura, aumentam a força de contração enquanto estiramentos excessivos reduzem a força e podem, como discutido anteriormente, provocar desconexão completa entre os filamentos de actina e miosina e prejudicar a geração de força no sarcômero (35).

Quando muitos sarcômeros são hiperestirados durante o exercício, além dos evidentes prejuízos na força, poderá existir deformação do sarcolema capaz de abrir os canais de cálcio e permitir, igual ao descrito para os ROS, aumento substancial de íons cálcio no citosol da célula e ativação do sistema de degradação sarcomérica calpaína-proteassoma (24). Dessa forma, atividades como a corrida, que envolve uma sucessão de saltos, por incluir significativo componente excêntrico pode provocar ativação do sistema calpaína-proteassoma e, quando realizado de forma excessiva, em descidas ou por indivíduos não adaptados, provocar lesão e intensa dor muscular tardia (36).

A dor muscular tardia (DOMS) pode estar associada ao processo inflamatório decorrente da ação proteolítica de degradação e reparo da fibra muscular e fazer parte de processo adaptativo fisiológico da fibra muscular (37, 38). A adaptação que é verificada após alguns dias de treinamento, decorre do aumento do número de sarcômeros adicionados em série para prevenir um novo hiperestiramento dos sarcômeros naquela atividade (35). Da mesma forma, é possível que o efeito desfragmentador da calpaína ativado em resposta aos incrementos de íons cálcio, induzidos pela produção excessiva de ROS, também promova

ativação de vias regenerativas que aumentem o número de sarcômeros e a produção de enzimas antioxidantes capazes de evitar futuras lesões sem alterar excessivamente o potencial redox intracelular.

A utilização de suplementos antioxidantes já se mostrou capaz para aumentar ou reduzir a força do sarcômero demonstrando que as quantidades ingeridas dependem do status redox intracelular, e que só pode ser adequadamente regulado pelos próprios mecanismos intrínsecos à célula (39). Da mesma forma, a utilização de drogas anti-inflamatórias tem sido associada ao retardo na recuperação tecidual, podendo, inclusive, comprometer a adaptação que envolve aumento do número de sarcômeros após exercícios com elevados componentes excêntricos.

Da mesma forma, as atividades de alongamento do musculoesquelético que integram programas de treinamento de flexibilidade corporal, potencialmente capazes de aumentar a amplitude articular, têm sido frequentemente utilizadas com os objetivos de prevenção de lesões e aceleração da recuperação muscular. Entretanto, estudos bem controlados revelam que tais procedimentos são incapazes de prevenir a DOMS (40), ou mesmo a incidência de lesões (41) podendo, na realidade, contribuir para aumentá-las (42-45). De fato, o alongamento do musculoesquelético, quando realizado de maneira excessiva, imediatamente antes ou após o exercício, é capaz de promover o mesmo padrão de desacoplamento do sarcômero e, além de comprometer a força muscular, aumentar as chances de lesão da fibra muscular (46, 47).

Quando tais metodologias são realizadas imediatamente após atividade muscular exaustiva de elevado componente excêntrico, uma vez que coexistem ao final do exercício sarcômeros hiperestirados e sarcômeros com maior tensão de encurtamento, a realização de estiramento adicional poderá contribuir para ampliar os danos impostos pelo exercício. Assim, sempre que houver necessidade em ampliar os níveis de amplitude articular, o alongamento deverá ser utilizado em sessões específicas de treinamento distanciadas por pelo menos 4 horas do início ou do final de outras atividades aeróbias ou de força (42, 46). Evidentemente, metodologias de alongamento realizadas com a finalidade de provocar alteração, na mobilidade corporal, facilitando a transição do repouso para o exercício, não se enquadram nas especificações de treinamento

de flexibilidade descritos.

Outra importante causa de fadiga associada ao exercício é a redução das reservas de glicogênio intramuscular (48). Apesar de frequentemente associado a prejuízos no rendimento de resistência aeróbio, o esgotamento das reservas de glicogênio pode contribuir para o hiperestiramento dos sarcômeros durante a fase excêntrica. O glicogênio parece exercer uma função estrutural de manutenção da integridade e organização das estruturas do sarcômero (7). Da mesma forma, a presença de danos no aparato contrátil associado ao treinamento intenso de elevado componente excêntrico reduz significativamente a ressíntese do glicogênio intramuscular (49) em parte por diminuir o número de GLUTs no sarcolema (50).

Além disso, o glicogênio é o principal substrato da via das pentoses, responsável pela síntese de açúcares de cinco carbonos e produtora de moléculas de NADPH. O elétron proveniente do hidrogênio, carregado pelo NADP, serve constantemente para redução e regeneração da enzima antioxidante conhecida como glutatona (51, 52). A reserva antioxidante da fibra muscular, necessária para neutralização do excesso de ROS produzido durante o exercício intenso, depende do potencial redutor associado à produção de NADPH, e qualquer redução das reservas de glicogênio poderá afetar excessivamente o potencial redox da fibra contribuindo para indução da fadiga (52).

Talvez o papel mais tradicionalmente aceito para o glicogênio seja sua capacidade de sustentar atividades com elevada intensidade por longa duração. Nessas condições, a vasoconstrição induzida pelas catecolaminas reduz a oferta de ácidos graxos livres (AGL) do sangue e impossibilita sua plena oxidação na fibra muscular (53). Pequenas reduções no pH intracelular, situação comum em intensidades superiores ao limiar do lactato, reduzem a atividade da carnitina acil-transferase e impossibilitam a transferência dos grupamentos acil-Coa derivados do AGL no interior da fibra (53).

Assim, diante das limitações impostas ao metabolismo lipídico durante o exercício, as principais fontes de energia para o músculo passam a ser glicogênio e glicose. O esgotamento das reservas de glicogênio obriga a redução do ritmo de contrações musculares (fadiga) e, mediante a continuidade do exercício,

aumenta os riscos de hipoglicemia justificando a utilização de suplementos glicídicos durante esportes de longa duração (54).

Durante muitos anos se adotou procedimento dietético para aumento das reservas de glicogênio intramuscular antes de competições esportivas de endurance como as maratonas. Uma vez que as reservas de glicogênio intramuscular se esgotam com aproximadamente 2 horas de competição, como a maioria dos corredores de maratona completa a prova por volta das 3-4 horas, frequentemente é observada uma redução substancial do ritmo de corrida por volta do quilômetro 30 (equivalente a 2 horas) (55).

Para aumentar as reservas de glicogênio, muitos atletas realizavam um exercício intenso e prolongado 6 dias antes da competição e restringiam a ingestão de carboidratos por 3 dias subsequentes. Nos 3 dias restantes, reduziam a carga de treinamento e aumentavam significativamente a participação de carboidratos no conteúdo calórico total de suas dietas chegando a alcançar valores 2 vezes maiores de glicogênio intramuscular (56, 57).

Como esse procedimento, conhecido como dieta de supercompensação, acarretava estresse muito acentuado ao organismo a poucos dias da competição, foi substituído ao longo dos anos por procedimentos que envolviam exclusivamente a redução da carga de treinamento na semana que antecedia a competição e aumento do consumo de carboidratos resultando, da mesma forma, em elevação significativa das reservas de glicogênio intramuscular (56, 57).

Apesar do reconhecimento da importância do carboidrato para reposição do glicogênio intramuscular, estudos recentes sugerem que dietas com mais contribuição calórica proveniente de lipídios sejam capazes de reduzir o ritmo de consumo de glicogênio durante o exercício e aumentar o rendimento em provas de endurance (58, 59). Algumas dessas competições envolvem a realização de exercício em alta intensidade por várias horas (Triathlon - Ironman) e necessariamente uma ampla utilização de AGL para poupança de glicogênio (55).

Apesar das discordâncias (59), alguns desses estudos sugerem que a implementação de dieta com 40% das calorias provenientes de carboidratos e os 60%

restantes, equitativamente distribuídos entre gorduras e proteínas, poderia representar procedimento mais adequado para permitir a utilização de gorduras durante o exercício e poupança de glicogênio, assegurando que ambos os substratos possam colaborar para produção de grandes quantidades de ATP (60).

A maior parte dos trabalhos que investiga a fadiga durante o exercício utiliza um enfoque concentrado, exclusivamente no musculoesquelético, e esquecem que o miocárdio é um músculo que também pode sofrer influências metabólicas que provoquem fadiga e lesão em suas estruturas (61). Nesse contexto, foi recentemente evidenciada a presença de disfunção ventricular esquerda e aumento de marcadores plasmáticos associados à lesão do miocárdio, em atletas de maratona e triathlon sugerindo que mesmo o exercício físico, atividade essencial para a saúde do organismo, quando praticado em condições ambientais extremas, por longo período de tempo, é capaz de provocar danos muitas vezes irreversíveis no organismo (62).

As alterações na função ventricular esquerda verificadas, nos atletas dos eventos mencionados, podem estar associados aos aumentos de ROS e consequente elevação dos íons cálcio no citosol e ativação do sistema calpaína-ubiquitina, e disfunção de alguns sarcômeros durante o exercício (63).

Outra possibilidade inclui a ocorrência de processo isquêmico que resulte em necrose tecidual e prejuízos evidentes sobre a capacidade contrátil do miocárdio (5, 64). Apesar da significância clínica da redução da função ventricular esquerda e da elevação plasmática das isoformas cardíacas creatino cinase-Mb e troponina I observados em alguns atletas, após o exercício prolongado ainda não serem bem estabelecidos, eles aumentam as preocupações relacionadas com a prática de algumas atividades esportivas (65-68).

Apesar de diminuta incidência, existem relatos históricos de síncope e morte súbita entre atletas que participam de eventos que incluem esforço extenuante realizado em condições ambientais extremas (5). Mais recentemente, foram relatados casos de redução da função ventricular esquerda em grande número de corredores de maratona que, ao lado do incremento de marcadores bioquímicos de lesão do miocárdio, sugerem que o esforço extenuante pode afetar a contratilidade ventricular e, conforme já discutimos, aumentar a inci-

dência de arritmias benignas e malignas (69-71).

Estudos recentes realizados com atletas de alto rendimento de provas de resistência aeróbica demonstram a presença de fibrose no miocárdio hipertrofiado desses indivíduos sugerindo que muitas das arritmias, anteriormente verificadas, estejam relacionadas à presença de tecido fibroso formado a partir de múltiplas lesões induzidas pelo estresse oxidativo no coração e colabore para eventuais casos de morte súbita (5, 72, 73).

Foi recentemente descrito em atletas de provas de endurance como o Triathlon – Ironman, a formação de edema pulmonar com significativo aumento na quantidade de líquido na membrana alveolar fenômeno capaz de prejudicar as trocas gasosas e contribuir para a fadiga durante o exercício (74).

Considerando que muitos desses atletas apresentam prejuízos na função ventricular esquerda, após a competição, e que tais alterações são predominantemente verificadas naqueles com menor dedicação ao treinamento físico, alguns estudos sugerem que a carga de esforço pode ser excessiva para o organismo de indivíduos mal treinados (75).

De fato, são muitas as evidências de aumento dos níveis de mioglobina plasmática após o exercício prolongado realizado no calor, resultado da rbdomiólise muscular que, muitas vezes, evolui para falência renal, indicando que as lesões ocorridas no musculoesquelético e cardíaco estejam presentes predominantemente em indivíduos mal condicionados para a competição (76-78).

O músculo cardíaco tem se mostrado capaz de produzir de forma proporcional a intensidade do exercício, uma proteína conhecida como folistatina (Fstl-1) capaz de aumentar a atividade e a síntese da enzima óxido nítrico sintetase endotelial, e através do aumento da produção de óxido nítrico, induzir vasodilatação, angiogênese e redução da força de contração do ventrículo, um processo que é considerado por muitos como um fenômeno cardioprotetor (79).

Durante o exercício prolongado, as perdas de líquidos, no organismo, podem ultrapassar as reservas hídricas e comprometer o enchimento ventricular permitindo que o débito cardíaco seja reduzido no esforço máximo, e prejudi-

car os mecanismos de distribuição de nutrientes e de troca de calor (80). Parece existir uma correlação direta entre os níveis de desidratação do organismo e aumentos na frequência cardíaca e temperatura corporal.

Vários consensos internacionais têm sugerido, nos últimos 30 anos, o consumo de cerca de 1 litro por hora de atividade física realizada a fim de prevenir o surgimento de hipertermia (81). Tal recomendação, entretanto, vem sendo sistematicamente criticada, nos últimos 10 anos, e diretamente associada à ocorrência de hiponatremia em atletas de provas de endurance (82).

Seres humanos são adaptados a realizar exercício no calor sem precisar ingerir fluidos em excesso para melhorarem seu rendimento. De fato, não existem evidências de que a elevada ingestão de fluidos seja necessária para prevenir episódios de hipertermia. Tal situação não é surpreendente na medida em que seres humanos evoluíram para sua forma moderna exatamente por sua capacidade de caçar de forma persistente, por vários quilômetros, em ambiente quente e árido, onde não havia possibilidade de beber água a cada 2 km (83).

O conceito atual de que atletas que não ingerem o máximo de fluidos durante provas longas, a fim de prevenir qualquer nível de desidratação, encontram-se em risco de hipertermia, pode ser equivocado. Diante da orientação de que qualquer perda de peso por desidratação é prejudicial ao rendimento e à saúde, atletas são incentivados a ingerir quantidades excessivas de líquidos aumentando o risco de hiponatremia que pode induzir fadiga durante o exercício.

A ingestão indiscriminada de líquidos durante o exercício, dissociada da intensidade de exercício adotada, pode promover hiponatremia que é resultado da redução excessiva da concentração de sódio no plasma ($< 135\text{mg/dl}$) (84). O mesmo procedimento realizado em repouso, ao induzir aguda diluição do sódio, promovendo evidentes reduções sobre a osmolaridade, diminuiria os estímulos hipotalâmicos de induzir a secreção de ADH.

Como esse hormônio reduz a diurese, sua diminuição acarretaria um aumento da produção de urina e regularização do volume de líquidos e concentração de sódio no organismo. Durante o exercício, entretanto, esse processo não ocorre já que a secreção de ADH é induzida por outros mecanismos.

O processo contrátil induz a liberação muscular de uma proteína conhecida como interleucina-6 (IL-6). A IL-6 é uma citocina de baixo peso molecular que já foi associada ao processo inflamatório e que hoje é reconhecidamente produzida pelo musculoesquelético de forma inversamente proporcional ao conteúdo de glicogênio, e que é capaz de aumentar a produção hepática de glicose, a degradação de gordura adipócita e a oxidação de gorduras no músculo.

A IL-6 também é capaz de promover estímulo hipotalâmico para manter a secreção de ADH mesmo diante de reduções da osmolaridade e da concentração de sódio no plasma. Esse processo, chamado de síndrome da secreção inapropriada do ADH, não nos parece nem um pouco inapropriado, pois revela a capacitação hominídea para realização de exercício prolongado na ausência de água (85, 86).

Assim, a prática de ingerir grandes quantidades de líquido durante o exercício em antecipação a sede pode prejudicar o rendimento, aumentando agudamente o peso corporal, e precipitar a ocorrência de hiponatremia (87-89). Tal condição é potencialmente perigosa, pois se encontra associada a edema cerebral, coma e morte devendo ser evitada durante eventos de longa duração. Acredita-se hoje, que a simples observação dos mecanismos da sede seja suficiente para manter a volemia em níveis seguros a fim de garantir o enchimento ventricular, e não comprometer o rendimento contrátil do músculo e o controle da termorregulação do sistema circulatório (84, 90).

Além disso, tem sido proposto que os aumentos de temperatura observados durante o exercício não representam uma falência dos mecanismos termorregulatórios provocados pela desidratação, mas sim, uma estratégia fisiológica que permite um aumento da atividade das enzimas do metabolismo (efeito Q-10) e elevação do gradiente de perda de calor capaz de poupar a produção de suor e, portanto, dos líquidos do organismo (91).

A redução de peso durante o exercício, fenômeno diretamente associado à desidratação, pode contribuir positivamente para o rendimento físico de esportes que envolvem o transporte do próprio peso corporal como, por exemplo, a corrida (82). De fato, como abordamos no capítulo de termorregulação, os atletas que apresentam os melhores tempos da maratona são os que ingerem

menor quantidade de líquido e que, ao mesmo tempo, apresentam mais perdas de peso ao final da competição (92).

Uma vez que os melhores atletas também são aqueles que perdem maiores quantidades de líquido corporal, é possível que beber pouco durante provas longas seja ergogênico e não prejudicial ao rendimento ou à saúde como se imaginou. Conclui-se com isso, que a ingestão de líquidos durante o exercício deve estar baseada exclusivamente nos mecanismos de sede promovidos por aumentos na osmolaridade que indicam que os níveis volêmicos são reduzidos a quantidade muito elevadas (93). A recomendação de consumo de líquidos em antecipação à sede é inadequada e pode promover perturbações na concentração de sódio potencialmente danosas à integridade do organismo (93-95).

Encontram-se em risco de hiponatremia por esforço indivíduos com baixo peso corporal do sexo feminino e que tenham pouca experiência e realizem exercício físico por mais de 4 horas, em baixa intensidade, e com comportamento de ingestão excessiva de líquidos. A grande disponibilidade de água durante a competição e o uso de anti-inflamatórios não esteroidais que reduzem ainda mais a possibilidade de excreção renal de fluidos também podem colaborar para hiponatremia durante o exercício.

Beber sem sede pode deteriorar o rendimento e ainda pode aumentar o risco de hiponatremia durante o exercício. Além disso, é possível que, a fim de completar uma maratona ou qualquer evento aeróbico de longa duração realizado no calor, o cérebro selecione o ritmo mais adequado de acordo com as condições ambientais e de acordo com o atendimento de suas necessidades fisiológicas.

A oferta de oxigênio para o tecido muscular também pode ser um fator limitante ao rendimento mesmo quando esse é realizado ao nível do mar (96). Conforme proposto no capítulo de sistema respiratório, quando aumentamos a intensidade do exercício após atingirmos o VO_2 máximo, e aumentos adicionais no débito cardíaco e fluxo sanguíneo muscular não são mais possíveis, pode existir dificuldade do sistema cardiovascular compensar a queda no conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2), conforme tem sido frequentemente evidenciado em atletas e indivíduos saudáveis, em competições aeróbicas realizadas ao nível do mar (97).

Tal redução na CaO_2 deve-se à redução da saturação da hemoglobina sendo referida como hipoxemia arterial induzida pelo exercício (EIAH) e sua magnitude varia entre indivíduos (96, 98). Se a saturação da hemoglobina em repouso é de 98-100%, durante o exercício intenso, frequentemente pode cair para 93-95% em virtude do deslocamento da curva de saturação da hemoglobina para direita, mas também por limitações na ventilação pulmonar (97). Apesar das reduções da CaO_2 serem mínimas, uma redução superior a 3% já pode contribuir para queda do rendimento e fadiga que, nesse sentido, pode ocorrer no músculo ou mesmo nas áreas centrais do sistema nervoso (98, 99).

Vimos que a fadiga periférica pode estar associada a maior colaboração de divisões anaeróbicas do metabolismo resultando no acúmulo de prótons, fosfato, potássio, cálcio e ROS, que prejudicam a manutenção do processo contrátil. Da mesma forma, prejuízos na pré-carga e na contratilidade ventricular induzidas por hipovolemia ou por aumento da resistência da circulação pulmonar podem comprometer o DC e limitar a quantidade de sangue bombeada para o músculo durante o exercício.

Da mesma forma, como durante o exercício máximo, as necessidades dos músculos ativos seriam maiores do que a capacidade de aumento do DC, os músculos seriam forçados a trabalhar com mais ênfase anaeróbica e, à medida que suas fibras fossem fadigando, outras seriam recrutadas para manter o trabalho realizado até que todas fossem mobilizadas e a fadiga inevitável.

Diante desse raciocínio, a fadiga periférica somente deveria existir depois da ativação de todas as unidades motoras. Entretanto, evidências recentes demonstram que a fadiga ocorre muito antes da utilização de todas as fibras de um mesmo grupamento muscular envolvido na execução de um determinado movimento, sugerindo que fatores centrais sejam os responsáveis pela interrupção do exercício.

7.3 Fadiga central

A barreira do conhecimento não é a ignorância. É a ilusão do conhecimento.

Daniel J. Boorstin

A covardia exacerba as sensações de fadiga.

Timothy Noakes

Contrariamente ao proposto pelas teorias de fadiga periférica, aquela de origem central é derivada de alterações na motivação e no processamento das informações sensoriais, no sistema nervoso, com influências negativas sobre o recrutamento de unidades motoras que resultam no declínio da tensão ou força muscular (100-102).

A fadiga durante o exercício intenso não ocorreria por fatores locais, mas sim, pela ação de antecipação do sistema nervoso central em reduzir a intensidade do esforço para evitar catástrofes fisiológicas (101, 103). Esse processo dependeria da integração subcortical de informações sensoriais que além de reduzir a ativação de divisões motoras e autonômicas, resultando na redução da força no musculoesquelético e cardíaco, também promoveria aumento da percepção subjetiva de esforço durante o exercício (101, 103, 104).

Dessa forma, o organismo estaria protegido contra situações de crise energética extrema que poderiam trazer danos irreversíveis à função celular (104). Situação semelhante ocorre no monitoramento da pressão arterial sistêmica pelo CVC já que a dilatação imposta por fatores teciduais locais e necessários à contração muscular tendem a reduzir excessivamente a pressão arterial sistêmica.

Vários estudos demonstram que a redução da produção de força muscular associa-se com a redução dos estímulos descendentes corticais que influenciam os motoneurônios medulares (105-107), depende do processamento de

informações provenientes dos aferentes III e IV (108, 109), em áreas do córtex cerebral como o pré-frontal e o cíngulo responsáveis pelo julgamento das ações, planejamento motor e suas associações afetivas (110, 111).

Além de monitorar as alterações metabólicas nas fibras musculares, os aferentes III e IV são parcialmente responsáveis pelas respostas ventilatórias e circulatórias necessárias para atender à demanda metabólica muscular e termorregulatória do corpo sem que haja comprometimento da pressão arterial como ocorre após bloqueio farmacológico dessas aferências (109, 112).

Assim, esse modelo, também conhecido como Teoria do Governador Central (TGC), descreve o exercício como um comportamento regulado por áreas de processamento cerebral cuja função é assegurar a homeostase do organismo. Ele concebe a possibilidade real de que aferências fisiológicas e psicológicas presentes, antes e durante o exercício, estabeleçam a intensidade da atividade realizada levando em consideração o estado psicológico do indivíduo, a distância ou a duração pretendida da atividade e o grau de experiência e motivação que ele possui para realização daquela tarefa (101, 104, 113-115).

Conforme sugerido, em climas quentes, o indivíduo ajustaria o ritmo individual de acordo com sua percepção do calor. De fato, a percepção subjetiva ao esforço no início do exercício no calor é diferente entre indivíduos mesmo que a temperatura retal deles seja idêntica sugerindo que o cérebro calcula e projeta a taxa de retenção de calor em diferentes condições ambientais planejando em antecipação com base na duração do exercício, a intensidade que poderia ser realizada de forma segura sem riscos de hipertermia.

Na altitude, o ritmo de corrida seria ajustado de acordo com a percepção da hipóxia por parte do sistema nervoso. Esse modelo é coerente com as possibilidades de sprint, no final da competição, que não seriam possíveis se as fibras estivessem fadigadas e com acúmulo de metabolitos. Da mesma forma, explica porque estimulantes centrais como a anfetamina, melhoram tão significativamente o rendimento humano.

Como esse é um mecanismo de proteção, de acordo com esse modelo, o exercício seria quase sempre realizado de forma submáxima a fim de prevenir

catástrofe metabólica (104, 116). Entretanto, estratégias mentais de treinamento e competição, — onde o esforço possa ser imaginado idealisticamente ou propositalmente calculado de forma imprecisa, haveria tendência de redução das expectativas de duração da atividade, — possibilitam a seleção de intensidade mais elevada de exercício na maioria dos indivíduos (116-121).

Alternativamente, a supressão do comando motor central pode ser resultado da redução da concentração de dopamina (122) e do acúmulo de serotonina no cérebro (123). Os níveis de dopamina aumentam durante o exercício prolongado, mas diminuem até os valores de repouso, em momento de fadiga, podendo ser normalizados pela administração de aminoácidos de cadeia ramificada e tirosina (122, 124, 125). No exercício realizado no calor, o aumento da atividade dopaminérgica pode prevenir a fadiga central induzida por hipertermia e melhorar o rendimento enquanto a inibição da receptação da noradrenalina agrava a fadiga central e degrada o rendimento físico (126).

Já os níveis de serotonina no cérebro, aumentam progressivamente durante o exercício prolongado e o bloqueio dos receptores desse neurotransmissor podem aumentar o tempo de esforço até a exaustão em modelos experimentais realizados com animais (127). No exercício prolongado, a redução da afinidade da albumina pelo triptofano, em decorrência da elevação na concentração de ácidos graxos, aumenta a concentração desse aminoácido no sangue ao mesmo tempo em que reduz os níveis plasmáticos de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) preferencialmente consumidos pelo musculoesquelético para gerar energia. O aumento da concentração plasmática da razão triptofano/BCAA já foi considerado o principal efeito responsável pelo aumento dos níveis de serotonina no sistema nervoso e indução da fadiga central (123, 128).

Adicionalmente, o aumento dos níveis de amônia durante o exercício intenso e/ou prolongado, resultado da desaminação do IMP e do glutamato, também pode promover alterações na neurotransmissão e comprometer a ativação de unidades motoras, principalmente, quando a atividade é realizada no calor (126, 129, 130). De fato, são muitas as evidências de acúmulo de amônia, no cérebro, durante o exercício extenuante que pode esgotar o conteúdo de glicogênio em astrócitos e limitar o metabolismo do cérebro que parece aumentar em proporção direta com os aumentos dos níveis de IL-6 proveniente do musculoesquelético (129, 130).

Durante o exercício dinâmico intenso realizado com grandes grupamentos musculares, a oxigenação cerebral pode diminuir pela já mencionada desaturação do conteúdo de oxigênio arterial e pela hipocapnia induzida através da hiperventilação reduzindo o fluxo sanguíneo nesse órgão e afetando o recrutamento de unidades motoras (129). Apesar das reduções na PCO_2 induzidas pela hiperventilação durante o exercício intenso não afetar o fluxo sanguíneo muscular, ao reduzir o fluxo na circulação cerebral, induz reduções na força e intensidade do exercício que também podem ser chamadas de fadiga central (129).

A TGC já foi consideravelmente criticada e muitos acreditam que a fadiga durante o exercício prolongado esteja associada a meras limitações no débito cardíaco e no transporte de oxigênio (131-136). Existem dúvidas acerca da existência de um platô de débito cardíaco máximo com os defensores da TGC dizendo que não e seus detratores afirmando que sim (137).

Apesar da ocorrência da fadiga central e periférica ser bem documentada, suas interações ainda não são claras, e é possível que ambos os mecanismos tenham alguma participação na queda do rendimento observada durante o exercício em seres humanos. Apesar disso, a maioria dos estudos investiga e credita a maior contribuição no processo de fadiga às influências periféricas (102, 138).

Mesmo considerando a existência de influências corticais integrativas que regulam o comando central, é possível que níveis extremos de motivação possibilitem a continuidade do exercício possibilitando a indução de catástrofes metabólicas que a TGC afirma prevenir (139).

Tal proposição é coerente com manifestações sobre-humanas de força e resistência aeróbica quando as mesmas são a única opção para sobrevivência. Mas também pode ocorrer através do uso de drogas estimulantes do sistema nervoso central, e ambas as situações podem explicar os casos de morte por hipertermia (140) e morte súbita induzidas pelo exercício (141, 142).

7.4 Overtraining

A luta é vencida sem testemunhas e além dos limites da academia, em algum lugar do caminho, mas muito antes de eu dançar sobre as luzes.

Muhammad Ali

O treinamento físico também pode induzir condição de fadiga crônica frequentemente denominada *overtraining* (OT). Trata-se de síndrome de etiologia múltipla, de elevada prevalência entre atletas de alto rendimento esportivo, decorrente do desequilíbrio entre as cargas de treinamento físico sendo capaz de alterar a capacidade orgânica de resposta ao estresse (143).

O elevado volume de treinamento físico quando associado à recuperação insuficiente e a influências ambientais negativas, provoca estado de esgotamento físico e psíquico, envolvendo diferentes níveis de alteração do sistema neuroendócrino, e representa a crônica redução dos níveis de energia do organismo (144).

De um modo geral, o OT resulta de progressiva extinção da ação endócrina, em decorrência da hiperestimulação de centros hipotalâmicos que controlam a atividade autonômica e a síntese de hormônios adrenais (145). Em estágios iniciais, chamado de *overreaching* não funcional (OR), ainda existe a possibilidade de recuperação do organismo com breve período de descanso. Nessa condição, verifica-se aumento da atividade simpática e da secreção dos hormônios estimulantes da tireoide e do córtex adrenal resultando no aparecimento de sintomas como taquicardia, hipertensão, elevação do metabolismo basal, caquexia e imunossupressão (146-148).

Com a manutenção da carga estressora, a crônica exposição tecidual a hormônios tróficos, provoca regulação negativa de seus receptores e paulatina diminuição da resposta tecidual que se manifesta através de hipotensão ortostática, reduções no débito cardíaco máximo, fadiga cardíaca com anormalidades no padrão do eletrocardiograma e hipotireoidismo que caracterizam, na ausência de outras doenças, a síndrome de OT (146, 147, 149-152).

Estudos recentes demonstram que o OR se inicia a partir da lesão tecidual resultante do exercício extenuante e se perpetua, podendo evoluir para o OT, mediante a aplicação muito frequente de sessões monótonas com elevado volume de treinamento (152, 153). O estresse oxidativo associado ao exercício físico amplifica o trauma mecânico da contração excêntrica e é capaz de provocar micro lesões na membrana da fibra muscular e de tecidos osteoarticulares (154). Esse processo resulta em inflamação sistêmica de baixo grau permitindo a ativação de centros hipotalâmicos por intermédio de proteínas com inúmeras funções metabólicas conhecidas como citocinas (155).

De fato, citocinas como interleucina-1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral -alfa (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6), encontram-se aumentadas na circulação sistêmica em resposta a uma única sessão de exercício intenso e prolongado, engendrando a inflamação aguda responsável pela dor muscular tardia (144). Aumentos da concentração plasmática de citocinas como a IL-6, estimulam a resposta de fase aguda hepática, contribuindo para aumentos na síntese de proteínas de fase aguda positiva como proteína C reativa, haptoglobulina e amiloide sérico (152). Por outro lado, deprime a síntese de proteínas de fase aguda negativa como a albumina podendo contribuir para redução da reserva antioxidante vascular e aumento dos efeitos tóxicos teciduais associados aos ácidos graxos livres (156).

O temor do destreinamento que acomete atletas e treinadores, resulta em contínua e precoce realização de sessões adicionais de treinamento físico estabelecendo condição inflamatória crônica semelhante à observada entre indivíduos obesos e em pacientes com diabetes melitus tipo 2 (DM-2), que configura as bases para o desenvolvimento da resistência à insulina e da disfunção do endotélio vascular (157).

Apesar dos níveis de citocinas em jejum pré-exercício não se apresentarem consistentemente alterados em atletas com OT, aumentos significativos na concentração plasmática de IL-6, IL-1 e TNF α pós-exercício já foram identificadas nestes indivíduos (155). Interessantemente, tal situação ocorre apenas após o acúmulo de várias semanas com elevado volume de treinamento, indicando que tais citocinas podem ser utilizadas como marcadores de estresse do treinamento em atletas (155). Neste contexto, já foram demonstrados aumen-

tos de 8000 vezes nos níveis de IL-6 circulantes após o exercício (158).

O aumento crônico do volume de treinamento não interfere apenas na concentração plasmática de citocinas, mas provoca também reduções significativas nos níveis plasmáticos de algumas adipocinas no pós-exercício (159). Tais alterações, que ocorrem de forma mais pronunciada durante o OT, representa a diminuição dos níveis de energia do atleta, sendo capaz de reduzir a concentração plasmática de peptídeos como leptina e adiponectina que controlam o equilíbrio energético do organismo (155).

A leptina, molécula predominantemente secretada pelo adipócito, é capaz de atuar diretamente no hipotálamo e influenciar diversas funções fisiológicas incluindo regulação do peso corporal e equilíbrio energético (160). Em geral sua concentração basal encontra-se correlacionada com a ingestão e os gastos médios diários de energia sendo capaz de afetar a função neuroendócrina hipotalâmica como resultado do equilíbrio de energia negativo (160).

No entanto, já foi demonstrado que os níveis de leptina podem variar em função do treinamento físico de forma independente das modificações no conteúdo de gordura corporal (161). Neste sentido existe, entre indivíduos treinados, uma correlação negativa entre leptina e rendimento físico e uma relação dose-resposta entre leptina e volume de treinamento semanal (159).

Registros de redução dos níveis de leptina pós-exercício são verificados sempre que existe gasto de energia entre 400-800 Kcal e parece estar relacionado com o acúmulo prévio de volume do treinamento (162). Em atletas com OT tais reduções são ainda mais pronunciadas e envolvem também, reduções nos níveis de insulina que podem alterar a sensibilidade a glicose pós-exercício (163).

Uma vez que a leptina também atua nas células endoteliais, sendo capaz de induzir vasodilatação dependente de endotélio através do aumento da produção de óxido nítrico, sua redução exagerada após o exercício, verificada em indivíduos OT, poderá contribuir para alterações na tolerância individual a glicose e para disfunção endotelial (164, 165).

O aumento crônico do volume de treinamento é capaz de reduzir, após a realização de teste de esforço máximo, a concentração plasmática de adiponectina sugerindo ser este, mais um indicativo qualitativo da carga de estresse aplicada sobre o organismo do atleta (166). Interessantemente, tal redução só é verificada em atletas com pior rendimento podendo representar importante indicador de recuperação inadequada nestes indivíduos. Em contraste, atletas com melhor rendimento, que aparentemente se recuperaram adequadamente, quando comparados com as resposta observadas antes do início do período preparatório, apresentaram maior concentração de adiponectina pós-exercício (166).

Foi recentemente demonstrado, que parte do efeito de proteção vascular atribuído à adiponectina encontra-se associado ao aumento da resposta de vasodilatação dependente de endotélio associado ao maior estímulo sobre a enzima óxido nítrico sintase endotelial presente no endotélio vascular (167). Os mesmos investigadores demonstram também, que a adiponectina é capaz de influenciar negativamente a expressão de TNF- α , que, conforme mencionado encontra-se envolvido na resistência a insulina e disfunção endotelial (167).

Desta forma, a redução excessiva de leptina e adiponectina no pós-exercício, verificada em atletas OT, poderá, juntamente com a elevação de citocinas inflamatórias, cooperar para o desenvolvimento de resistência à insulina e disfunção endotelial contribuindo juntas ou isoladamente, para o desenvolvimento de doença cardiovascular em atletas com OT.

Este processo, que revela a inadequada recuperação do organismo do atleta frente a uma série de sessões com elevada carga de estresse, representa não apenas um prejuízo no rendimento esportivo reduzindo a oferta de nutrientes para os músculos esquelético e cardíaco, mas principalmente, um problema de saúde pública que estabelece condições fisiopatológicas vasculares associadas aos excessos na prática de atividades físico-esportivas.

Interessantemente, foi recentemente demonstrado que a resistina, outra adipocina secretada predominantemente pelo tecido adiposo branco durante a adipogênese, encontra-se aumentada no pós-exercício em adolescentes obesos (168) e corredores de alto nível (169). Este peptídeo possui capacidade de pro-

mover resistência à insulina podendo ser secretada pelo macrófago e, portanto, igualmente associada ao processo inflamatório (170).

Ao contrário da adiponectina, a resistina aumenta a expressão de moléculas de adesão vascular, aumenta a liberação de endotelina e reduz a resposta de vasodilatação dependente e independente de endotélio de forma dose-dependente em mecanismo que envolve aumento na produção de espécies reativas de oxigênio e menor biodisponibilidade de óxido nítrico, estando diretamente relacionada com a doença vascular (171).

Coletivamente, principalmente em indivíduos com OT, citocinas inflamatórias, leptina, adiponectina, resistina poderão, ao lado de pequenas reduções da albumina durante a resposta de fase aguda, contribuir para prejuízos na função vascular e prejudicar o rendimento e a saúde do atleta.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ament W, Verkerke GJ. Exercise and fatigue. *Sports medicine*. 2009;39(5):389-422.
2. Noakes TD. Physiological models to understand exercise fatigue and the adaptations that predict or enhance athletic performance. *Scand J Med Sci Sports*. 2000;10(3):123-45.
3. Noakes TD, St Clair Gibson A. Logical limitations to the "catastrophe" models of fatigue during exercise in humans. *British journal of sports medicine*. 2004;38(5):648-9.
4. Noakes TD. Is it time to retire the A.V. Hill Model?: A rebuttal to the article by Professor Roy Shephard. *Sports medicine*. 2011;41(4):263-77.
5. Shephard RJ. Is it time to retire the 'central governor'? *Sports medicine*. 2009;39(9):709-21.
6. Enoka RM, Duchateau J. Muscle fatigue: what, why and how it influences muscle function. *J Physiol*. 2008;586(1):11-23.
7. Allen DG, Lamb GD, Westerblad H. Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiol Rev*. 2008;88(1):287-332.
8. Keyser RE. Peripheral fatigue: high-energy phosphates and hydrogen ions. *Pm R*. 2010;2(5):347-58.
9. Hawley JA, Hargreaves M, Zierath JR. Signalling mechanisms in skeletal muscle: role in substrate selection and muscle adaptation. *Essays Biochem*. 2006;42:1-12.

10. Place N, Yamada T, Bruton JD, Westerblad H. Muscle fatigue: from observations in humans to underlying mechanisms studied in intact single muscle fibres. *European journal of applied physiology*. 2010;110(1):1-15.
11. Tarnopolsky MA. Caffeine and creatine use in sport. *Ann Nutr Metab*. 2010;57 Suppl 2:1-8.
12. Bemben MG, Lamont HS. Creatine supplementation and exercise performance: recent findings. *Sports medicine*. 2005;35(2):107-25.
13. Robergs RA, Ghasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2004;287(3):R502-16.
14. Sesboue B, Guincestre JY. Muscular fatigue. *Ann Readapt Med Phys*. 2006;49(6):257-64, 348-54.
15. Shulman RG. Glycogen turnover forms lactate during exercise. *Exerc Sport Sci Rev*. 2005;33(4):157-62.
16. Allen DG. Fatigue in working muscles. *J Appl Physiol*. 2009;106(2):358-9.
17. Cairns SP. Lactic acid and exercise performance: culprit or friend? *Sports medicine*. 2006;36(4):279-91.
18. Vucic S, Burke D, Kiernan MC. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms and management. *Clin Neurophysiol*. 2010;121(6):809-17.
19. McKenna MJ, Bangsbo J, Renaud JM. Muscle K⁺, Na⁺, and Cl disturbances and Na⁺K⁺ pump inactivation: implications for fatigue. *J Appl Physiol*. 2008;104(1):288-95.
20. Lucia A, Hoyos J, Santalla A, Perez M, Carvajal A, Chicharro JL. Lactic acidosis, potassium, and the heart rate deflection point in professional road cyclists. *British journal of sports medicine*. 2002;36(2):113-7.
21. Lamb GD, Westerblad H. Acute effects of reactive oxygen and nitrogen species on the contractile function of skeletal muscle. *J Physiol*. 2011;589(Pt 9):2119-27.
22. Reid MB. Free radicals and muscle fatigue: Of ROS, canaries, and the IOC. *Free radical biology & medicine*. 2008;44(2):169-79.
23. Attaix D, Ventadour S, Codran A, Bechet D, Taillandier D, Combaret L. The ubiquitin-proteasome system and skeletal muscle wasting. *Essays Biochem*. 2005;41:173-86.
24. Smith IJ, Dodd SL. Calpain activation causes a proteasome-dependent increase in protein degradation and inhibits the Akt signalling pathway in rat diaphragm muscle. *Exp Physiol*. 2007;92(3):561-73.
25. Reid MB. Invited Review: redox modulation of skeletal muscle contraction: what we know and what we don't. *J Appl Physiol*. 2001;90(2):724-31.
26. Donoso P, Sanchez G, Bull R, Hidalgo C. Modulation of cardiac ryanodine receptor activity

- by ROS and RNS. *Front Biosci.* 2011;16:553-67.
27. Ferreira LF, Reid MB. Muscle-derived ROS and thiol regulation in muscle fatigue. *J Appl Physiol.* 2008;104(3):853-60.
28. Pellegrino MA, Desaphy JF, Brocca L, Pierno S, Camerino DC, Bottinelli R. Redox homeostasis, oxidative stress and disuse muscle atrophy. *J Physiol.* 2011;589(Pt 9):2147-60.
29. Powers SK, Duarte J, Kavazis AN, Talbert EE. Reactive oxygen species are signalling molecules for skeletal muscle adaptation. *Exp Physiol.* 2010;95(1):1-9.
30. Powers SK, Talbert EE, Adhihetty PJ. Reactive oxygen and nitrogen species as intracellular signals in skeletal muscle. *J Physiol.* 2011;589(Pt 9):2129-38.
31. Goll DE, Neti G, Mares SW, Thompson VF. Myofibrillar protein turnover: the proteasome and the calpains. *J Anim Sci.* 2008;86(14 Suppl):E19-35.
32. Cormie P, McGuigan MR, Newton RU. Developing maximal neuromuscular power: part 2 - training considerations for improving maximal power production. *Sports medicine.* 2011;41(2):125-46.
33. Chatzinikolaou A, Fatouros IG, Gourgoulis V, Avloniti A, Jamurtas AZ, Nikolaidis MG, et al. Time course of changes in performance and inflammatory responses after acute plyometric exercise. *J Strength Cond Res.* 2010;24(5):1389-98.
34. Morgan DL, Proske U. Popping sarcomere hypothesis explains stretch-induced muscle damage. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2004;31(8):541-5.
35. Proske U, Allen TJ. Damage to skeletal muscle from eccentric exercise. *Exerc Sport Sci Rev.* 2005;33(2):98-104.
36. Feasson L, Stockholm D, Freyssenet D, Richard I, Duguez S, Beckmann JS, et al. Molecular adaptations of neuromuscular disease-associated proteins in response to eccentric exercise in human skeletal muscle. *J Physiol.* 2002;543(Pt 1):297-306.
37. Cheung K, Hume P, Maxwell L. Delayed onset muscle soreness : treatment strategies and performance factors. *Sports medicine.* 2003;33(2):145-64.
38. Pyne DB. Exercise-induced muscle damage and inflammation: a review. *Aust J Sci Med Sport.* 1994;26(3-4):49-58.
39. Ristow M, Zarse K, Oberbach A, Klötting N, Birringer M, Kiehntopf M, et al. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(21):8665-70.
40. Herbert RD, de Noronha M, Kamper SJ. Stretching to prevent or reduce muscle soreness after exercise. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(7):CD004577.
41. Shrier I. Stretching before exercise does not reduce the risk of local muscle injury: a critical review of the clinical and basic science literature. *Clin J Sport Med.* 1999;9(4):221-7.
42. McHugh MP, Cosgrave CH. To stretch or not to stretch: the role of stretching in injury

- prevention and performance. *Scand J Med Sci Sports*. 2010;20(2):169-81.
43. Gremion G. [Is stretching for sports performance still useful? A review of the literature]. *Rev Med Suisse*. 2005;1(28):1830-4.
44. Witvrouw E, Mahieu N, Danneels L, McNair P. Stretching and injury prevention: an obscure relationship. *Sports medicine*. 2004;34(7):443-9.
45. Thacker SB, Gilchrist J, Stroup DF, Kimsey CD, Jr. The impact of stretching on sports injury risk: a systematic review of the literature. *Medicine and science in sports and exercise*. 2004;36(3):371-8.
46. McHugh MP, Nesse M. Effect of stretching on strength loss and pain after eccentric exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. 2008;40(3):566-73.
47. Cornwell A, Nelson AG, Sidaway B. Acute effects of stretching on the neuromechanical properties of the triceps surae muscle complex. *European journal of applied physiology*. 2002;86(5):428-34.
48. Jentjens R, Jeukendrup A. Determinants of post-exercise glycogen synthesis during short-term recovery. *Sports medicine*. 2003;33(2):117-44.
49. Costill DL, Pascoe DD, Fink WJ, Robergs RA, Barr SI, Pearson D. Impaired muscle glycogen resynthesis after eccentric exercise. *J Appl Physiol*. 1990;69(1):46-50.
50. Kristiansen S, Asp S, Richter EA. Decreased muscle GLUT-4 and contraction-induced glucose transport after eccentric contractions. *The American journal of physiology*. 1996;271(2 Pt 2):R477-82.
51. Leeuwenburgh C, Ji LL. Alteration of glutathione and antioxidant status with exercise in unfed and refed rats. *J Nutr*. 1996;126(7):1833-43.
52. Silveira LR, Hirabara SM, Lambertucci RH, Leandro CV, Fiamoncini J, Pinheiro CH, et al. Regulação metabólica e produção de espécies reativas de oxigênio durante a contração muscular: efeito do glicogênio na manutenção do estado redox intracelular. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2008;14:57-63.
53. Maughan RJ, Gleeson M, Greenhaff PL. *Biochemistry of exercise and training*. Oxford England ; New York: Oxford University Press; 1997. xxii, 234 p.
54. McConell G, Snow RJ, Proietto J, Hargreaves M. Muscle metabolism during prolonged exercise in humans: influence of carbohydrate availability. *J Appl Physiol*. 1999;87(3):1083-6.
55. Hausswirth C, Lehenaff D. Physiological demands of running during long distance runs and triathlons. *Sports medicine*. 2001;31(9):679-89.
56. Hawley JA, Schabert EJ, Noakes TD, Dennis SC. Carbohydrate-loading and exercise performance. An update. *Sports medicine*. 1997;24(2):73-81.
57. Kiens B. Diet and training in the week before competition. *Can J Appl Physiol*. 2001;26

Suppl:S56-63.

58. Yeo WK, Carey AL, Burke L, Spriet LL, Hawley JA. Fat adaptation in well-trained athletes: effects on cell metabolism. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2011;36(1):12-22.
59. Sjodin B, Svedenag J. Applied physiology of marathon running. *Sports medicine.* 1985;2(2):83-99.
60. Brown RC. Nutrition for optimal performance during exercise: carbohydrate and fat. *Curr Sports Med Rep.* 2002;1(4):222-9.
61. Whyte G, Sheppard M, George K, Shave R, Wilson M, Prasad S, et al. Post-mortem evidence of idiopathic left ventricular hypertrophy and idiopathic interstitial myocardial fibrosis: is exercise the cause? *British journal of sports medicine.* 2008;42(4):304-5.
62. Oxborough D, Birch K, Shave R, George K. "Exercise-induced cardiac fatigue"--a review of the echocardiographic literature. *Echocardiography.* 2010;27(9):1130-40.
63. Shave R, George K, Whyte G, Hart E, Middleton N. Postexercise changes in left ventricular function: the evidence so far. *Medicine and science in sports and exercise.* 2008;40(8):1393-9.
64. Siegel AJ, Januzzi J, Sluss P, Lee-Lewandrowski E, Wood M, Shirey T, et al. Cardiac biomarkers, electrolytes, and other analytes in collapsed marathon runners: implications for the evaluation of runners following competition. *Am J Clin Pathol.* 2008;129(6):948-51.
65. Scott JM, Warburton DE. Mechanisms underpinning exercise-induced changes in left ventricular function. *Medicine and science in sports and exercise.* 2008;40(8):1400-7.
66. Dawson E, George K, Shave R, Whyte G, Ball D. Does the human heart fatigue subsequent to prolonged exercise? *Sports medicine.* 2003;33(5):365-80.
67. Tulloh L, Robinson D, Patel A, Ware A, Prendergast C, Sullivan D, et al. Raised troponin T and echocardiographic abnormalities after prolonged strenuous exercise--the Australian Ironman Triathlon. *British journal of sports medicine.* 2006;40(7):605-9.
68. O'Hanlon R, Wilson M, Wage R, Smith G, Alpendurada FD, Wong J, et al. Troponin release following endurance exercise: is inflammation the cause? a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010;12:38.
69. George K, Shave R, Warburton D, Scharhag J, Whyte G. Exercise and the heart: can you have too much of a good thing? *Medicine and science in sports and exercise.* 2008;40(8):1390-2.
70. Hart G. Exercise-induced cardiac hypertrophy: a substrate for sudden death in athletes? *Exp Physiol.* 2003;88(5):639-44.
71. Giada F, Conte R, Pescatore V, Brugin E. Sports and arrhythmias. *Minerva Med.* 2011;102(3):239-47.
72. Vitiello D, Boissiere J, Doucende G, Gayraud S, Polge A, Faure P, et al. {beta}-adrenergic

receptors desensitization is not involved in exercise-induced cardiac fatigue: NADPH oxidase-induced oxidative stress as a new trigger. *J Appl Physiol*. 2011.

73. Rowland T. Is the 'athlete's heart' arrhythmogenic? Implications for sudden cardiac death. *Sports medicine*. 2011;41(5):401-11.

74. Zavorsky GS. Evidence of pulmonary oedema triggered by exercise in healthy humans and detected with various imaging techniques. *Acta Physiol (Oxf)*. 2007;189(4):305-17.

75. La Gerche A, Prior DL. Exercise--is it possible to have too much of a good thing? *Heart Lung Circ*. 2007;16 Suppl 3:S102-4.

76. Schiff HB, MacSearraigh ET, Kallmeyer JC. Myoglobinuria, rhabdomyolysis and marathon running. *Q J Med*. 1978;47(188):463-72.

77. MacSearraigh ET, Kallmeyer JC, Schiff HB. Acute renal failure in marathon runners. *Nephron*. 1979;24(5):236-40.

78. Seedat YK, Aboo N, Naicker S, Parsoo I. Acute renal failure in the "Comrades Marathon" runners. *Ren Fail*. 1989;11(4):209-12.

79. Ouchi N, Oshima Y, Ohashi K, Higuchi A, Ikegami C, Izumiya Y, et al. Follistatin-like 1, a secreted muscle protein, promotes endothelial cell function and revascularization in ischemic tissue through a nitric-oxide synthase-dependent mechanism. *The Journal of biological chemistry*. 2008;283(47):32802-11.

80. Newsholme EA, Leech AR, Duester G. *Keep on running : the science of training and performance*. Chichester England ; New York: John Wiley & Sons; 1994. xvii, 443 p. p.

81. Convertino VA, Armstrong LE, Coyle EF, Mack GW, Sawka MN, Senay LC, Jr., et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and fluid replacement. *Medicine and science in sports and exercise*. 1996;28(1):i-vii.

82. Noakes TD. Drinking guidelines for exercise: what evidence is there that athletes should drink "as much as tolerable", "to replace the weight lost during exercise" or "ad libitum"? *J Sports Sci*. 2007;25(7):781-96.

83. Maughan RJ, Leiper JB, Shirreffs SM. Factors influencing the restoration of fluid and electrolyte balance after exercise in the heat. *British journal of sports medicine*. 1997;31(3):175-82.

84. Beltrami FG, Hew-Butler T, Noakes TD. Drinking policies and exercise-associated hyponatraemia: is anyone still promoting overdrinking? *British journal of sports medicine*. 2008;42(10):796-501.

85. Hew-Butler T. Arginine vasopressin, fluid balance and exercise: is exercise-associated hyponatraemia a disorder of arginine vasopressin secretion? *Sports medicine*. 2010;40(6):459-79.

86. Siegel AJ, Verbalis JG, Clement S, Mendelson JH, Mello NK, Adner M, et al. Hypona-

tremia in marathon runners due to inappropriate arginine vasopressin secretion. *Am J Med.* 2007;120(5):461 e11-7.

87. Ortega Porcel FB, Ruiz Ruiz J, Castillo Garzon MJ, Gutierrez Sainz A. [Hyponatremia in ultraendurance exercises. Effects on health and performance]. *Arch Latinoam Nutr.* 2004;54(2):155-64.

88. Richter S, Betz C, Geiger H. [Severe hyponatremia with pulmonary and cerebral edema in an Ironman triathlete]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007;132(36):1829-32.

89. O'Connor RE. Exercise-induced hyponatremia: causes, risks, prevention, and management. *Cleve Clin J Med.* 2006;73 Suppl 3:S13-8.

90. Noakes TD. Changes in body mass alone explain almost all of the variance in the serum sodium concentrations during prolonged exercise. Has commercial influence impeded scientific endeavour? *British journal of sports medicine.* 2011;45(6):475-7.

91. Noakes T. Fluid guidelines for sport: interview with Professor Tim Noakes. Interview by Louise M. Burke. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2006;16(6):644-52.

92. Sawka MN, Noakes TD. Does dehydration impair exercise performance? *Medicine and science in sports and exercise.* 2007;39(8):1209-17.

93. Noakes TD. Hydration in the marathon : using thirst to gauge safe fluid replacement. *Sports medicine.* 2007;37(4-5):463-6.

94. Noakes TD. Is drinking to thirst optimum? *Ann Nutr Metab.* 2010;57 Suppl 2:9-17.

95. Nolte HW, Noakes TD, Van Vuuren B. Trained humans can exercise safely in extreme dry heat when drinking water ad libitum. *J Sports Sci.* 2011;29(12):1233-41.

96. Hopkins SR. Exercise induced arterial hypoxemia: the role of ventilation-perfusion inequality and pulmonary diffusion limitation. *Adv Exp Med Biol.* 2006;588:17-30.

97. Harms CA, McClaran SR, Nিকেle GA, Pegelow DF, Nelson WB, Dempsey JA. Effect of exercise-induced arterial O₂ desaturation on VO₂max in women. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(6):1101-8.

98. Nielsen HB. Arterial desaturation during exercise in man: implication for O₂ uptake and work capacity. *Scand J Med Sci Sports.* 2003;13(6):339-58.

99. Amann M, Calbet JA. Convective oxygen transport and fatigue. *J Appl Physiol (1985).* 2008;104(3):861-70.

100. Bigland-Ritchie B, Jones DA, Hosking GP, Edwards RH. Central and peripheral fatigue in sustained maximum voluntary contractions of human quadriceps muscle. *Clin Sci Mol Med.* 1978;54(6):609-14.

101. Lambert EV, St Clair Gibson A, Noakes TD. Complex systems model of fatigue: integrative homeostatic control of peripheral physiological systems during exercise in humans. *Br J Sports Med.* 2005;39(1):52-62.

102. Kent-Braun JA. Central and peripheral contributions to muscle fatigue in humans during sustained maximal effort. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1999;80(1):57-63.
103. Tucker R. The anticipatory regulation of performance: the physiological basis for pacing strategies and the development of a perception-based model for exercise performance. *Br J Sports Med.* 2009;43(6):392-400.
104. St Clair Gibson A, Noakes TD. Evidence for complex system integration and dynamic neural regulation of skeletal muscle recruitment during exercise in humans. *Br J Sports Med.* 2004;38(6):797-806.
105. Lepers R, Maffiuletti NA, Rochette L, Brugniaux J, Millet GY. Neuromuscular fatigue during a long-duration cycling exercise. *J Appl Physiol (1985).* 2002;92(4):1487-93.
106. Millet GY, Lepers R, Maffiuletti NA, Babault N, Martin V, Lattier G. Alterations of neuromuscular function after an ultramarathon. *J Appl Physiol (1985).* 2002;92(2):486-92.
107. Gandevia SC, Allen GM, Butler JE, Taylor JL. Supraspinal factors in human muscle fatigue: evidence for suboptimal output from the motor cortex. *J Physiol.* 1996;490 (Pt 2):529-36.
108. Taylor JL, Gandevia SC. A comparison of central aspects of fatigue in submaximal and maximal voluntary contractions. *J Appl Physiol (1985).* 2008;104(2):542-50.
109. Martin PG, Weerakkody N, Gandevia SC, Taylor JL. Group III and IV muscle afferents differentially affect the motor cortex and motoneurons in humans. *J Physiol.* 2008;586(5):1277-89.
110. Rupp T, Perrey S. Prefrontal cortex oxygenation and neuromuscular responses to exhaustive exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2008;102(2):153-63.
111. Taylor JL, Todd G, Gandevia SC. Evidence for a supraspinal contribution to human muscle fatigue. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33(4):400-5.
112. Amann M, Blain GM, Proctor LT, Sebranek JJ, Pegelow DF, Dempsey JA. Implications of group III and IV muscle afferents for high-intensity endurance exercise performance in humans. *J Physiol.* 2011;589(Pt 21):5299-309.
113. Noakes TD, St Clair Gibson A. Logical limitations to the "catastrophe" models of fatigue during exercise in humans. *Br J Sports Med.* 2004;38(5):648-9.
114. Noakes TD, St Clair Gibson A, Lambert EV. From catastrophe to complexity: a novel model of integrative central neural regulation of effort and fatigue during exercise in humans: summary and conclusions. *Br J Sports Med.* 2005;39(2):120-4.
115. Noakes TD. Is it time to retire the A.V. Hill Model?: A rebuttal to the article by Professor Roy Shephard. *Sports Med.* 2011;41(4):263-77.
116. Stone MR, Thomas K, Wilkinson M, Jones AM, St Clair Gibson A, Thompson KG. Effects of deception on exercise performance: implications for determinants of fatigue in humans.

- Med Sci Sports Exerc. 2012;44(3):534-41.
117. Swart J, Lamberts RP, Lambert MI, Lambert EV, Woolrich RW, Johnston S, et al. Exercising with reserve: exercise regulation by perceived exertion in relation to duration of exercise and knowledge of endpoint. *Br J Sports Med.* 2009;43(10):775-81.
118. Paterson S, Marino FE. Effect of deception of distance on prolonged cycling performance. *Percept Mot Skills.* 2004;98(3 Pt 1):1017-26.
119. Morton RH. Deception by manipulating the clock calibration influences cycle ergometer endurance time in males. *J Sci Med Sport.* 2009;12(2):332-7.
120. Ansley L, Robson PJ, St Clair Gibson A, Noakes TD. Anticipatory pacing strategies during supramaximal exercise lasting longer than 30 s. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(2):309-14.
121. Corbett J, Barwood MJ, Ouzounoglou A, Thelwell R, Dicks M. Influence of competition on performance and pacing during cycling exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(3):509-15.
122. Bailey SP, Davis JM, Ahlborn EN. Neuroendocrine and substrate responses to altered brain 5-HT activity during prolonged exercise to fatigue. *J Appl Physiol* (1985). 1993;74(6):3006-12.
123. Newsholme EA, Blomstrand E. The plasma level of some amino acids and physical and mental fatigue. *Experientia.* 1996;52(5):413-5.
124. Deshpande G, Adachi N, Liu K, Motoki A, Mitsuyo T, Nagaro T, et al. Recovery of brain dopamine metabolism by branched-chain amino acids in rats with acute hepatic failure. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2007;19(4):243-8.
125. Meeusen R, Watson P. Amino acids and the brain: do they play a role in "central fatigue"? *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2007;17 Suppl:S37-46.
126. Nybo L. CNS fatigue provoked by prolonged exercise in the heat. *Front Biosci (Elite Ed).* 2010;2:779-92.
127. Bailey SP, Davis JM, Ahlborn EN. Serotonergic agonists and antagonists affect endurance performance in the rat. *Int J Sports Med.* 1993;14(6):330-3.
128. Castell LM, Yamamoto T, Phoenix J, Newsholme EA. The role of tryptophan in fatigue in different conditions of stress. *Adv Exp Med Biol.* 1999;467:697-704.
129. Wilkinson DJ, Smeeton NJ, Watt PW. Ammonia metabolism, the brain and fatigue; revisiting the link. *Prog Neurobiol.* 2010;91(3):200-19.
130. Wagenmakers AJ. Muscle amino acid metabolism at rest and during exercise: role in human physiology and metabolism. *Exerc Sport Sci Rev.* 1998;26:287-314.
131. Bassett DR, Jr., Howley ET. Maximal oxygen uptake: "classical" versus "contemporary" viewpoints. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(5):591-603.

132. Noakes TD. Maximal oxygen uptake: "classical" versus "contemporary" viewpoints: a rebuttal. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30(9):1381-98.
133. Bergh U, Ekblom B, Astrand PO. Maximal oxygen uptake "classical" versus "contemporary" viewpoints. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(1):85-8.
134. Brink-Elfegoun T, Kaijser L, Gustafsson T, Ekblom B. Maximal oxygen uptake is not limited by a central nervous system governor. *J Appl Physiol* (1985). 2007;102(2):781-6.
135. Noakes TD, Marino FE. Point: maximal oxygen uptake is limited by a central nervous system governor. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106(1):338-9; discussion 41.
136. Calbet JA. Comments of point:counterpoint: maximal oxygen uptake is/is not limited by a central nervous system governor. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106(1):346.
137. Noakes TD. 1996 J.B. Wolfe Memorial Lecture. Challenging beliefs: ex Africa semper aliquid novi. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(5):571-90.
138. Schillings ML, Hoefsloot W, Stegeman DF, Zwarts MJ. Relative contributions of central and peripheral factors to fatigue during a maximal sustained effort. *Eur J Appl Physiol.* 2003;90(5-6):562-8.
139. Noakes TD. The central governor model of exercise regulation applied to the marathon. *Sports Med.* 2007;37(4-5):374-7.
140. Van Camp SP, Bloor CM, Mueller FO, Cantu RC, Olson HG. Nontraumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 1995;27(5):641-7.
141. Shephard RJ. Is it time to retire the 'central governor'? *Sports Med.* 2009;39(9):709-21.
142. Durakovic Z, Misigoj-Durakovic M, Vuori I, Skavic J, Belicza M. Sudden cardiac death due to physical exercise in male competitive athletes. A report of six cases. *J Sports Med Phys Fitness.* 2005;45(4):532-6.
143. Fry RW, Morton AR, Keast D. Overtraining in athletes. An update. *Sports Med.* 1991;12(1):32-65.
144. Angeli A, Minetto M, Dovio A, Paccotti P. The overtraining syndrome in athletes: a stress-related disorder. *J Endocrinol Invest.* 2004;27(6):603-12.
145. Steinacker JM, Lormes W, Reissnecker S, Liu Y. New aspects of the hormone and cytokine response to training. *Eur J Appl Physiol.* 2004;91(4):382-91.
146. Mastorakos G, Pavlatou M. Exercise as a stress model and the interplay between the hypothalamus-pituitary-adrenal and the hypothalamus-pituitary-thyroid axes. *Horm Metab Res.* 2005;37(9):577-84.
147. Steinacker JM, Brkic M, Simsch C, Nething K, Kresz A, Prokopchuk O, et al. Thyroid hormones, cytokines, physical training and metabolic control. *Horm Metab Res.* 2005;37(9):538-44.
148. MacKinnon LT. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune

system: overtraining effects on immunity and performance in athletes. *Immunol Cell Biol.* 2000;78(5):502-9.

149. Duhig TJ, McKeag D. Thyroid disorders in athletes. *Curr Sports Med Rep.* 2009;8(1):16-9.

150. Hynynen E, Uusitalo A, Kontinen N, Rusko H. Cardiac autonomic responses to standing up and cognitive task in overtrained athletes. *Int J Sports Med.* 2008;29(7):552-8.

151. Kasikcioglu E, Oflaz H, Oncul A, Kayserilioglu A, Umman S, Nisanci Y. The triest in overreaching syndrome: cardiac fatigue, muscular weakness, and vascular dysfunction. *Int J Cardiol.* 2008;127(3):417-9.

152. Smith LL. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(2):317-31.

153. Smith LL. Tissue trauma: the underlying cause of overtraining syndrome? *J Strength Cond Res.* 2004;18(1):185-93.

154. Tiidus PM. Radical species in inflammation and overtraining. *Can J Physiol Pharmacol.* 1998;76(5):533-8.

155. Jurimae J, Maestu J, Jurimae T, Mangus B, von Duvillard SP. Peripheral signals of energy homeostasis as possible markers of training stress in athletes: a review. *Metabolism.* 2011;60(3):335-50.

156. Burth P, Younes-Ibrahim M, Santos MC, Castro-Faria Neto HC, de Castro Faria MV. Role of nonesterified unsaturated fatty acids in the pathophysiological processes of leptospiral infection. *J Infect Dis.* 2005;191(1):51-7.

157. Rizvi AA. Cytokine biomarkers, endothelial inflammation, and atherosclerosis in the metabolic syndrome: emerging concepts. *The American journal of the medical sciences.* 2009;338(4):310-8.

158. Margeli A, Skenderi K, Tsironi M, Hantzi E, Matalas AL, Vrettou C, et al. Dramatic elevations of interleukin-6 and acute-phase reactants in athletes participating in the ultradistance foot race spartathlon: severe systemic inflammation and lipid and lipoprotein changes in protracted exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):3914-8.

159. Jurimae J, Maestu J, Jurimae T. Leptin as a marker of training stress in highly trained male rowers? *Eur J Appl Physiol.* 2003;90(5-6):533-8.

160. Williams KW, Scott MM, Elmquist JK. From observation to experimentation: leptin action in the mediobasal hypothalamus. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(3):985S-90S.

161. Sudi K, Jurimae J, Payerl D, Pihl E, Moller R, Tafeit E, et al. Relationship between subcutaneous fatness and leptin in male athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(8):1324-9.

162. Nindl BC, Kraemer WJ, Arciero PJ, Samatallee N, Leone CD, Mayo MF, et al. Leptin concentrations experience a delayed reduction after resistance exercise in men. *Med Sci*

Sports Exerc. 2002;34(4):608-13.

163. Zietz B, Schnabl S, Nerlich M, Schoelmerich J, Schaeffler A. Nutritional composition in different training stages in young female athletes (swimming) and association with leptin, IGF-1 and estradiol. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;117(6):283-8.

164. Vecchione C, Aretini A, Maffei A, Marino G, Selvetella G, Poulet R, et al. Cooperation between insulin and leptin in the modulation of vascular tone. *Hypertension*. 2003;42(2):166-70.

165. Leung YM, Kwan CY. Dual vascular effects of leptin via endothelium: hypothesis and perspective. *Chin J Physiol*. 2008;51(1):1-6.

166. Jurimae J, Purge P, Jurimae T. Adiponectin and stress hormone responses to maximal sculling after volume-extended training season in elite rowers. *Metabolism*. 2006;55(1):13-9.

167. Lam KS, Xu A. Adiponectin: protection of the endothelium. *Current diabetes reports*. 2005;5(4):254-9.

168. Jones TE, Basilio JL, Brophy PM, McCammon MR, Hickner RC. Long-term exercise training in overweight adolescents improves plasma peptide YY and resistin. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(6):1189-95.

169. Perseghin G, Burska A, Lattuada G, Alberti G, Costantino F, Ragogna F, et al. Increased serum resistin in elite endurance athletes with high insulin sensitivity. *Diabetologia*. 2006;49(8):1893-900.

170. Karbowska A, Boratynska M, Klinger M. [Resistin: a pathogenic factor or a biomarker of metabolic disorders and inflammation?]. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej*. 2009;63:485-91.

171. Kougiass P, Chai H, Lin PH, Yao Q, Lumsden AB, Chen C. Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: implication of vascular disease. *The Journal of surgical research*. 2005;126(1):121-9.
