

**CORTISOL E EXERCÍCIO: EFEITOS, SECREÇÃO E METABOLISMO****Juliano Ribeiro Bueno<sup>1</sup>**  
**Cibele Marli Cação Paiva Gouvêa<sup>1</sup>****RESUMO**

A prática freqüente de exercício físico traz inúmeros benefícios. O exercício modula uma série de reações orgânicas, contudo os efeitos do exercício sobre os níveis e metabolismo do cortisol ainda não estão totalmente esclarecidos. Objetivo: Realizar uma revisão bibliográfica sobre os efeitos do cortisol no exercício sua secreção e metabolismo. Revisão de literatura: Tem sido demonstrado na literatura científica que o cortisol age como um antagonista fisiológico da insulina, por promover a quebra das moléculas de carboidratos, lipídeos e proteínas, desta maneira mobilizando as reservas energéticas. Isto aumenta a glicemia e a produção de glicogênio pelo fígado. Uma vez que o cortisol estimula a proteólise, seu aumento pode determinar a atrofia muscular e diminuição da força, com conseqüente efeito negativo no rendimento esportivo. A ação muscular do cortisol é ambígua: contribui para o catabolismo e perda muscular, mas, simultaneamente, na ausência deste hormônio a contratilidade dos músculos esquelético e cardíaco é reduzida. Este efeito pode dever-se à indução da síntese de mediadores ou receptores como a acetilcolina e os receptores  $\beta$ -adrenérgicos, respectivamente, que é exercido de forma constitucional, permanentemente, por concentrações basais de corticóides. O catabolismo e perda musculares verificam-se na presença de níveis elevados de corticosteróides. O exercício induz aumento da secreção de cortisol, por estímulo do eixo HPA. Conclusão: Embora, o aumento de cortisol possa produzir efeitos colaterais, o treinamento físico induz o desenvolvimento de diversos mecanismos para proteger os tecidos de tais efeitos deletérios. Com isto o organismo torna-se menos responsivo ao estresse.

**Palavras-chave:** Exercício, Cortisol, Estresse

1-Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG.

**ABSTRACT**

Cortisol and exercise: effects, secretion and metabolism

Physical exercise brings several benefits to its practitioner. Exercise modulates several organic reactions; however the effects of the physical exercise on the level and metabolism of cortisol are not completely clear. Objective: To review the literature on the effects of cortisol secretion in exercise and metabolism. Literature review: It has been shown in scientific literature that cortisol acts as a physiological antagonist of insulin, and promotes carbohydrates, lipids and proteins cleavage thus mobilizing energetic storages. It increases glicemia and the liver glycogen production. Since cortisol stimulates proteolysis, the cortisol increasing could lead to muscular atrophy and strength decreases, with negative consequences to the sportive performance. The skeletal muscle action of cortisol is ambiguous: it contributes to carbohydrate and muscle loss, but simultaneously, without cortisol the skeletal and cardiac muscle contraction is reduced. This effect could be due to the induction of mediators or receptor synthesis, such as acetylcholine and  $\beta$ -adrenergic receptor, constitutionally and permanently by the basal corticoid concentration. The catabolism and muscle loss only occur when corticosteroids levels are high. Physical exercise induces cortisol secretion increasing by the HPA axes modulation. Conclusion: Although the increased level of cortisol can produces side effects, physical training induces the development of diverse mechanisms to protect cells and tissues from the cortisol deleterious effects. So that the organism become less responsive to stress.

**Key words:** Exercise, Cortisol, StressEndereço para correspondência:  
juliano\_rb379@yahoo.com.br

## INTRODUÇÃO

O exercício físico tem um papel fundamental na melhoria de vida do ser humano. Assim sendo sua prática vem conquistando cada vez mais, grande número de adeptos. Mas é importante ressaltar que para a prática eficiente do exercício físico sejam respeitados alguns princípios como volume, intensidade e duração, variáveis que determinam a qualidade e os benefícios do exercício físico.

Sabe-se que o exercício físico quebra a homeostase alterando o sistema fisiológico causando adaptações metabólicas, hormonais e neuromusculares. Segundo Wilmore e Costil (2001) o exercício físico pode ser intensificado mediante o aumento da duração ou da frequência dos períodos de treinamento, de acordo com os objetivos e a especificidade de cada pessoa ou atleta. No entanto, muitas vezes a relação inadequada de volume e intensidade pode levar a uma situação de estresse excessivo, que não é desejável.

Segundo Mcardle, Katch e Katch (2008) o sistema endócrino consiste em um órgão hospedeiro (glândula), minúsculas quantidades de mensageiros químicos (hormônios) e um órgão-alvo ou receptor. Será observada no trabalho a adaptação e alteração de um mensageiro químico do sistema endócrino que tem uma função importante durante o exercício físico intenso e de longa duração, o cortisol.

Os hormônios são substâncias químicas sintetizadas por glândulas específicas, secretadas no sangue e distribuídas por todo corpo. O hormônio cortisol é o principal glicocorticóide do córtex da supra-renal que afeta profundamente o metabolismo da glicose, das proteínas e dos ácidos graxos livres (Mcardle, Katch e Katch, 2008). Segundo Wilmore e Costil (2001) as concentrações de cortisol aumentam durante o exercício, assim sendo aumenta o metabolismo protéico, com a liberação de aminoácidos para serem utilizados pelo fígado no processo da gliconeogênese. Assim sendo, o cortisol tem atividade predominantemente catabólica, induzindo proteólise e lipólise, com aumento da gliconeogênese hepática e elevação da glicemia (França e Colaboradores, 2006). Entretanto, níveis elevados de cortisol, bem como sua diminuição podem causar efeitos deletérios

para o organismo. Assim, neste trabalho será estudada a alteração do cortisol mediada pelo exercício físico e verificada esta aparente controvérsia entre os efeitos benéficos e maléficos do aumento de cortisol, induzidos pelo exercício.

## CORTISOL: SÍNTESE E ATIVIDADE

Segundo Mcardle, Katch e Katch (2008), o cortisol ou hidrocortisona, é o principal glicocorticóide produzido pelo córtex da supra-renal (10-20 mg diários), que está envolvido na resposta ao estresse, aumento da pressão arterial e da glicose do sangue, além de suprimir o sistema imune. Após a síntese, o cortisol passa para a corrente sanguínea onde a maior parte (mais de 60%) encontra-se ligada a proteínas, incluindo a transcortina ou globulina ligante de cortisol (CBG) e a albumina. O restante encontra-se livre no plasma, que é a forma ativa. A concentração sanguínea de cortisol não permanece constante durante todo o dia e sua vida média é de 80-100 min, por isso a manutenção da concentração sérica depende da síntese constante.

O cortisol é sintetizado a partir da progesterona, o precursor de todos os hormônios esteróides. A conversão envolve a hidroxilação dos C-11, C-17 e C-21. A síntese ocorre na zona fasciculata do córtex da adrenal. O cortisol é a principal secreção do córtex da adrenal, embora ela também produza aldosterona na zona glomerulosa e hormônios sexuais na zona reticulosa. O nome cortisol, deriva de córtex. Na síntese do cortisol a glândula adrenal é estimulada pelo lobo anterior da hipófise através do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). A produção do ACTH é modulada pelo hipotálamo, através da secreção por parte do hormônio liberador de corticotrofina (CRH). O ACTH tem a função de regular o crescimento e a secreção do córtex da adrenal, do qual a principal secreção é o cortisol, além de outros glicocorticóides e aminas biogênicas (Canali e Kruehl, 2001; Leandro e Colaboradores, 2002) (Fig. 1 e 2).

## Alteração hormonal, neural, estímulo hormonal

Os efeitos biológicos do cortisol são pleiotrópicos. Sua atuação no organismo é antagonista à insulina, por conseguinte sendo

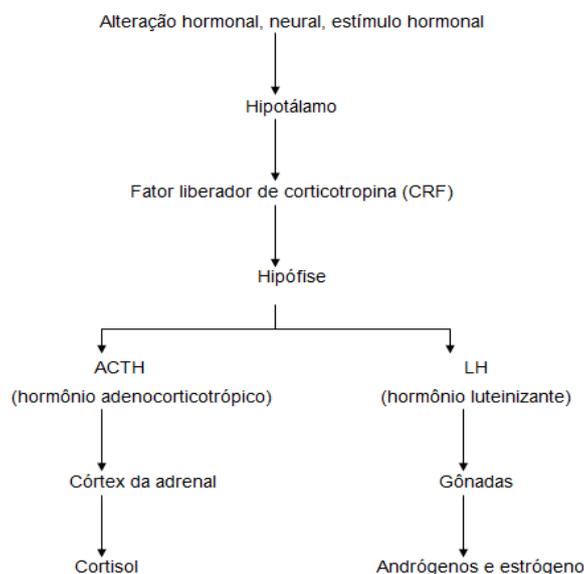


Figura 1 - Controle hipotálamo-hipófise-adrenal sobre a secreção de hormônios adrenais e gonadais. Fonte: Marques; Pereira; Aquino Neto, (2003).

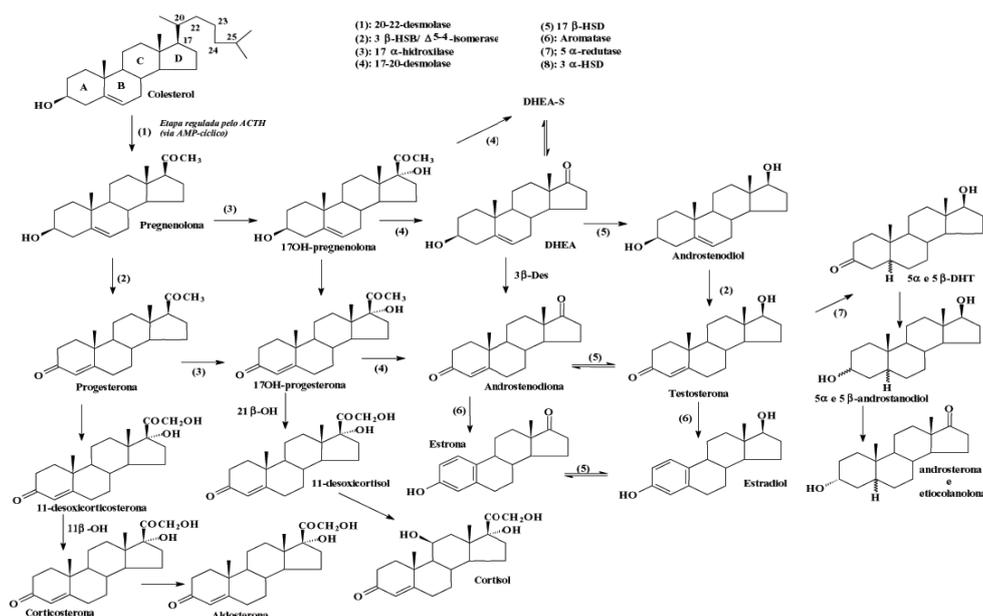


Figura 2 - Biossíntese e metabolismo de esteróides endógenos. Fonte: Marques; Pereira; Aquino Neto, (2003).

análogo ao glucagon.

O cortisol é essencial à vida. Por muito que se faça terapêuticamente, substituindo as suas funções, a sobrevivência humana após adrenalectomia é breve. O cortisol tem um claro domínio, em relação à corticosterona, na sua ação glicocorticóide, intervindo de forma marcada em quase todos os aspectos do metabolismo, com um efeito global catabólico, ou anti-anabólico. Alguns dos efeitos do

cortisol, como a inibição da secreção de ACTH, são rápidos, manifestando-se em poucos minutos; mas a maioria dos seus efeitos precisa de horas ou dias. A quantidade de cortisol presente no sangue sofre variação nas várias fases do dia (ritmo circadiano), com os níveis mais altos pela manhã e os níveis mais baixos à noite, várias horas após o início do sono. Informações sobre o ciclo

luz/escuridão são transmitidas da retina para os núcleos supraquiasmáticos no hipotálamo. Mudanças no padrão de secreção de cortisol são associadas a níveis anormais de ACTH, depressão, estresse psicológico e em situações de estresse fisiológico, como hipoglicemia, febre, trauma, cirurgias, medo, dor, exercícios físicos e temperaturas extremas. O padrão de secreção varia de indivíduo para indivíduo, mas tende a se manter constante para o mesmo indivíduo.

O cortisol, como qualquer esteróide, atravessa as membranas celulares e atua num receptor glicocorticóide, presente no citoplasma e núcleo. Este receptor recebe a designação de receptor de glicocorticóides do tipo II, pertence à superfamília dos receptores de esteróides, retinóides e hormônios tireoideanos. Surge em praticamente todos os tecidos, mas a sua concentração varia com o tipo celular e com o grau de diferenciação da célula. O cortisol combina-se com o receptor de forma não-covalente, alterando a sua estrutura. O complexo gerado liga-se ao elemento regulador dos glicocorticóides induzindo ou reprimindo a transcrição gênica. É natural que outros mecanismos intracelulares sejam afetados pelo cortisol. Apesar de não alterar os níveis de AMPc parece haver uma sinergia com este sistema e muitas das suas ações são mimetizadas por elevação dos níveis de AMPc. O cortisol pode alterar os níveis de GMPc e os fosfolípidos da membrana. Os glicocorticóides provocam uma infra-regulação do próprio receptor e a resposta genética é variável de célula para célula (Okutsu e Colaboradores, 2008).

Em relação aos seus efeitos sobre o metabolismo, a ação mais importante é facilitar a conversão das proteínas em glicogênio. O cortisol acentua a degradação e inibe a síntese protéica, mobiliza sobretudo proteínas musculares, disponibilizando aminoácidos para a gliconeogênese. Com exceção dos aminoácidos que participam na gliconeogênese, como a alanina, a ação do cortisol aumenta os níveis plasmáticos de aminoácidos (Canali e Kruehl, 2001; França e Colaboradores, 2006).

Várias enzimas da gliconeogênese são induzidas, sendo também ativados mecanismos de excreção de derivados nitrogenados liberados dos aminoácidos. Este tipo de resposta, numa intensidade normal, tem benefícios fisiológicos, mas os excessos

prolongados de glicocorticóides acabam por diminuir as reservas protéicas corporais, particularmente no músculo, osso e conjuntivo. O efeito é independente do nível de ingestão alimentar, porque os processos de síntese estão inibidos (Canali e Kruehl, 2001; França e Colaboradores, 2006).

Os glicocorticóides são essenciais para a sobrevivência do ser humano em períodos de jejum e fome, sem os quais não seria mobilizada a reserva lipídica e protéica. Contudo, nestes períodos, a sua secreção sofre aumentos discretos. Um papel semelhante é desempenhado na proteção contra as hipoglicemias associadas à insulina. Se as ações do glucagon e adrenalina são responsáveis primários pela recuperação dos níveis de glicemia, o cortisol cria grandes reservas de aminoácidos, e, na fase final de recuperação da hipoglicemia, é responsável pela diminuição do consumo de glicose e aumento da sua produção. Adicionalmente, o cortisol também estimula a liberação de glucagon e, quando em concentração considerável, eleva os níveis plasmáticos de glicose, antagonizando as ações da insulina, por oposição de vias intracelulares (Canali e Kruehl, 2001; França e Colaboradores, 2006).

Apesar de ter uma ação lipolítica fraca isoladamente, o cortisol é essencial para que a adrenalina, o hormônio do crescimento e peptídeos lipolíticos provoquem uma estimulação máxima da lipólise. Esta ação é complementar à exercida no metabolismo protéico, na resposta ao jejum. Contudo, a ação no metabolismo lipídico é bem mais complexa, porque também aumenta o apetite e a ingestão calórica, é estimulada a lipogênese e a diferenciação de adipócitos em zonas corporais particulares (adiposidade central, com distribuição de lipídeo pelo abdômen, tronco e face (aspecto "Cushingóide" nos hipercortisolismos). Assim, o cortisol é hiperglicemiante e aumenta a resistência à ação da insulina (é diabetogênico), mas os efeitos hiperglicemiantes, lipolíticos e cetogênicos só são manifestos quando a sua secreção está aumentada, por situações de estresse marcado e prolongado. Nestas situações, tem também marcadas ações catabólicas com diminuição da massa muscular (Duclos; Guinot e Le Bouc, 2007).

O cortisol inibe a formação de novas estruturas ósseas, por redução da síntese de

colagênio tipo I (componente fundamental da matriz óssea), redução da velocidade de diferenciação de células-osteoprogenitoras em osteoblastos ativos, diminuição da absorção de  $\text{Ca}^{2+}$  pelo trato gastrointestinal (por antagonismo à vitamina D3) e, finalmente, por aumento da velocidade de reabsorção óssea.

No tecido conjuntivo, a inibição da síntese colagênica produz diminuição da espessura cutânea e das paredes vasculares, podendo provocar pequenas hemorragias cutâneas. No sistema vascular é essencial à reatividade arteriolar às catecolaminas e reduz a produção de prostaglandinas, de ação vasodilatadora. No global, ajuda a manter a pressão arterial, porque diminui a permeabilidade vascular endotelial, evitando perdas de volume circulante.

No rim, o cortisol aumenta a taxa de filtração glomerular, por diminuição da resistência pré-glomerular e aumento do fluxo sanguíneo, diminui a secreção de hormônio antidiurético e a sua ação nos túbulos renais. O cortisol é necessário para a formação de amônia a partir do glutamato nas situações de acidose e aumenta a excreção de fosfatos, por diminuição da sua reabsorção nos túbulos proximais.

No sistema nervoso central (SNC) há múltiplos receptores, quer do tipo I quer do tipo II. O cortisol altera os padrões do sono; em geral, os glicocorticóides atenuam a aquidade dos sentidos, olfativo, gustativo, auditivo e visual. Contudo, melhoram a capacidade integrativa e geradora de respostas apropriadas. Em excesso, o cortisol pode provocar insônias e elevar ou deprimir, marcadamente, o humor; baixa também o limiar para a ocorrência de convulsões. No feto, o cortisol favorece a maturação do SNC, retina, pele, trato gastrointestinal e pulmões. O cortisol auxilia a diferenciação da mucosa intestinal do fenótipo fetal para o fenótipo adulto, o que permite à criança usar dissacarídeos presentes no leite materno. No pulmão passa-se algo semelhante, a velocidade de desenvolvimento alveolar e do epitélio respiratório é acentuada pelo cortisol; e, mais importante, nas últimas semanas de gestação os glicocorticóides aumentam a síntese de surfactante (sendo usados para induzir a maturidade pulmonar em recém-nascidos prematuros) (Petruzzello, Jones e Tate, 1997).

A ação nas respostas imunitária e inflamatória é complexa; as reações de vasodilatação endotelial e aprisionamento de leucócitos circulantes (por ação de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos) são inibidas por indução da lipocortina, uma fosfoproteína que inibe a atividade da fosfolipase A2. Além deste efeito, os glicocorticóides também são responsáveis pela estabilização da membrana lisossômica, reduzindo a liberação local de enzimas proteolíticas e hialuronidase. O cortisol reduz a mobilização de leucócitos circulantes por inibição da produção e ligação de moléculas de adesão aos receptores; diminui a atividade fagocitária e bactericida dos neutrófilos, embora aumente a fração destas células em circulação, por estimulação da sua liberação a partir da medula óssea (Bauer e Colaboradores, 2000; Mackinnon, 2000; Leandro e Colaboradores, 2002).

O cortisol diminui o número de linfócitos circulantes, particularmente os T auxiliares, envolvidos na resposta a substâncias estranhas e diminui, igualmente, a sua função. Toda a imunidade mediada por células está deprimida. O mecanismo de depressão desta resposta é complexo, mas inclui a redução na produção de mediadores intercelulares que ativam o sistema imune e o bloqueio da progressão no ciclo celular das células envolvidas. Há uma variação diária na capacidade de reação imune, que é a recíproca da secreção de cortisol, visto que o cortisol deprime a resposta imune. Por outro lado, vários produtos imunitários, entre os quais a interleucina-1, estimulam a secreção do ACTH, constituindo um complexo sistema de "feedback" negativo (Bauer e Colaboradores, 2000; Leandro e Colaboradores, 2002; Okutsu e Colaboradores, 2008).

A ação anti-inflamatória também inclui a supressão da resposta febril, por diminuição da produção de IL-1 (pirogênio endógeno). Se a atividade metabólica e anti-inflamatória do cortisol são essenciais para a sobrevivência do doente traumatizado ou infectado, também é verdadeiro que altas doses e administração prolongada aumentam a predisposição à infecção, facilitam a sua disseminação e dificultam a cicatrização (Leandro e Colaboradores, 2002).

O cortisol também inibe a secreção do CRH, resultando em *feedback* negativo da

secreção do ACTH. Com a liberação normal, o cortisol tem diversas ações que buscam restaurar a homeostase e o equilíbrio interno do organismo, após o estresse. Age como um antagonista fisiológico da insulina, por promover a quebra das moléculas de carboidratos, lipídeos e proteínas, desta maneira mobilizando as reservas energéticas. Isto aumenta a glicemia e a produção de glicogênio pelo fígado. Também aumenta a pressão arterial. Adicionalmente, as células inflamatórias e do sistema imune têm suas ações atenuadas, levando a diminuição da atividade do sistema imune como um todo. A osteogênese, formação óssea, também é diminuída pelo cortisol. Essas funções endógenas são a base das conseqüências fisiológicas do estresse crônico. A secreção crônica de cortisol causa perda muscular e hiperglicemia, além de suprimir as respostas inflamatórias e imunes. As mesmas conseqüências advêm do uso de drogas glicocorticóides por longo prazo. Além disto, a exposição de longo prazo ao cortisol resulta em danos das células do hipocampo. Este dano leva à diminuição da capacidade de aprendizagem. Entretanto, a exposição de curto prazo ao cortisol ajuda no processo de criar memórias (Wilmore e Costil, 2001; Vega e Colaboradores, 2006).

Como substância de uso oral ou injetável, o cortisol também é conhecido como hidrocortisona. Seus usos são como imunossuppressores, tratamento para reações alérgicas severas, como anafilaxia e angioedema, em substituição à prednisolona em pacientes que necessitam corticoterapia, mas não podem usar medicações orais e em preparo pré-operatório em pacientes submetidos a corticoterapia de longo prazo, para evitar crises addisonianas. Pode ser usado de forma tópica por seu efeito antiinflamatório em problemas alérgicos (como eczema) e em certas outras condições inflamatórias. Comparada à prednisolona, a hidrocortisona tem cerca de 1/4 da sua potência. A dexametasona é 40 vezes mais potente que a hidrocortisona.

Os glicocorticóides e, mais especificamente, o cortisol são hormônios catabólicos no músculo esquelético e seus efeitos incluem: a conversão de aminoácidos em carboidratos, aumento das enzimas proteolíticas, inibição da síntese de proteínas e aumento da degradação de proteínas (Simões

e Colaboradores, 2004). Uma vez que o cortisol estimula a proteólise, seu aumento pode determinar a atrofia muscular e diminuição da força, com conseqüente efeito negativo no rendimento esportivo. A ação muscular é ambígua, contribui para o catabolismo e perda muscular, mas, simultaneamente, na ausência deste hormônio a contratilidade dos músculos esquelético e cardíaco é reduzida. Este efeito pode dever-se à indução da síntese de mediadores ou receptores como a acetilcolina e os receptores  $\beta$ -adrenérgicos, respectivamente, que é exercido de forma constitucional, permanentemente, por concentrações basais de corticóides. O catabolismo e perda musculares verificam-se na presença de níveis elevados de corticosteróides (Coltinho, Brinco e Diniz, 2007).

## CORTISOL E EXERCÍCIO

Durante processos patológicos ou lesões, ou outras formas de estresse, como o psicológico, a comunicação entre o sistema nervoso central e o sistema imune é crucial. Desse modo, é fundamental ressaltar o papel do hipotálamo, que representa um relevante centro de coordenação das funções neuroendócrinas, controlando as concentrações sanguíneas de hormônios do estresse, o cortisol, além de outros hormônios (Wittert e Colaboradores, 1996; Duclos, Guinot e Le Bouc, 2007).

O exercício é conhecido poderoso estimulante do sistema endócrino. A resposta hormonal ao exercício é dependente de vários fatores, incluindo intensidade, duração, modo e nível de treinamento (Karkoulias e Colaboradores, 2008)

A ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) representa uma resposta fisiológica energética, metabólica e vascular às necessidades do exercício. O produto final deste eixo é o cortisol cujo aumento ou diminuição prolongado causa problemas de saúde. Contudo, a relação entre exercício e cortisol, não está totalmente esclarecida, além de parecer controversa (Duclos, Guinot e Le Bouc, 2007).

Dados da literatura indicaram que o exercício prolongado leva ao hipercortisolismo (Lurger e Colaboradores 1987). Karkoulias e Colaboradores (2008) demonstraram que a maratona causa elevação do cortisol

plasmático, 1 h após a corrida e o retorno ao nível basal ocorre após 1 semana. O grau de elevação do cortisol é dependente da duração da corrida.

Há evidências substanciais indicando que a atividade física traz efeitos benéficos para a saúde física e mental e protege contra as conseqüências do estresse crônico e de doenças relacionadas ao estresse (Rimmele e Colaboradores, 2007). Vários estudos têm demonstrado que a atividade física regular contribui para reduzir a resposta aos agentes estressantes (Petruzzello e Colaboradores, 1997). Ocorre aumento da reatividade fisiológica do eixo HPA aos agentes estressores, mas ao mesmo tempo o exercício diminui a resposta do eixo a outros agentes estressantes levando a uma resposta adaptativa (Lurger e Colaboradores, 1987).

O cortisol estimula a lipólise no tecido adiposo, aumento da degradação e redução da síntese protéica nas fibras musculares. Em geral, a importância do cortisol para determinar força e resistência muscular, reside em seus efeitos catabólicos (Bottaro e Colaboradores, 2008). Sua secreção não é constante durante o dia e segue um ritmo circadiano, com secreção máxima ao despertar, diminuição progressiva durante o dia e secreção mínima durante o sono. Por outro lado os efeitos deletérios do hipercortisolismo, tais como diminuição da atividade dos linfócitos auxiliares e da capacidade de conter a invasão de patógenos, aumento do catabolismo muscular, desmineralização óssea, efeitos antirreprodutivos, sugerem uma aparente controvérsia entre os efeitos benéficos e maléficos do exercício (Bottaro e Colaboradores; 2007; Duclos, Guinot e Le Bouc, 2007; Okutsu e Colaboradores, 2008).

O excesso de treinamento físico, bem como o estresse psicológico pode promover uma alteração do balanço hormonal, sendo que este fato tem sido associado ao "overtraining". Ao mesmo tempo, verifica-se que a elevada liberação de citocinas pró-inflamatórias desencadeada pelo processo de inflamação sistêmica, decorrente do excesso de treinamento, age no sistema nervoso central. Os receptores para as citocinas IL-1 e IL-6 no cérebro são abundantes na região hipotalâmica, e a interação dessas citocinas com receptores específicos em núcleos paraventriculares hipotalâmicos resulta na

liberação do hormônio liberador de corticotropina (CRH) e, conseqüentemente, do ACTH e do cortisol. Aliada à ação das citocinas no hipotálamo, a IL-6 pode controlar a liberação de hormônios esteróides pela ação direta sobre as células adrenais e regulares a síntese de mineralocorticóides, glicocorticóides e andrógenos, sendo esse controle dependente da concentração e do tempo de exposição a IL-6. Sendo assim, a inflamação sistêmica e a elevação da concentração sanguínea de citocinas podem ser responsáveis pelo aumento da concentração sérica de cortisol observada em indivíduos com "overtraining". Além disso, o aumento da concentração das citocinas IL-1 e IL-6 podem promover a ativação de diversos núcleos hipotalâmicos, os quais podem responder por muitas das alterações comportamentais relacionadas a doenças, tais como redução do apetite, depressão, comumente observados entre atletas com "overtraining". Estas alterações se manifestam como redução crônica do desempenho (Rogerio, Mendes e Tirapegui, 2005; França e Colaboradores, 2006).

Durante um período de treinamento podem ocorrer adaptações fisiológicas em resposta à sobrecarga aplicada, resultando em melhora no desempenho esportivo. No entanto, muitas vezes uma relação inadequada entre o volume (p.ex., distância de corrida) e a intensidade do treinamento (p. ex., velocidade de corrida) pode resultar em condições indesejáveis como "overtraining". Este está associado a uma recuperação incompleta entre as sessões de treinamento. Como sintomas do "overtraining" destacam-se a fadiga crônica, perda do apetite, diminuição do desempenho, aumento da frequência cardíaca de repouso, infecções freqüentes, distúrbios do sono, alterações de humor e o desinteresse geral do atleta pelo treino (Fry, Kraemer e Ramsey, 1998; Mackinnom, 2000).

Duclos e Colaboradores (1998) observaram que a repetição do estresse fisiológico imposto pelo treinamento físico em corredores de longa distância influenciava na produção do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). Na realidade, ocorria um aumento da concentração plasmática deste hormônio, contudo não foi observada alteração na concentração plasmática do principal hormônio da sua glândula alvo, ou seja, o cortisol. Isto poderia ser explicado através da diminuição da

sensibilidade da glândula adrenal a estimulação do ACTH e/ou a uma diminuição da sensibilidade do eixo hipotálamo-hipófise ao *feedback* negativo imposto pelo cortisol.

Posteriormente Duclos e Colaboradores (2001), estimularam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal através de administração farmacológica e a glândula adrenal com ACTH, concluindo que a concentração normal de cortisol em resposta ao aumento do ACTH induzido pelo estresse físico é, supostamente, resultado da diminuição da sensibilidade da hipófise para o *feedback* negativo do cortisol e não da glândula adrenal ao ACTH.

Dressendofer e Colaboradores (1991) demonstraram que corredores de longa distância, não apresentaram aumento na concentração basal de cortisol. Maestu, Jurimae e Jurimae (2003) trabalhando com atletas remadores em período de treinamento, observaram que a concentração de cortisol permaneceu relativamente constante. Entretanto, outros autores (Wheeler e Colaboradores, 1991; Wittert e Colaboradores, 1996) mostraram diminuição da concentração basal de cortisol em corredores, após período de treinamento de *endurance*. Fernandez-Garcia e Colaboradores (2002) também observaram diminuição da concentração basal de cortisol em ciclistas durante período de competição intensa. Bonifazi e Colaboradores (1995) mostraram que a diminuição da concentração de cortisol está associada com melhora na performance de nadadores em treinos. Em outro trabalho (Bonifazi, Sardella e Lupo, 2000), mostraram diminuição na concentração de cortisol de repouso de nadadores ao final do período com alto volume de treino.

Simões e Colaboradores (2004) estudaram a resposta da razão testosterona/cortisol durante o treinamento de corredores velocistas e fundistas e observaram que não houve diferença significativa para os valores médios da razão testosterona/cortisol (T/C) para ambos os grupos após o período de treinamento. No entanto, quando se observa o comportamento individual da razão T/C, nota-se uma resposta adaptativa adequada para alguns indivíduos e inadequadas para outros, sendo que a maior incidência de queda da razão T/C foi observada entre os corredores fundistas. Os autores concluíram que a utilização da razão

T/C para o controle das cargas de treinamento deve ser feita individualmente, e que aparentemente esta variável sofre uma maior influência do volume do treinamento do que da intensidade do mesmo.

Duclos, Guinot e Le Bouc (2007) demonstraram que na verdade em pessoas treinadas por exercícios de longa duração, o organismo desenvolve um mecanismo adaptativo para proteger o músculo e outros tecidos sensíveis aos glicocorticóides, para evitar os efeitos deletérios do aumento de cortisol. A resposta aos glicocorticóides é regulada não só pela concentração desses metabólitos, mas também pela disponibilidade de cortisol e sensibilidade aos glicocorticóides nos tecidos alvo. Assim, quando pessoas treinadas são comparadas a sedentárias, observa-se que o nível basal de cortisol sérico é o mesmo, entretanto, nas primeiras os tecidos apresentam diminuição da sensibilidade ao cortisol, tal como ocorre nos monócitos. Isto também é importante para diminuir o dano e a reação inflamatória muscular durante o exercício, mas, pode aumentar a sensibilidade à infecção.

É importante considerar que o cortisol quando é secretado liga-se às proteínas plasmáticas, especialmente à globulina ligante de cortisol (CBG) e que seus efeitos são mediados por sua forma livre. Assim os níveis de cortisol podem ser modulados pela CBG e ainda pelo metabolismo do pré-receptor de cortisol. Foi descrito que a enzima 11- $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase (11 $\beta$ -HSD), com suas isoformas, catalisa a interconversão da forma ativa, cortisol, na forma inativa, cortisona, o que modula a ação do cortisol em tecidos periféricos. Assim, parece que os efeitos do cortisol são determinados pela atividade enzimática e depende pouco do aumento de cortisol circulante (Seckl; Walker, 2001). A melhor forma para avaliar a atividade enzimática tem sido a determinação da relação cortisol/cortisona livre na urina, por cromatografia líquida de alto desempenho (Lin e Colaboradores, 1997).

Gouarné e Colaboradores (2005), compararam os níveis de cortisol/cortisona livres em triatletas e sedentários, por 10 meses. Esses autores verificaram uma correlação positiva entre o aumento de cortisona e a intensidade do exercício e que em condições de repouso, as pessoas treinadas apresentam maior conversão de

cortisol em cortisona do que os sedentários. Esses autores verificaram também, que no “*overtraining*” há disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com diminuição da conversão do cortisol em cortisona, apesar de não haver correlação direta com a variação de secreção de cortisol. A baixa inativação do cortisol, por sua conversão a cortisona sugere inativação da enzima 11 $\beta$ -HSD2 no “*overtraining*”.

Os glicocorticóides são banidos pelo código mundial anti-doping. Apesar dos dados limitados sobre a melhoria do desempenho atlético pelo uso de glicocorticóides, seus efeitos adversos são bem documentados. O cortisol e seus derivados sintéticos exercem efeito antiinflamatório. Entretanto, os glicocorticóides possuem efeitos pleiotrópicos causando efeitos adversos que limitam seu uso clínico. Dentre os vários efeitos colaterais do tratamento com glicocorticóides orais tem-se ganho de peso, retenção de líquido, infecção, osteoporose e a inibição da atividade da adrenal, sendo este último o que mais oferece risco a saúde. (Duclos, Guinot e Le Bouc, 2007).

Luger e Colaboradores (1987) verificaram em atletas em “*overtraining*” com hipercortisolismo médio uma diminuição na resposta do cortisol e do ACTH ao hormônio liberador da corticotropina, mas um aumento normal em resposta ao exercício físico, sugerindo que o estresse imposto pela atividade física sobrepõe o controle do “feedback” negativo exercido pelo aumento da concentração de cortisol.

## CONCLUSÃO

O exercício induz aumento da secreção de cortisol, por estímulo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Embora, o aumento de cortisol possa produzir efeitos colaterais, o treinamento físico induz o desenvolvimento de diversos mecanismos para proteger os tecidos de tais efeitos deletérios. A modulação dos níveis séricos de cortisol livre (forma ativa) pela ligação à globulina ligante de cortisol e ativação da enzima conversora de cortisol em cortisona (forma inativa) parecem ser os principais mecanismos estimulados pelo exercício físico. Com isto o organismo torna-se menos responsivo ao estresse o que traz efeitos benéficos para a saúde física e mental, protegendo-o contra as conseqüências do

estresse crônico e de doenças relacionadas ao estresse.

## REFERÊNCIAS

- 1- Bauer, M.E.; Vedhara, K.; Perks, P.; Wilcock, G.K.; Lightman, S.L.; Shanks, N. Chronic stress in caregivers of dementia patients is associated with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. *J. Neuroimmunol.* Vol. 103. 2000. p. 84-92.
- 2- Bonifazi, M.; Bela, E.; Carli, G.; Lodi, L.; Martelli, G.; Zhu, B.; Lupo, C. Influence of training on the response of androgen plasma concentrations to exercise in swimmers. *Eur. J. Appl. Physiol.* Vol. 70. 1995. p. 109-114.
- 3- Bonifazi, M.; Sardella, F.; Lupo, C. Preparatory versus main competitions: differences in performances, lactate responses and pre-competition plasma cortisol concentrations in elite male swimmers. *Eur. J. Appl. Physiol.* Vol. 82. 2000. p. 368-373.
- 4- Bottaro, M.; Martins, B.; Gentil, P.; Wagner, D. Effects of rest duration between sets of resistance training on acute hormonal responses in trained women. *J. Sci. Med. Sport.* 2008. doi:10.1016/j.jsams.2007.10.013.
- 5- Canali, E.S.; Kruehl, L.F.M. Respostas hormonais ao exercício. *Rev. Paul. Educ. Fís.,* Vol. 15. 2001. p. 141-153.
- 6- Coltinho, H.; Brinco, R.A.; Diniz, S.H. Respostas hormonais da testosterona e cortisol depois de determinado protocolo de hipertrofia muscular. *Rev. Bras. Prescr. Fisiol. Exerc.* Vol. 1. 2007. p. 72-77.
- 7- Dressendofer, R.H.; Wade, C.E. Effects of a 15-d race on plasma steroid levels and leg muscle fitness runners. *Med. Sci. Sports Exerc.* Vol. 23. 1991. p. 954-958.
- 8- Duclos, M.; Corcuff, J.B.; Arzac, L.; Moreau-Gaudry, F.; Rashedi, M.; Roger, P.; Tabarin, A.; Manier, G. Corticotroph axis sensitivity after exercise in endurance-trained athletes. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, Vol. 48. 1998. p. 493-501.
- 9- Duclos, M.; Corcuff, J.B.; Pehourcq, F.; Tabarin, A. Decreased pituitary sensitivity to

- glucocorticoids in endurance-trained men. *Eur. J. Endocrinol.*, Vol. 144. 2001. p. 363-368.
- 10- Duclos, M.; Guinot, M.; Le Bouc, Y. Cortisol and GH: odd and controversial ideas. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, Vol. 32. 2007. p. 895-903.
- 11- Fernandez-Garcia, B.; Lucía, A.; Hoyos, J.; Chicharro, J.L.; Rodriguez-Alonso, M.; Bandrés, F.; Terrados, N.: The responses of sexual and stress hormones of male pro-cyclists during continuous intense competition. *Int. J. Sports Med.*, Vol. 23. 2002. p. 555-560.
- 12- França, S.C.; Neto, T.L.B.; Agresta, M.C.; Lotufo, R.F.M.; Kater, C.E. Resposta divergente da testosterona e do cortisol séricos em atletas masculinos após uma corrida de maratona. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, Vol. 50. 2006. p. 1082-1087.
- 13- Fry, A.C.; Kraemer, W.J.; Ramsey, L.T. Pituitary-adrenal gonadal responses to high-intensity resistance exercise "overtraining". *Eur. J. Appl. Physiol.*, Vol. 85. 1998. p. 2352-2359.
- 14- Gouarné, C.; Groussard, C.; Gratas-Delamarche, A.; Delamarche, P.; Duclos, M. Overnight urinary cortisol and cortisone add new insights into adaptation to training. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol. 37. 2005. p. 1157-1167.
- 15- Hoffman, J.R.; Falk, B.; Radom-Isaac, S.; Weinstein, Y.; Magazanik, A.; Yarom, Y. The effect of environmental temperature on testosterone and cortisol responses to high intensity, intermittent exercise in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.*, Vol. 75. 1997. p. 83-87.
- 16- Karkoulias, K.; Habeos, I.; Charokopos, N.; Tsiamita, M.; Mazarakis, A.; Pouli, A.; Spiropoulos, K. Hormonal responses to marathon running in non-elite athletes. *Eur. J. Int. Med.*, 2008
- 17- Leandro, C.; Nascimento, E.; Manhães-De-Castro, R.; Duarte, J. A.; De-Castro, C.M.M.B. Exercício físico e sistema imunológico: mecanismos e integrações. *Rev. Port. Ciênc. Desp.*, Vol. 2. 2002. p. 80-90.
- 18- Lin, C.L.; Wu, T.J.; Machacek, D.A.; Jiang, N.S.; Kao, P.C. Urinary free cortisol and cortisone determined by high performance liquid chromatography in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Vol. 82. 1997. p. 151-155.
- 19- Luger, A.; Deuster, P.A.; Kyle, S.B.; Gallucci, W.T.; Montgomery, L.C.; Gold, P.W.; Loriaux, D.L.; Chrousos, G.P. Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. *Physiologic adaptations to physical training. N. Engl. J. Med.*, Vol. 316. 1987. p. 1309-1315.
- 20- McArdle, W.; Katch, F.I.; Katch, V.L. Fundamentos de fisiologia do exercício. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 692 p.
- 21- Mackinnon, L.T. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: "overtraining" effects on immunity and performance in athletes. *Immunol. Cell Biol.*, Vol. 78. 2000. p. 502-509.
- 22- Maestu, J.; Jurimae, J.; Jurimae, T. Hormonal reactions during heavy training stress and following tapering in highly trained male rowers. *Horm. Metab. Res.* Vol. 35. 2003. p. 109-113.
- 23- Marques, M.A.S.; Pereira, H.M.G.; Aquino Neto, F.R. Controle de dopagem de anabolizantes: o perfil esteroidal e suas regulações. *Rev. Bras. Med. Esp.*, Vol. 9. 2003. p. 15-24.
- 24- Okutsu, M.; Suzuki, K.; Ishijima, T.; Peake, J.; Higuchi, M. The effects of acute exercise-induced cortisol on CCR2 expression on human monocytes. *Brain Behav. Immun.* 2008, doi:10.1016/j.bbi.2008.03.006.
- 25- Petruzzello, S.J.; Jones, A.C.; Tate, A.K. Affective responses to acute exercise: a test of opponent-process theory. *J. Sports Med. Phys. Fitness*, Vol. 37. 1997. p. 205-212.
- 26- Rimmele, U.; Zellwege, B.C.; Marti, B.; Seiler, R.; Mohiyeddini, C.; Ehlert, U.; Heinrichs, M. Trained men show lower cortisol, heart rate and psychological responses to psychosocial stress compared with untrained

men. Psychoneuroendocrinology. Vol. 32. 2007. p. 627-635.

27- Rogero, M.M.; Mendes, R.R.; Tirapegui, J. Aspectos neuroendócrinos e nutricionais em atletas com "overtraining". Arq. Bras. Endocrinol. Metab. Vol. 49. 2005. p. 359-368.

28- Seckl, J.R.; Walker, B.R. Minireview: 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1- A tissue-specific amplifier of glucocorticoid action. Endocrinology, Vol. 142. 2001. p. 1371-1376.

29- Simões, H.G.; Marcon, F.; Oliveira, F.; Campbell, C.S.G.; Baldissera, V. Costa Rosa, L.F.B.P. Resposta da razão testosterona/cortisol durante o treinamento de corredores velocistas e fundistas. Rev. Bras. Educ. Fís. Esp., Vol. 18. 2004. p. 31-46.

30- Vega, S.R.; Strüder, H.K.; Wahrmann, B.V.; Schmidt, A.; Bloch, W.; Hollmann, W. Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. Brain Res., Num. 1121. 2006. p. 59-65.

31- Wheeler, G. D.; Singh, M.; Pierce, W.D.; Epling, W.F.; Cumming, D.C. Endurance training decreases serum testosterone levels in men without change in luteinizing hormone pulsatile release. J Clin. Endocrinol. Metab., Vol. 72. 1991. p. 422-425.

32- Wilmore, J.H.; Costill, D.L. 2 ed. Fisiologia do esporte e do exercício. São Paulo: Manole, 2001. 726 p.

33- Wittert, G.A.; Livesey, J.H.; Espiner, E.A.; Donald, R.A. Adaptation of the hypothalamopituitary adrenal axis to chronic exercise stress in humans. Med. Sci. Sports Exerc. Vol. 28. 1996. p. 1015-1019.

Recebido para publicação em 12/08/2011

Aceito em 10/09/2011