

---

**RELAÇÕES ENTRE EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBICO, ESPÉCIES REATIVAS, ADAPTAÇÕES ORGÂNICAS, DESEMPENHO FÍSICO E SÍNDROME DO OVERTRAINING: UMA REVISÃO NARRATIVA**Fernando Oliveira Catanho da Silva<sup>1</sup>**RESUMO**

Uma parte do O<sub>2</sub> captado pelo ME durante o exercício físico aeróbico acaba se convertendo em Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) que, junto das Espécies Reativas de Nitrogênio (ERNs) e, eventualmente das Espécies Reativas de Enxofre (EREs), também formadas pelo metabolismo energético, são moléculas instáveis e potentes sinalizadoras de várias adaptações biológicas celulares, como a biogênese mitocondrial, a angiogênese, além da ativação/expressão das enzimas oxidativas e do sistema de defesa antioxidante. Essas e outras adaptações positivas refletem em melhora do desempenho aeróbico/endurance, especialmente através do aumento de parâmetros determinantes para tal como o consumo máximo de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub> máx), os limiares metabólicos e a capacidade tamponante. Por outro lado, se a produção de EROs, ERNs e EREs na sistemática de treinos aeróbicos for demasiadamente alta, crônica, sistêmica e descontrolada, o quadro de estresse oxidativo/nitrosativo/sulfurativo pode se instalar, especialmente no ME, desencadeando mal-adaptação, traduzida em inflamação crônica, catabolismo acentuado, além de sinalização pró-apoptótica, pró-necrótica e pró-necroptótica. Esse quadro anti-adaptativo nefasto pode deflagrar na Síndrome do Overtraining (OVTs), caracterizada por perda significativa e permanente do desempenho, além de efeitos deletérios fisiológicos, imunológicos e psicológicos. Logo, o objetivo do presente manuscrito de revisão é problematizar o efeito dual, pró e anti-adaptativo, gerado pelo estresse oxidativo, nitrosativo e, eventualmente, sulfurativo, no exercício/treinamento físico aeróbico, destacando a importância visceral do controle das cargas externas e internas de treinamento para garantir, prioritariamente, os efeitos benéficos associados ao estresse do exercício físico regular e sistematizado.

**Palavras-chave:** Exercício aeróbico. Estresse oxidativo. Adaptação. Desempenho. Síndrome do Overtraining.

**ABSTRACT**

Relationships between aerobic physical exercise, reactive species, organic adaptations, physical performance and overtraining syndrome: a narrative review

However, part of the O<sub>2</sub> captured by SM during aerobic exercise ends up becoming Reactive Oxygen Species (ROS) which, together with Reactive Nitrogen Species (RNS) and, eventually, Reactive Sulfur Species (RSS), also formed due to energy metabolism, they are unstable and potent molecules that signal various cellular biological adaptations, such as mitochondrial biogenesis, angiogenesis, in addition to the activation/expression of oxidative enzymes and the antioxidant defense system. These and other positive adaptations reflect an improvement in aerobic/endurance performance, especially through the increase of determining parameters for such as the maximum consumption of O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>max), metabolic thresholds and buffering capacity. On the other hand, if the production of ROS, RNS and RSS in aerobic training schedule is too high, chronic, systemic and uncontrolled, the oxidative/nitrosative/sulfurative stress situation can be installed, especially in SM, triggering maladaptation, translated into chronic inflammation, marked catabolism, in addition to pro-apoptotic, pro-necrotic and pro-necroptotic signaling. This deleterious anti-adaptive condition can trigger in Overtraining Syndrome (OVTs), characterized by significant and permanent loss of performance, in addition to deleterious physiological, immunological and psychological effects. Therefore, the purpose of this review manuscript is to problematize the dual, pro and anti-adaptive effect, generated by oxidative, nitrosative and, eventually, sulfurative stress, in aerobic physical exercise/training, highlighting the huge importance of controlling external and internal training loads to guarantee, as a priority, the beneficial effects associated with the stress of regular and systematic physical exercise.

**Key words:** Aerobic exercise. Oxidative stress. Adaptive. Performance. Overtraining Syndrome.

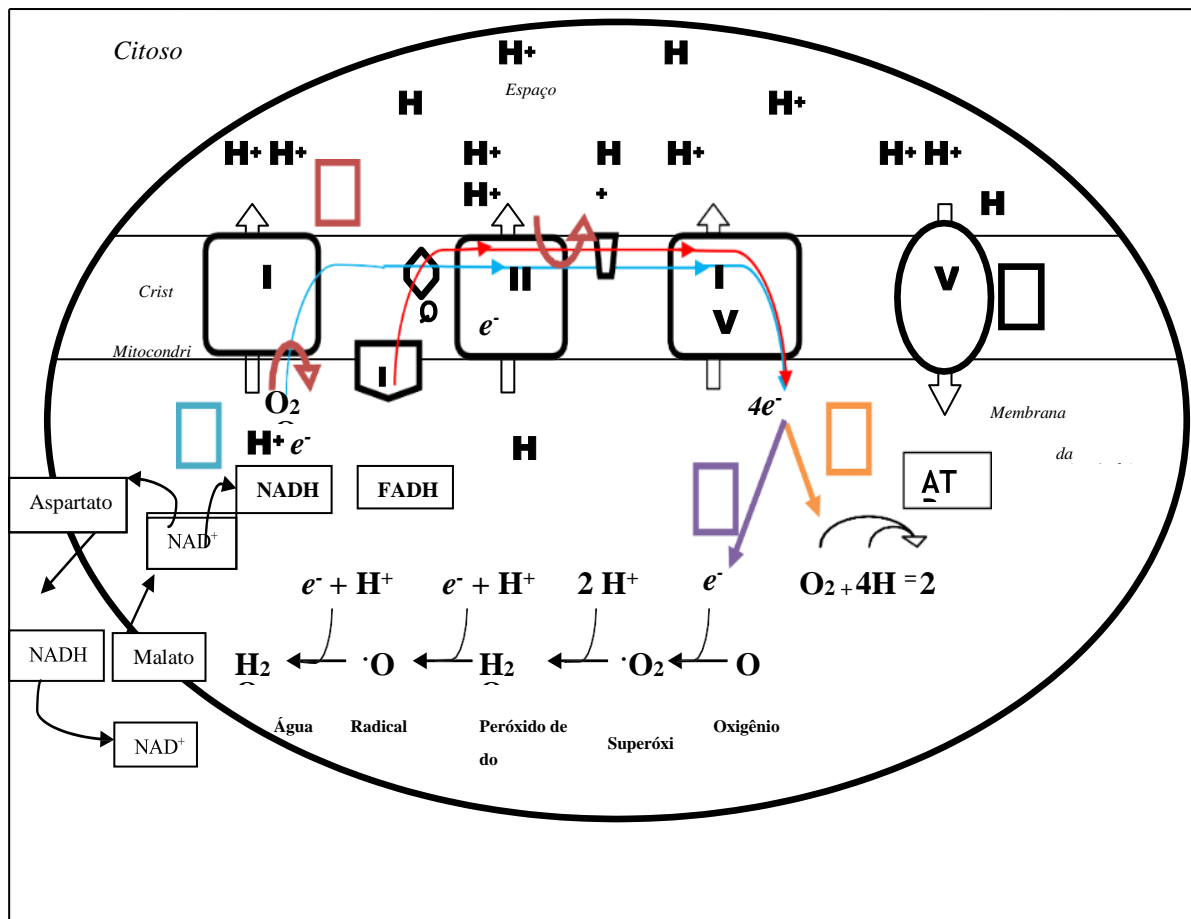
**INTRODUÇÃO**

O exercício físico é reconhecido, há alguns anos, como um estímulo potencializador da produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), de Nitrogênio (ERNs) e de Enxofre (EREs), também chamadas de Radicais Livres de Oxigênio (RLOs), de Nitrogênio (RLNs) e de Enxofre (RLEs), especialmente pelo Músculo-Esquelético (ME) durante o processo contrátil (Davies e colaboradores, 1982; Jenkins, 1988).

Estas espécies reativas são moléculas ou íons instáveis, que apresentam um ou mais elétrons desemparelhados na sua última camada de valência (Gandra, Macedo, Alves, 2006), podendo assumir funções intracelulares duais, ora potencializando processos oxidativos danosos ora auxiliando mecanismos de sinalização pró-adaptativos (Jenkins, 1993; Winyard e colaboradores, 2011).

As principais fontes geradoras de EROs, ERNs e EREs pelo ME são as mitocôndrias, como reportado na figura 01 abaixo, além de algumas enzimas intracelulares como: 5-Lipooxigenase (5-LOX), Ciclooxygenases (COX), Fosfolipase A2, Óxido Nítrico Sintase (NOS), Glutationa Peroxidase (GPX), NADPH oxidase e Xantina Oxidase (Telesi, Machado, 2008; Brannan, 2010; Petry e colaboradores, 2010; Silva, Macedo, 2011; Nemes e colaboradores, 2018; Lau, Pluth, 2019).

Estas enzimas estão situadas de forma dispersa no ME, em destaque no retículo endoplasmático, nos lisossomos, nos peroxissomos, na membrana plasmática e no próprio citoplasma (Leeuwenburgh, Heinecke, 2001; Kurutas, 2016).



**Figura 1** - Representação esquemática simplificada da produção de EROs pelas mitocôndrias. Destaque para a importância fisiológica da redução de tetravalente de elétrons do O<sub>2</sub> (95-98% do total de O<sub>2</sub> consumido), enquanto a redução monovalente de elétrons do mesmo gás (2-5% do total de O<sub>2</sub> consumido) acaba por formar as EROs, especialmente pelos elétrons que “vazam” dos complexos

protéicos I, II, III e IV: radical ânion superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ), peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e radical hidroxila ( $OH^{\bullet}$ ) (Gandra, Macedo, Alves, 2006). Note que o aumento da disponibilidade de ADP estimula a atividade do complexo V (ATP sintase), favorecendo com que os íons  $H^+$  anteriormente bombeados pelos complexos I, III e IV, possam retornar à matriz mitocondrial, diminuindo o gradiente eletroquímico inter-membranas mitocondriais ( $\Delta\Psi$ ). Esta diminuição do  $\Delta\Psi$  estimula consequentemente as bombas de prótons dos complexos I, III e IV a acelerarem o bombeamento de íons  $H^+$  para o espaço intermembranas. Destaque para a especificidade de oxidação da coenzima NADH no complexo I e da coenzima  $FADH_2$  no complexo II, sendo que a movimentação do par redox NADH/NAD<sup>+</sup> entre citoplasma e mitocôndria é garantido pelo sistema de lançadeira malato-aspartato (Marzzoco, Torres, 2015).

Ainda no interior do ME, a produção de EROs, ERNs e EREs podem se dar através das respostas biológicas desencadeadas pelas citocinas pró-inflamatórias, em especial o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ) e a Interleucina-1 Beta (IL-1 $\beta$ ), além da regulação do metabolismo de Cálcio ( $Ca^{+2}$ ) e do Nitrogênio (N), pela ação dos peroxissomos, pela instalação de quadros de isquemia-reperfusão, nas reações envolvendo os resíduos de grupamentos Sulfidril (SH) e grupos Heme ( $Fe^{+2}$ ) intracelulares, além da instalação do processo inflamatório pós-microtraumas causados pelo próprio exercício físico (Silveira, 2004; Antunes-Neto, Silva, Macedo, 2005; Tidball, 2005; Bogdándi e colaboradores, 2019).

Importante ainda destacar que a produção de EROs, ERNs e EREs durante o exercício físico não se apresenta como uma revelia do ME, sendo que outras células e tecidos também contribuem nesta produção (Ferreira, Ferreira, Duarte, 2007; Cruzat e colaboradores, 2007).

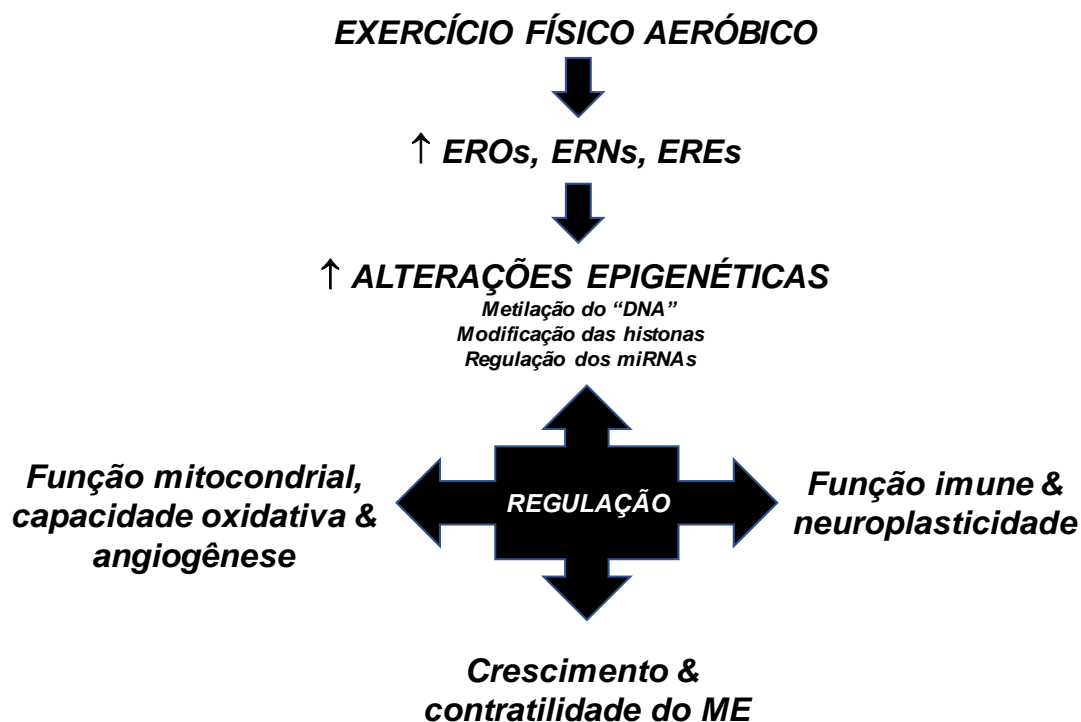
Nesse ínterim, podemos destacar os leucócitos, as hemáceas, as células endoteliais, os hepatócitos, os enterócitos, os fibroblastos, os adipócitos, os néfrons e os neurônios (Schneider, Oliveira, 2004; Winyard e colaboradores, 2011; Camiletti-Moirón e colaboradores, 2013; Barcelos e colaboradores, 2017; Tahara, Aoyama, Shibata, 2017).

Esse cross-talk inter-tecidual derivado do estresse, durante e após o exercício físico, é dirigido também pelos exossomos, vesículas extracelulares liberadas na circulação contendo peptídeos, ácidos nucleicos e metabólitos que viabilizam as adaptações sistêmicas desencadeadas pelo exercício/treinamento físico (Safdar, Tarnopolsky, 2018).

Essa produção de EROs, ERNs e EREs durante o exercício físico, em especial no ME, apresenta funções fisiológicas altamente relevantes e benéficas à adaptação do mesmo tecido, a saber: maior sensibilidade à ação hormonal, melhora na captação de glicose, aumento na capacidade oxidativa, aumento na capacidade de produção de força muscular, aumento na expressão gênica e na atividade das enzimas antioxidantes (e.g. Catalase [CAT], Superóxido Dismutase [SOD], Sistema da Glutathione Peroxidase/Redutase [GPX/GR]) (Ji, 2008), estímulo à biogênese mitocondrial e à angiogênese (Reid, 2001; Gandra, Macedo, Alves, 2006; Nemes e colaboradores, 2018; Theofilidis e colaboradores, 2018), coordenando o panorama de alterações epigenéticas intracelulares (Dimauro, Paronetto, Caporossi, 2020) e, por fim, viabilizando a melhora do desempenho físico-esportivo (Powers, Radak, Ji, 2016; Theofilidis e colaboradores, 2018).

Além disso, a própria literatura destaca que estas adaptações do ME, treinado de forma regular e sistematizada, pode interferir positivamente em diversas outros tecidos e respectivas adaptações positivas, tais quais a maior renovação da matriz óssea, a inibição de processos mutagênicos sistêmicos, o melhor controle do padrão de fome/saciedade, a potencialização da capacidade orgânica em oxidar ácidos graxos, o aumento da termogênese corporal, a melhora da função imune inata e adaptativa, a melhora dos perfis glicídico e lipídico, além da melhora dos processos de aprendizagem e memória (Rueggsegger, Booth, 2018).

Uma compilação da relação entre exercício físico aeróbico, produção de espécies reativas e regulação da expressão gênica/alterações epigenéticas está apresentada no esquema da figura 1.



**Figura 1** - Representação simplificada da relação entre exercício físico aeróbico, produção de espécies reativas e regulação da expressão gênica/alterações epigenéticas pró-adaptativas (Dimauro, Paronetto, Caporossi, 2020). \*DNA = deoxyribonucleic acid; miRNAs = micro ribonucleic acid.

Porém, se a produção local e sistêmica de EROs, ERNs e EREs aumentar significativa e descontroladamente, essas espécies podem desencadear quadros, tanto locais quanto sistêmicos, chamado Estresse Oxidativo (EO), Estresse Nitrosativo (EN) e Estresse Sulfurativo (ES) (Sies, Cadenas, 1985), que se definem por um desequilíbrio em prol do status pró em detrimento do potencial antioxidante intracelular, tanto enzimático quanto não-enzimático (Gandra, Macedo, Alves, 2006; Barreiros, David, 2006; Powers, Radak, Ji, 2016; Silva e colaboradores, 2020).

Logo, dada a importância do controle dos processos oxidativos, nitrosativos e

sulfurativos, destacam-se na tabela 01 abaixo algumas das principais EROs, ERNs e EREs, assim como alguns dos principais mecanismos orgânicos antioxidantes agentes no citosol, nas organelas e nas mitocôndrias, atuando de forma hidro e lipossolúvel.

No quadro 1: Representação esquemática sumarizada dos principais sistemas enzimáticos e não-enzimáticos antioxidantes, assim como as principais espécies reativas orgânicas. \*EROs = espécies reativas de oxigênio; ERNs = espécies reativas de nitrogênio; EREs = espécies reativas de enxofre.

SISTEMA ENZIMÁTICO	SISTEMA NÃO-ENZIMÁTICO	EROs	ERNs	EREs
Cu/Zn-Superóxido Dismutase (Cu/Zn-SOD)	Glutaciona reduzida	Ânion superóxido (O <sub>2</sub> <sup>-</sup> )	Óxido nítrico (NO <sup>*</sup> )	Sulfato de hidrogênio (H <sub>2</sub> S)
Mn-Superóxido Dismutase (Mn-SOD)	Vitamina E	Peróxido (HO <sub>2</sub> <sup>*</sup> )	Peroxinitrito (ONOO <sup>-</sup> )	Radical sulfidríla (HS <sup>*</sup> )
Catalase (CAT)	Vitamina C	Peróxido de hidrogênio (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )		Radical tiil (RS <sup>*</sup> )
Glutaciona Peroxidase/Glutaciona Redutase (GPX/GR)	Polifenóis/Flavonóides	Hidroxila (OH <sup>*</sup> )		
Paraoxonases (PONs)	Carotenóides	Alquila (RO <sup>*</sup> )		
NADPH-quinona óxido-redutase	Ácido lipóico	Peroxila (ROO <sup>*</sup> )		
Tioredoxinas (TRXs)	Melatonina	Hidroperóxido orgânico (ROOH)		
Enzimas de reparo	Ceruloplasmina	Oxigênio singlete (O <sub>2</sub> )		
	Ácido úrico	Carbonila (RO <sub>2</sub> )		
	Transferrina			
	Metalotioneínas			
	Albumina			
	Selênio			
	Zinco			
	Cisteína			
	Coenzima Q-10/Ubiquinona			
	Bilirrubina			

Esse quadro somado de EO, EN e ES poderia desencadear, especialmente no ME, em respostas fisiológicas altamente contra-producentes e malélicas, tais quais: indução à fadiga precoce, danos oxidativos às proteínas com respectiva perda de suas funções, danos oxidativos ao DNA e indução à mutações, aceleração dos processos apoptóticos, supressão da geração de força muscular, potencialização da proteólise, danos estruturais às membranas e seus respectivos constituintes, aceleração da cito-senescência, além da exacerbação do estado pró-inflamatório intracelular (Sies, Cadenas, 1985; Gandra, Macedo, Alves, 2006; Barreiros, David, 2006; Silva, Macedo, 2011; Gomes e colaboradores, 2017; Theofilidis e colaboradores, 2018; Tryfidou e colaboradores, 2020).

Nesse interim, de maneira crônica/longitudinal, estes fatores anti-adaptativos e detratores do desempenho físico poderiam predispor o organismo aos quadros de Overreaching Não-Funcional (NFOR) ou ainda à Síndrome do Overtraining (OVTS) (Finaud, Lac, Filaire, 2006; Purvis e colaboradores, 2010; Meeusen e colaboradores, 2013; Theofilidis e colaboradores, 2018).

Existem várias correntes na literatura que discutem os eventuais mecanismos

biológicos responsáveis pela instalação da OVTS, sendo que as hipóteses do EO/RN/ES e da inflamação, todas instaladas de forma descontrolada, crônica e sistêmica, têm encontrado significativo respaldo (Magherini e colaboradores, 2019; Cheng, Jude, Lanner, 2020; Silva e colaboradores, 2020).

Logo, o presente manuscrito intenciona revisar parte da discussão literária que relaciona o exercício físico aeróbico (endurance) com a condição de EO, EN e ES, ora valorizando os efeitos positivos enquanto potencialização das diversas adaptações orgânicas e a melhora do desempenho, ora valorizando os efeitos malélicos, decorrentes da exacerbada produção destas espécies reativas, podendo desencadear condições nefastas como a OVTS.

Essa trama de discussão está pautada no conceito de hormese, que busca dicotomizar os potenciais efeitos benéficos e/ou tóxicos das espécies reativas nos organismos vivos (Radak e colaboradores, 2008).

Além, visamos fortalecer o conceito discutido desde a década de 50 por Hans Selye, sugerindo que a todo organismo estressado, devem ser dadas condições e tempo para que ele se recupere/adapte, de forma a poder se estressar/adaptar continuamente (Kellmann e colaboradores, 2018).



## MATERIAIS E MÉTODOS

Utilizamos nesta revisão narrativa os trabalhos publicados nas bases de dados PubMed, SciELO e Web of Science. Selecionamos os artigos publicados entre o ano de 2000 até 2020.

Os descritores de busca utilizados foram: endurance exercise, aerobic exercise, oxidative stress, reactive oxygen species, reactive nitrogen species, reactive sulfur species, adaptive response, performance e overtraining syndrome.

Os artigos selecionados para a discussão foram aqueles que reuniram os elementos originais e revisionais do escopo deste trabalho, atendendo às palavras-chave apresentadas neste manuscrito.

Optamos por uma revisão narrativa, buscando contextualizar todos os resultados encontrados, sem preocupação com a descrição *ipsis-litteris* dos mesmos em cada trabalho referenciado.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Exercício físico aeróbico, estresse oxidativo/ nitrosativo/ sulfurativo, adaptações orgânicas e desempenho físico

Em atividade contrátil desencadeada pelo exercício físico, o ME pode aumentar o consumo de O<sub>2</sub> em até 100 vezes em relação ao valor basal, gerando proporcionalmente um aumento, em especial, na produção de EROs (Gandra, Macedo, Alves, 2006), ERNs (Cheng e colaboradores, 2016) e eventualmente EREs.

Esse aumento transiente na produção das espécies radiculares, gerando um estado também transiente de estresse oxidativo/ nitrosativo/ sulfurativo, está relacionado à ativação das diversas adaptações intracelulares que, por sua vez, viabilizam a melhora do desempenho físico, tanto nos exercícios aeróbicos (Camera, Smiles, Hawley, 2016) quanto nos resistidos (Cheng e colaboradores, 2016).

Destacando os exercícios aeróbicos, o efeito agudo promovido pelo estímulo e que pode gerar adaptações crônicas positivas no ME se dá especialmente pela ativação das

cascatas de enzimas quinases envolvidas com o metabolismo energético, as chamadas metabólicas quinases (Camera, Smiles, Hawley, 2016).

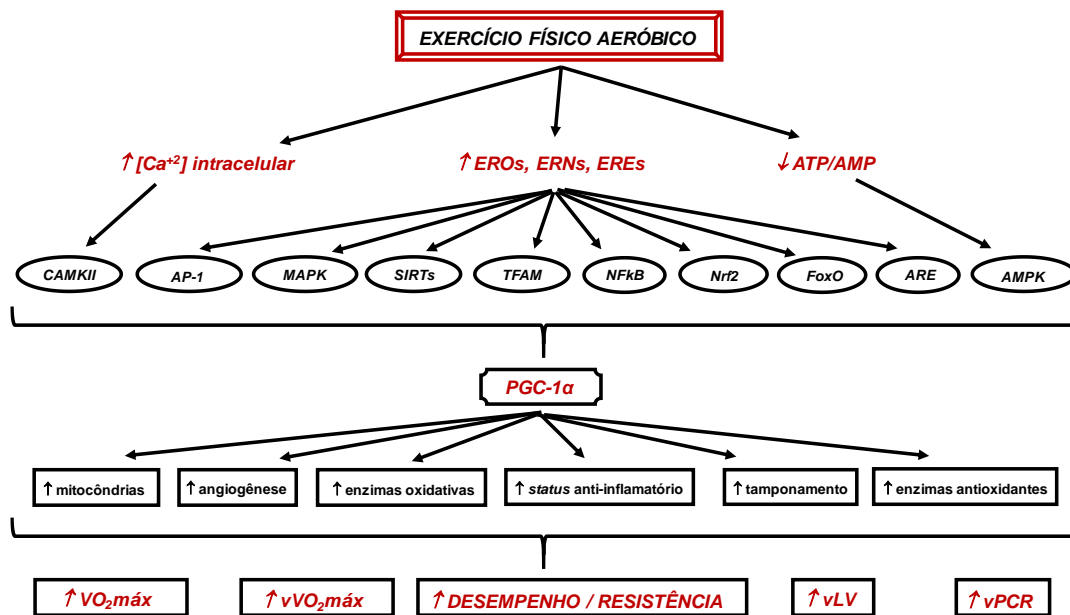
Nesse sentido, destacados mecanismos intracelulares geradores de EROs, ERNs e EREs e, conseqüentemente, deflagradores das adaptações aos exercícios aeróbicos, são eventos citoplasmáticos relacionados ao metabolismo de Ca<sup>2+</sup>, o turnover contínuo de Adenosina Trifosfato (ATP) e seus derivados e o potencial/balanço redox intracelular (Camera, Smiles, Hawley, 2016; Merry, Ristow, 2016).

O metabolismo de Ca<sup>2+</sup> intracelular promove a ativação de enzimas como a quinase cálcio-dependente (CAMKII), enquanto a elevada taxa de degradação de ATP favorece a formação de Adenosina Monofosfato (AMP), que por sua vez promove a ativação da quinase dependente de AMP (AMPK) (Camera, Smiles, Hawley, 2016).

Já o potencial/balanço redox participa promovendo a ativação de enzimas sensíveis à condição de estresse oxidativo/nitrosativo/sulfurativo intracelulares, como a quinase mitógeno-ativada (MAPK), as sirtuínas (SIRT6), o fator transcricional mitocondrial (TFAM), o fator nuclear kappa-β (NF-κB), o fator nuclear derivado-eritróide 2-fator relacionado 2 (Nrf2), o elemento responsivo antioxidante (ARE) e a proteína ativadora-1 (AP-1) (Kurutas, 2016).

Estas enzimas, junto de outras quinases e fosfatases, acabam convergindo na ativação de uma enzima citoplasmática central, o coativador-1 alfa do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PGC-1α), que irá deflagrar a ativação e expressão de diversos genes nucleares e mitocondriais, viabilizando o constuto de um fenótipo intracelular altamente oxidativo, potencializando ainda a ativação do sistema de defesa antioxidante, o status anti-inflamatório e o desempenho, aqui representado pela capacidade física resistência/endurance (Camera, Smiles, Hawley, 2016; Merry, Ristow, 2016; Kurutas, 2016).

Uma visão sumária das vias de sinalização supra-citadas está apresentadas na figura 2 a seguir.



**Figura 2** - Representação simplificada dos efeitos adaptativos moleculares intracelulares do ME desencadeados pelo exercício aeróbico. Destaque para os diversos fatores de transcrição ativado pelo metabolismo de cálcio ( $\text{Ca}^{+2}$ ), pelo balanço redox e pela razão ATP/AMP. \* $\text{VO}_2\text{máx}$  = consumo máximo de  $\text{O}_2$ ;  $v\text{VO}_2\text{máx}$  = velocidade do  $\text{VO}_2\text{máx}$ ;  $v\text{LV}$  = velocidade do limiar ventilatório;  $v\text{PCR}$  = velocidade do ponto de compensação respiratório; CAMKII = Calcium-dependent kinase II; AMPK = AMP-dependent kinase; MAPK = Mitogen-activated kinase; SIRT6 = Sirtuins; TFAM = Transcriptional factor of mitochondria; NF- $\kappa$ B = Nuclear factor kappa- $\beta$ ; Nrf2 = Nuclear factor erythroid-2 related factor-2; FoxO = forkhead box class O proteins; ARE = Antioxidant responsive element; AP-1 = Activation protein-1.

Dentro desse fenótipo oxidativo supracitado, destacam-se a hipertrofia/hiperplasia das mitocôndrias (também discutida como biogênese mitocondrial e/ou ainda como fusão e fissão mitocondriais), a angiogênese (também discutida como neo-formação capilar) e a potencialização tanto da expressão gênica quanto da atividade das enzimas oxidativas e antioxidantes, além do aumento do poder tamponante (Merry, Ristow, 2016; Nemes e colaboradores, 2018; Theofilidis e colaboradores, 2018).

Para que estas adaptações crônicas possam ocorrer no ME, além da fundamental sinalização das EROs, ERNs e EREs, pode-se destacar a função dos lisossomos, dos peroxissomos e do retículo endoplasmático, organelas que gerenciam parte destas sinalizações pró-adaptativas (Camera, Smiles, Hawley, 2016; Nemes e colaboradores, 2018; Theofilidis e colaboradores, 2018).

Importante destacar ainda que a literatura tem investigado tanto os modelos de

exercício aeróbico mais intensos (Wadley e colaboradores, 2015; Ramos-Filho e colaboradores, 2015; Morales-Alamo, Calbert, 2016; Thirupathi, Pinho, 2018; Henríquez-Olguín e colaboradores, 2019) quanto os mais volumosos (Lundby e colaboradores, 2017; Di Meo, Iossa, Venditti, 2017; Trewin e colaboradores, 2018), de forma a pontuar que ambos são potentes deflagradores da produção intracelular de EROs, ERNs e EREs pelo ME e, portanto, podem ser concebidos como gatilhos fisiológicos capazes de promover o fenótipo oxidativo supracitado (MacInnis, Gibala, 2017).

Uma eventual diferença entre os modelos de exercício aeróbico mais intensos daqueles mais volumosos pode se dar através da ativação diferenciada das respectivas cascatas enzimáticas das metabólicas (Laursen, 2010; Egan, Zierath, 2013), que, mesmo assim, desencadearão em análogas adaptações orgânicas positivas e na melhora do desempenho aeróbico (Laursen, 2010).

Enfim, estas adaptações desencadeadas no ME, decorrentes do

estresse oxidativo/nitrosativo/sulfurativo moderados/controlados/agudos/transientes, podem se dar em diversos níveis das cascatas moleculares de sinalização, desde alterações gênicas pré e pós-transcricionais, regulação da tradução protéica nos ribossomos, além da expressão potencializada das enzimas metabólicas e suas respectivas atividades catalíticas (Egan, Hawley, Zierath, 2016), justificando pois a melhora de parâmetros clássicos do desempenho decorrentes do treinamento aeróbico, como a melhora do consumo máximo de  $O_2$  ( $VO_{2m\acute{a}x}$ ), da velocidade do  $VO_{2m\acute{a}x}$  ( $vVO_{2m\acute{a}x}$ ) (Larsen, Sheel, 2015), da velocidade dos limiares metabólicos, em destaque o limiar ventilatório ( $vLV$ ) e o ponto de compensação respiratório ( $vPCR$ ), além do aumento do poder tamponante intracelular (Lourenço e colaboradores, 2007; Moir e colaboradores, 2019).

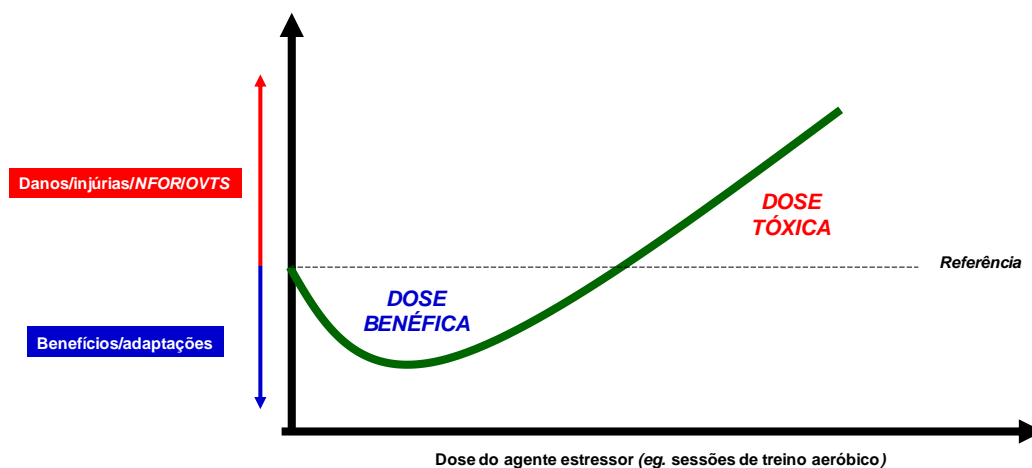
Em suma, sabendo-se que as adaptações orgânicas supracitadas são fortemente influenciadas/desencadeadas pelo estresse oxidativo/nitrosativo/sulfurativo moderados na perspectiva crônica e que, democraticamente, tanto os modelos de exercício aeróbico mais intensos quanto os mais volumosos mostram-se genuínos para tal, a escolha dos modelos/métodos está prioritariamente atrelada a fatores como: o momento específico da periodização do respectivo atleta/equipe, à especificidade da modalidade praticada, à necessidade do

respectivo indivíduo, à frequência na qual os estímulos ocorrem na escala de tempo, ao tempo total dedicado à cada sessão de treino, às preferências individuais, à capacidade de adesão ao programa de treinos, à associação ao padrão dietético do indivíduo, ao condicionamento prévio e às condições clínicas gerais do praticante (Ide, Santos, Silva, 2016; Trewin e colaboradores, 2018; Silva, 2019).

### Exercício físico aeróbico, estresse oxidativo/ nitrosativo/ sulfurativo e síndrome do “overtraining”

De acordo com o conceito de hormese, que busca dicotomizar os potenciais efeitos benéficos e/ou tóxicos de um estímulo com característica estressora-adaptativa (Radak e colaboradores, 2008), podemos aqui correlacionar a produção e a função orgânica das EROs, ERNs e EREs com a rotina de treinamento aeróbico, intensa e/ou volumosa, praticada pelos seres humanos.

A figura 3 a seguir traz uma menção visual do conceito de hormese e que relaciona o dual efeito de um mesmo agente estressor-adaptativo, ora viabilizando as adaptações e o desempenho, ora inviabilizando os mesmos, deflagrando um quadro sistêmico nefasto (Papageorgiou e colaboradores, 2016) através da potencialização de eventos como a oxidação, a inflamação, a apoptose, a necrose e a necroptose celulares (Nikoletopoulou e colaboradores, 2013).



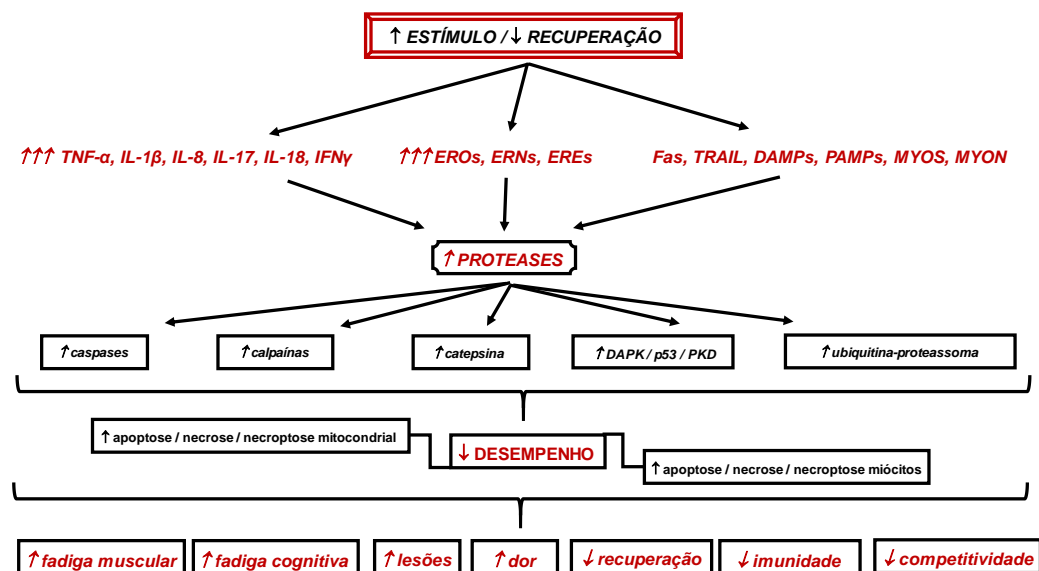
**Figura 3** - Representação do conceito de hormese, na qual o mesmo agente estressor-adaptativo pode desencadear quadros tanto de adaptação positiva quanto de toxicidade e mal-adaptação (Papageorgiou e colaboradores, 2016). \*NFOR = Non-functional overreaching; OVTS = Overtraining syndrome.



Nesse ambiente dose-resposta, a literatura propõe que a exacerbada produção de EROs, ERNs e, eventualmente EREs, pode levar a um estado de estresse oxidativo/nitrosativo/sulfurativo desequilibrado, um dos gatilhos das condições como o Overreaching não-funcional (NFOR) e a própria Síndrome do Overtraining (OVTS) (Finaud, Lac, Filaire, 2006; Purvis e colaboradores, 2010; Meeusen e colaboradores, 2013; Theofilidis e colaboradores, 2018).

Uma visão sumarizada das vias de sinalização intracelulares ativadas e

desencadeadoras deste ambiente anti-adaptativo está apresentada na figura 04 abaixo, sendo os principais destaques a ativação enzimática das vias das proteases, das caspases, da ubiquitina-proteassoma e do NFκB (Nikoletopoulou e colaboradores, 2013), somados ao ambiente pró-inflamatório e pró-oxidativo desencadeado pelas citocinas/miocinas fator de necrose tumoral-α (TNF-α), interleucina 1-β (IL-1β), miostatina, mionectina, dentre outras (Das, Graham, Cardoso, 2019).



**Figura 4** - Representação simplificada dos efeitos anti-adaptativos moleculares intracelulares, desencadeados pelo excesso de estímulos e insuficiente recuperação. Destaque para os diversos fatores de transcrição ativados pelos marcadores de pró-inflamação crônica/apoptose/necrose/necroptose/autofagia e pelo estresse oxidativo exacerbado, gerando a ativação subsequente de cascatas enzimáticas proteolíticas (Goodall e colaboradores, 2016; Kearney, Martin, 2017). \*TNF-α = Tumor necrosis factor-α; IL-1β = Interleukin-1β; IL-8 = Interleukin-8; IL-17 = Interleukin-17; IL-18 = Interleukin-18; IFN-γ = Interferon-γ; EROs = Espécies reativas de oxigênio; ERNs = Espécies reativas de nitrogênio; EREs = Espécies reativas de enxofre; Fas = Death activator Fas ligand; DAPK = death-associated protein kinase; p53 = protein 53; PKD = protein kinase-1; TRAIL = TNF related apoptosis inducing ligand; DAMPs = damage-associated molecular patterns; PAMPs = pathogen-associated molecular patterns; MYOS = myostatin; MYON = myonectin.

Nesse sentido, a literatura discute diversos biomarcadores que podem ser utilizados na prática clínico-esportiva cotidiana com intuito de diagnosticar o quadro de mal-adaptação à sistemática dos treinos aeróbicos (Hohl e colaboradores, 2009).

Entre estes biomarcadores, podem constar aqueles de ordem hormonal, metabólica, fisiológica, imunológica e

psicológica, além obviamente dos marcadores de desempenho, considerados padrão-ouro nas ferramentas de diagnóstico (Cunha, Ribeiro, Oliveira, 2006; Hohl e colaboradores, 2009; Pereira e colaboradores, 2012).

Dentre os diversos biomarcadores fisiológicos avaliados em programas de treinamento físico aeróbico regular e sistematizado, vários destes podem refletir a

função dos EROs, ERNs e EREs (Silva e colaboradores, 2020).

Podem-se destacar alguns dos biomarcadores de estresse oxidativo/nitrosativo/sulfurativo, tanto teciduais quanto sanguíneos (Margonis e colaboradores, 2007; Zoppi, Macedo, 2008), como os marcadores de peroxidação lipídica (e.g. substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico [TBARS], malondialdeído [MDA], 4-hidróxi-2-nonenal, acroleína, isoprostanos, lipoproteínas de baixa densidade oxidadas [LDL-c]), ataque oxidativo

às proteínas e peptídeos (e.g. proteínas carboniladas, produtos de oxidação protéica avançada [APOP], frutossamina, grupamentos sulfidríla [SG], hidroxiprolina, metabólitos do óxido nítrico, 8-isoprostano F<sub>2α</sub>, 3-nitrotirosina) e à estrutura do DNA (e.g. 8-hidróxi-2'-deoxiguanosina [8-HDG]).

Por outro lado, avaliam-se os marcadores de defesa antioxidante enzimática (e.g. catalase [CAT], superóxido dismutase [SOD], glutatona peroxidase/glutatona reductase [GPX/GR], paraoxonases [PONs]) e não-enzimática (e.g. capacidade antioxidante total [TAC], poder antioxidante redutor do Ferro [FRAP], parâmetro antioxidante total de captura de radicais [TRAP], capacidade de absorvância do radical oxigênio [ORAC], capacidade antioxidante equivalente ao Trolox [TEAC], ceruloplasmina, transferrina, ácido úrico, razão glutatona reduzida/glutatona oxidada [GSH/GSSG]) (Nunes, 2017; Gyurászová e colaboradores, 2018).

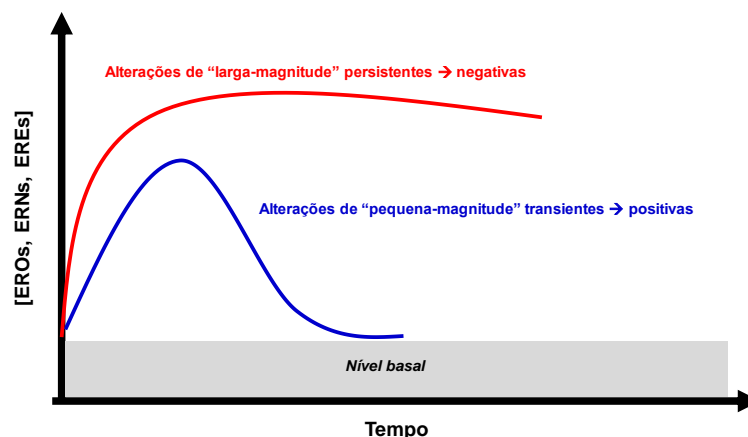
Logo, através da investigação destes biomarcadores, a literatura propõe uma relação direta entre o aumento do status de estresse oxidativo/nitrosativo/sulfurativo com a fisiopatologia da OVTS (Tanskanen, Atalay, Uusitalo, 2010).

Podemos destacar ainda os biomarcadores imunológicos, como a contagem total e diferencial das células brancas, além da função das diversas células imunes e a respectiva ação catalítica de suas enzimas intracelulares, como a NADPH oxidase, a Óxido Nítrico Sintase (NOS) e a Mieloperoxidase (Jin e colaboradores, 2015; Nunes, 2017).

Ainda, biomarcadores hormonais e psicológicos podem ser úteis na prevenção e diagnóstico da OVTS, sendo importante observar o balanço endócrino anabólico-catabólico, simpático-parassimpático, além da integridade do eixo hipotálamo-hipófise-glândulas e dos hormônios opióides (Rohlfis e colaboradores, 2005; Meeusen e colaboradores, 2007; Brooks, Carter, 2013; Cadedgiani, Kater, 2017).

Ainda, do ponto de vista comportamental, sugere-se o acompanhamento dos estados de fadiga, depressão e de perda da motivação, especialmente através de questionários de percepção (Kreher, 2016).

Nesse contexto, a figura 05 abaixo visa sumarizar e esquematizar essa relação dual desencadeada pelas EROs, ERNs e EREs envolvidas com o treinamento aeróbico regular e sistematizado.



**Figura 5** - Representação da relação dual intrínseca à produção de EROs, ERNs e EREs, na qual respostas mais transientes tem maior efeito pró-adaptativo, enquanto àquelas mais persistentes tem maior efeito anti-adaptativo (Koyama, 2014).

Por fim, importante sinalizar que o treinamento físico aeróbico é um dos modelos de exercício/treinamento mais utilizados para a investigação dos efeitos deletérios associados à super-produção de EROs, ERNs e EREs, especialmente em modelos animais (Hohl e colaboradores, 2009) tendo em vista o elevado volume de treinamento associado à estas rotinas, o que favorece o estabelecimento do desequilíbrio entre pró e anti-adaptação (Hohl e colaboradores, 2009).

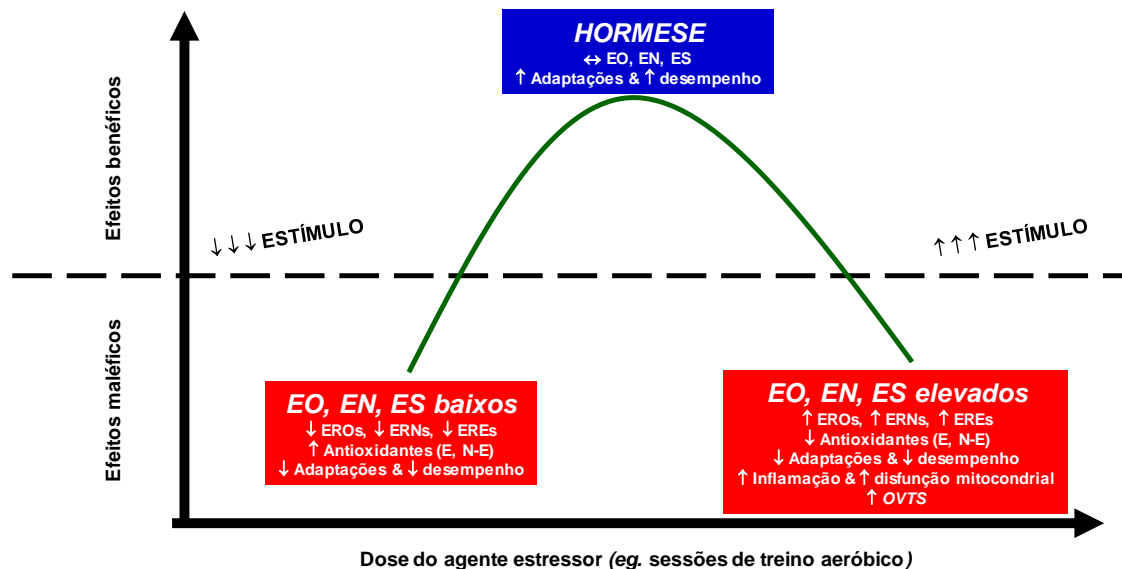
Em humanos, por sua vez, os protocolos de treinamento aeróbico e a modelagem da OVTS são inexistentes, uma vez que esse tipo de desenho experimental apresentaria elevado caráter biológico sistêmico hostil/nefasto (Hohl e colaboradores, 2009; Pereira e colaboradores, 2012).

Mesmo assim, é fundamental estar atento ao acompanhamento dos biomarcadores supra-citados, assim como assumir um controle rígido do planejamento das sessões de treinos, tendo em vista que as modalidades de endurance tem sido cada dia

mais praticadas (Xavier e colaboradores, 2019).

Isso faz com que, por mais que a literatura básica se limite na construção de protocolos humanos que investiguem a relação contínua entre treino aeróbico-estresse oxidativo-adaptação-desempenho-OVTS, na prática muitos indivíduos servem como modelos de investigação dose-resposta dessa dualidade pró e anti-adaptativa desencadeada pelas EROs, ERNs e, eventualmente, as EREs (Nederhof e colaboradores, 2008; Pereira e colaboradores, 2012; Pizzino e colaboradores, 2017).

A figura 6 abaixo resume, portanto, a necessidade de se estabelecer um equilíbrio entre os estímulos de treino aeróbico e a respectiva recuperação deles, de forma com que as EROs, ERNs e EREs possam induzir um padrão pró-adaptativo e pró-desempenho. Note ainda que tanto a baixa quanto a demasiada quantidade de estímulos de treino favorecem a criação de ambientes anti-adaptativos e detratores do desempenho.



**Figura 6** - Representação da relação bifásica e dose-dependente entre estímulos de treino aeróbico e a respectiva adaptação ao mesmo (Papageorgiou e colaboradores, 2016; Cheng, Jude, Lanner, 2020). \*EO = Estresse oxidativo; EN = Estresse Nitrosativo; ES = Estresse sulfúrico; EROs = Espécies reativas de oxigênio; ERNs = Espécies reativas de nitrogênio; EREs = Espécies reativas de enxofre; OVTS = Overtraining syndrome.

## CONCLUSÃO

O controle do estresse oxidativo, nitrosativo e, eventualmente, sulfúrico é fundamental para a manutenção da saúde e das adaptações orgânicas favoráveis à vida, uma vez que o descontrole desse quadro pode levar desde a perda de desempenho físico/OVTS até condições clínicas mais severas como depressão, transtornos mentais, Alzheimer, Parkinson, carcinogêneses/mutagêneses, falência cardíaca crônica, aterosclerose, lesões pós-isquêmicas, doenças auto-imunes, hipertensão, dislipidemias, disbiose, dentre outras condições patológicas (Halliwell, Gutteridge, 1990; Pizzino e colaboradores, 2017; Silva e colaboradores, 2020).

No contexto do exercício/treinamento aeróbico e das adaptações orgânicas/melhora de desempenho físico sugeridas, fica evidente que a produção de EROs, ERNs e, eventualmente, EREs, tem notória e comprovada representatividade, estimulando o potencial oxidativo e antioxidante de diversas células/tecidos, especialmente as células pertencentes ao ME.

Por outro lado, estas mesmas espécies reativas podem, em quantidades descontroladas cronicamente, desencadear um ambiente celular/tecidual hostil e incompatível com a vida, coordenando condições anti-adaptativas como a OVTS.

Em suma, um dos principais legados desse manuscrito, pautado na teoria hormética que dualiza o efeito ao mesmo tempo benéfico e tóxico, dose-dependente do estímulo estressor-adaptativo, é reforçar a ideia proposta por Paracelso, médico e físico do século XVI, pontuando que “a diferença entre o remédio e o veneno é a dose”. Trazendo a presente reflexão filosófica para a prática aeróbica cotidiana, faz-se fundamental o constructo de um planejamento sólido, incluindo o controle das cargas externas e internas, respeitando-se alguns princípios básicos do treinamento, avaliando o processo de forma sistemática e periódica, de forma a priorizar as adaptações orgânicas positivas/melhora do desempenho decorrentes do estresse oxidativo, nitrosativo e, eventualmente, sulfúrico, inerentes ao exercício/treinamento físico regular e sistematizado.

Esse cuidado sistêmico com o processo de treinamento vem sendo discutido

há tempos e merece, ainda, a atenção da literatura (Palazzetti e colaboradores, 2003; Rogero, Mendes, Tirapegui, 2005; Richardson, Andersen, Morris, 2008; Schmikli e colaboradores, 2011; Wyatt, Donaldson, Brown, 2013; Bellinger, 2020).

## REFERÊNCIAS

- 1-Antunes-Neto, J.M.F.; Silva, L.P.; Macedo, D.V. Biomarcadores de estresse oxidativo: novas possibilidades de monitoramento em treinamento físico. *Revista Brasileira Ciência Movimento*. Vol. 13. Núm. 2. p.7-15. 2005.
- 2-Barcelos, R.P.; Royes, L.F.F.; Gonzalez-Gallego, J.; Bresciani, G. Oxidative stress and inflammation: liver responses and adaptations to acute and regular exercise. *Free Radical Research*. Vol. 45. Núm. 2. p.222-236. 2017.
- 3-Barreiros, A.L.B.S.; David, J.M. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Química Nova*. Vol. 29. Núm. 1. p.113-123. 2006.
- 4-Bellinger, P. Functional overreaching in endurance athletes: a necessity or cause for concern? *Sports Medicine*. 2020.
- 5-Bogdándi, V.; Ida, T.; Sutton, T.R.; Bianco, C.; Ditrói, T.; Koster, G.; Henthorn, H.A.; Minnion, M.; Toscano, J.P.; Vliet, A.; Pluth, M.D.; Feelisch, M.; Fukuto, J.M.; Akaike, T.; Nagy, P. Speciation of reactive sulfur species and their reactions with alkylating agents: do we have any clue about what is present inside the cell? *British Journal Pharmacology*. Vol. 176. p.646-670. 2019.
- 6-Brannan, R.G. Reactive sulfur species act as prooxidant in liposomal and skeletal muscle model systems. *Journal of Food and Chemistry*. Vol. 58. Num. 6. p.3767-3771. 2010.
- 7-Brooks, K.A.; Carter, J.G. Overtraining, exercise, and adrenal insufficiency. *Journal Novel Physiotherapy*. Vol. 16. Núm. 3. p.125-135. 2013.
- 8-Cadegiani, F.A.; Kater, C.E. Hormonal aspects of overtraining syndrome: a systematic review. *BMC Sports Science*. Vol. 9. p.14-29. 2017.

- 9-Camera, D.M.; Smiles, W.J.; Hawley, J.A. Exercise-induced skeletal muscle signaling pathways and human athletic performance. *Free Radical Biology Medicine*. Vol. 98. p.131-143. 2016.
- 10-Camiletti-Moirón, D.; Aparicio, V.A.; Aranda, P.; Radak, Z. Does exercise reduce brain oxidative stress? A systematic review. *Scandinavian Journal Medicine Science Sports*. Vol. 23. p.e202-e212. 2013.
- 11-Cheng, A.J.; Jude, B.; Lanner, J.T. Intramuscular mechanisms of overtraining. *Redox Biology*. 2020.
- 12-Cheng, A.J.; Yamada, T.; Rassier, D.E.; Andersson, D.C.; Westerblad, H.; Lanner, J.T. Reactive oxygen/nitrogen species and contractile function in skeletal muscle during fatigue and recovery. *Journal Physiology*. Vol. 594. Núm. 18. p.5149-5160. 2016.
- 13-Cruzat, V.F.; Rogero, M.M.; Borges, M.C.; Tirapegui, J. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. *Revista Brasileira Medicina Esporte*. Vol. 13. Núm. 5. p.336-342. 2007.
- 14-Cunha, G.S.; Ribeiro, J.L.; Oliveira, A.R. Overtraining: theories, diagnosis and markers. *Revista Brasileira Medicina Esporte*. Vol. 12. Núm. 5. p.e267-e271. 2006.
- 15-Das, D.K.; Graham, Z.A.; Cardozo, C.P. Myokines in skeletal muscle physiology and metabolism: recente advances and future perspectives. *Acta Physiologica*. Vol. 228. Núm. 2. p.1-12. 2019.
- 16-Davies, K.J.; Quintanilha, A.T.; Brooks, G.A.; Packer, L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochemistry Biophysical Research Community*. Vol. 107. Núm. 4. p.1198-1205. 1982.
- 17-Di Meo, S.; Iossa, S.; Venditti, P. Improvement of obesity-linked skeletal muscle insulin resistance by strength and endurance training. *Journal Endocrinology*. Vol. 234. Núm. 3. p.R1591-R181. 2017.
- 18-Dimauro, I.; Paronetto, M.P.; Caporossi, D. Exercise, redox homeostasis and the epigenetic landscape. *Redox Biology*. 2020.
- 19-Egan, B.; Hawley, J.A.; Zierath, J.R. Snap shot: exercise metabolism. *Cell Metabolism*. Vol. 24. Núm. 9. p.1-2. 2016.
- 20-Egan, B.; Zierath, J.R. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Matbolism*. Vol. 17. Núm. 5. p.162-184. 2013.
- 21-Ferreira, F.; Ferreira, R.; Duarte, J.A.; Estresse oxidativo e dano oxidativo muscular esquelético: influência do exercício agudo inabitual e do treino físico. *Revista Portuguesa Ciência Desporto*. Vol. 7. Núm. 2. p.257-275. 2007.
- 22-Finaud, J.; Lac, G.; Filaire, E. Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sports Medicine*. Vol.36. Num.4. p.327-358. 2006.
- 23-Gandra, P.G.; Macedo, D.V.; Alves, A.A. Fontes de espécies reativas de oxigênio na musculatura esquelética durante o exercício. *Revista Brasileira de Ensino de Bioquímica e Biologia Molecular*. Vol. 6. Núm. 6. p.C1-C11. 2006.
- 24-Gomes, M.J.; Martinez, P.F.; Pagan, L.U.; Damatto, R.L.; Cezar, M.D.M.; Lima, A.R.R.; Okoshi, A.; Okoshi, M.P. Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise. *Oncotarget*. Vol. 8. Núm. 12. p.20428-20440. 2017.
- 25-Goodall, M.L.; Fitzwalter, B.E.; Zahedi, S.; Wu, M.; Rodriguez, D.; Mulcahy-Levy, J.M.; Green, D.R.; Morgan, M.; Cramer, S.D.; Thorburn, A. The autophagy machinery controls cell death swtching between apoptosis and necroptosis. *Cell Press*. Vol. 37. p.337-349. 2016.
- 26-Gyurászová, M.; Kovalčíková, A.; Jansáková, K.; Sebeková, K.; Celec, P.; Tóthová, L. Markers of oxidative stress and antioxidant status in the plasma, urine and saliva of healthy mice. *Physiological Reviews*. Vol. 67. p.921-934. 2018.
- 27-Halliwell, B.; Gutteridge, J.M.C. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymology*. Vol. 186. p.1-85. 1990.
- 28-Henríquez-Olguín, C.; Renani, L.B.; Arab-Ceschia, L.; Raun, S.H.; Bhatia, A.; Li, Z.;



- Knudsen, J.R.; Holmdahl, R.; Jensen, T.E. Adaptations to high-intensity interval training in skeletal muscle require NADPH oxidase 2. *Redox Biology*. Vol. 24. Núm. 1. p.1-12. 2019.
- 29-Hohl, R.; Ferraresso, R. L. P.; Buscariolli, R.; Lucco, R.; Brenzikofer, R.; Macedo, D.V. Development and characterization of an overtraining animal model. *Medicine Science Sports Exercise*. Vol.41. Num.5. p.1155-1163. 2009.
- 30-Ide, B.N.; Santos, G.B.; Silva, F.O.C. Treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT): necessidade ou possibilidade? *Revista Brasileira de Nutrição Funcional*. Vol. 67. p.9-15. 2016.
- 31-Jenkins, R.R. Exercise, oxidative stress, and antioxidants: a review. *International Journal Sports Nutrition*. Vol. 3. Núm.4. p.356-375. 1993.
- 32-Jenkins, R.R. Free radical chemistry: relationship to exercise. *Sports Medicine*. Vol. 5. Num.3. p.156-170. 1988.
- 33-Ji, L.L. Modulation of skeletal muscle antioxidant defense by exercise: role of redox signaling. *Free Radical Biology Medicine*. Vol.44. p.142-152. 2008.
- 34-Jin, C.; Paik, I.; Kwak, Y.; Jee, Y.; Kim, J. Exhaustive submaximal endurance and resistance exercises induce temporary immunosuppression via physical and oxidative stress. *Journal Exercise Rehabilitation*. Vol. 11.Núm. 4. p.198-203. 2015.
- 35-Kearney, C.J.; Martin, S.J. Na inflammatory perspective on necroptosis. *Molecular Cell*. Vol.16. p.965-973. 2017.
- 36-Kellmann, M.; Bertollo, M.; Bosquet, L.; Brink, M.; Coutts, A.J.; Duffield, R.; Erlacher, D.; Halson, S.L.; Hecksteden, A.; Heidari, J.; Kallus, K.W.; Meeusen, R.; Mujika, I.; Robazza, C.; Skorski, S.; Venter, R.; Beckmann, J. Recovery and performance in sport: consensus statement. *International Journal Sports Physiology Performance*. Vol. 13. p.240-245. 2018.
- 37-Koyama, K. Exercise-induced oxidative stress: a tool for “hormesis” and “adaptive response”. *Journal Physical Fitness Sports Medicine*. Vol. 3. Núm. 1. p.115-120. 2014.
- 38-Kreher, J.B. Diagnosis and prevention of overtraining syndrome: an opinion on education strategies. *Journal Sports Medicine*. Vol. 7. p.115-122. 2016.
- 39-Kurutas, E.B. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutrition Journal*. Vol. 15. p.71-93. 2016.
- 40-Larsen, H.B.; Sheel, A.W. The kenyan runners. *Scandinavian Journal Medicine Science Sports*. Vol. 25. p.110-118. 2015.
- 41-Lau, N.; Pluth, M.D. Reactive sulfur species (RSS): persulfides, polysulfides, potential, and problems. *Current Opinion Chemical Biology*. Vol. 49. p.1-8. 2019.
- 42-Laursen, P.B. Training for intense exercise performance: high-intensity or high-volume training? *Scandinavian Journal Medicine Science Sports*. Vol. 20. p.1-10. 2010.
- 43-Leeuwenburgh, C.; Heinecke, J.W. Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Current Medical Chemistry*. Vol. 8. Núm. 7. p.829-838. 2001.
- 44-Lourenço, T.F.; Tessutti, L.S.; Martins, L.E.B.; Brenzikofer, R.; Macedo, D.V. Interpretação metabólica dos parâmetros ventilatórios obtidos durante um teste de esforço máximo e sua aplicabilidade no esporte. *Revista Brasileira Cineantropometria Desempenho Humano*. Vol. 9. Núm. 3. p.303-310. 2007.
- 45-Lundby, A.K.M.; Jacobs, R.A.; Gehrig, S.; Leur, J.; Hauser, M.; Bonne, T.C.; Fluck, D.; Dandanell, S.; Kirk, N.; Kaech, A.; Ziegler, U.; Larsen, S.; Lundby, C. Exercise training increases skeletal muscle mitochondrial volume density by enlargement of existing mitochondria and not de novo biogenesis. *Acta Physiologica*. Vol. 222. Núm. 1. p.1-14. 2017.
- 46-Macinnis, M.J.; Gibala, M.J. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *Journal Physiology*. Vol. 595. Núm. 9. p.2915-2930. 2017.
- 47-Magherini, F.; Fiaschi, T.; Marzocchini, R.; Mannelli, M.; Gamberi, T.; Modesti, P.; Modesti, A. Oxidative stress in exercise training: the involvement of inflammation and peripheral

signals. *Free Radical Research*. Vol. 53. p.1155-1165. 2019.

48-Margonis, K.; Fatouros, I.G.; Kamurtas, A.Z.; Nikolaidis, M.G.; Douroudos, I.; Chatzinikolaou, A.; Mitrakou, A.; Mastorakos, G.; Papassotiropoulos, I.; Taxildaris, K.; Kouretas, D. Oxidative stress biomarkers responses to physical overtraining: implications for diagnosis. *Free Radical Biology Medicine*. Vol. 43. p.901-910. 2007.

49-Marzocco, A.; Torres, B.B. *Bioquímica Básica*. Editora Guanabara, 4ª edição. Guanabara Koogan. 2015.

50-Meeusen, R.; Duclos, M.; Foster, C.; Fry, A.; Gleeson, M.; Nieman, D.; Raglin, J.; Rietjens, G.; Steinacker, J.; Urhausen, A. Prevention, diagnosis, and treatment of the overtraining syndrome: joint consensus statement of the european college of sport science and the american college of sports medicine. *Medicine Science Sports Medicine*. Vol. 45. Núm. 1. p.186-205. 2013.

51-Meeusen, R.; Watson, P.; Hasegawa, H.; Roelands, B.; Piacentini, M.F. Brain neurotransmitters in fatigue and overtraining. *Applied Physiology Nutrition Metabolism*. Vol. 32. p.857-864. 2007.

52-Merry, T.L.; Ristow, M. Do antioxidants supplements interfere with skeletal muscle adaptation to exercise training? *Journal Physiology*. Vol. 594. Núm. 18. p.5135-5147. 2016.

53-Moir, H.J.; Kemp, R.; Folkerts, D.; Spendiff, O.; Pavlidis, C.; Opara, E. Genes and elite marathon running performance: a systematic review. *Journal Sports Science Medicine*. Vol. 18. Núm.3. p.559-568. 2019.

54-Morales-Alamo, D.; Calbert, J.A.L. AMPK signaling in skeletal muscle during exercise: role of reactive oxygen and nitrogen species. *Free Radical Biology Medicine*. Vol. 98. p.68-77. 2016.

55-Nederhof, E.; Zwerver, J.; Brink, M.; Meeusen, R.; Lemmink, K. Different diagnostic tools in nonfunctional overreaching. *International Journal Sports Medicine*. Vol. 29. p.590-597. 2008.

56-Nemes, R.; Koltai, E.; Taylor, A.W.; Suzuki, K.; Gyori, F.; Radak, Z. Reactive oxygen and nitrogen species regulate key metabolic, anabolic, and catabolic pathways in skeletal muscle. *Antioxidants*. Vol. 7. p.85-98. 2018.

57-Nikoletopoulou, V.; Markaki, M.; Palikaras, K.; Tavernarakis, N. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochimica Biophysica Acta*. Vol. 1833. p.3448-3459. 2013.

58-Nunes, L.A.S. *Exames laboratoriais no esporte: guia prático para interpretação dos exames laboratoriais de atletas e praticantes de atividade física*. 1ª edição. 2017.

59-Palazzetti, S.; Richard, M.J.; Favier, A.; Margaritis, I. Overloaded training increases exercise-induced oxidative stress and damage. *Canadian Journal Applied Physiology*. Vol. 28. Núm. 4. p.588-604. 2003.

60-Papageorgiou, C.D.; Stamatopoulos, V.P.; Samaras, C.D.; Statharakos, N.S.; Papageorgiou, E.D.; Dzhambazova, E.B. Hormesis-like benefits of physical exercises due to increased reactive oxygen species. *Physical Education, Sport, Kinesitherapy Research Journal*. Vol. 1. Núm. 3. p.76-84. 2016.

61-Pereira, B.C.; Filho, L.A.L.; Alves, G.F.; Pauli, J.R.; Ropelle, E.R.; Souza, C.T.; Cintra, D.E.; Saad, M.J.A.; Silva, A.S.R. A new overtraining protocol for mice based on downhill running sessions. *Clinical Experimental Pharmacology Physiology*. Vol. 39. p.793-798. 2012.

62-Petry, É.R.; Alvarenga, M.L.; Cruzat, V.F.; Tirapegui, J. Exercício físico e estresse oxidativo: mecanismos e efeitos. *Revista Brasileira Ciência Movimento*. Vol. 18. Núm. 4. p.90-99. 2010.

63-Pizzino, G.; Irrera, N.; Cucinotta, M.; Pallio, G.; Mannino, F.; Arcoraci, V.; Squadrito, F.; Altavilla, D.; Bitto, A. Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxidative Medicine Cellular Longevity*. p.1-13. 2017.

64-Powers, S.K.; Radak, Z.; Ji, L.L. Exercise-induced oxidative stress: past, presente and the future. *Journal Physiology*. Vol. 594. Núm. 18. p.5081-5092. 2016.

- 65-Purvis, D.; Gonsalves, S.; Deuster, P.A. Physiological and psychological fatigue in extreme conditions: overtraining and elite athletes. *PM&R*. Vol. 2. Núm. 5. p.442-450. 2010.
- 66-Radak, Z.; Chung, H.Y.; Koltai, E.; Taylor, A.W.; Goto, S. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Research Reviews*. Vol. 7. p.34-42. 2008.
- 67-Ramos-Filho, D.; Chicaybam, G.; Ferreira, E.S.; Martinez, C.G.; Kurtenbach, E.; Casimiro-Lopes, G.; Galina, A. High intensity interval training induces specific changes in respiration and electron leakage in the mitochondria of different rat skeletal muscles. *Plos One*. Vol. 29. p.1-20. 2015.
- 68-Reid, M. B. Redox modulation of skeletal muscle contraction: what we know and what we don't. *Journal Applied Physiology*. Vol. 90. p.724-731. 2001.
- 69-Richardson, S.O.; Andersen, M.B.; Morris, T. Overtraining athletes: personal journeys in sport. *Human Kinetics*. 2008.
- 70-Rogero, M.M.; Mendes, R.R.; Tirapegui, J. Aspectos neuroendócrinos e nutricionais em atletas com overtraining. *Arquivos Brasileiros Endocrinologia Metabologia*. Vol. 49. Núm. 3. p.359-368. 2005.
- 71-Rohlf, I.C.P.M.; Mara, L.S.; Lima, W.C.; Carvalho, T. Relação da síndrome do excesso de treinamento com estresse, fadiga e serotonina. *Revista Brasileira Medicina Esporte*. 2005. v.11. n.6. p.367-372.
- 72-Rueggsegger, G.N.; Booth, F.W. Health benefits of exercise. *Cold Spring Perspective Medicine*. Vol. 8. Núm. 7. p.1-15. 2018.
- 73-Safdar, A.; Tarnopolsky, M.A. Exosomes as mediators of the systemic adaptations to endurance exercise. *Cold Spring Perspective Medicine*. Vol. 8. Núm.3. p.1-23. 2018.
- 74-Schmikli, S.L.; Brink, M.S.; De Vries, W.R.; Backx, F.J.G. Can we detect non-functional overreaching in young elite soccer players and middle-long distance runners using field performance tests? *British Journal Sports Medicine*. Vol. 45. p.631-636. 2011.
- 75-Schneider, C.D.; Oliveira, A.R. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. *Revista Brasileira Medicina Esporte*. Vol. 10. Núm. 4. p.308-313. 2004.
- 76-Sies, H.; Cadenas, E. Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philosophical Society Biological Science*. Vol. 311. p.617-631. 1985.
- 77-Silva, F.O.C. O papel da intensidade e do volume na prescrição do exercício e os impactos na prescrição nutricional. *Revista Brasileira de Nutrição Funcional*. Vol. 44. Núm. 79. p.36-45. 2019.
- 78-Silva, F.O.C.; Macedo, D.V. Exercício físico, processo inflamatório e adaptação: uma visão geral. *Revista Brasileira Cineantropometria Desempenho Humano*. Vol.13. Núm.4. p.320-328. 2011.
- 79-Silva, F.O.C.; Nunes, L.A.S.; Brenzikofer, R.; Macedo, D.V. Relações do estado inflamatório e oxidativo com a adaptação em ratos submetidos a um protocolo de indução ao overtraining. *Revista Brasileira Prescrição Fisiologia Exercício*. São Paulo. 2020.
- 80-Silveira, R.S. Considerações críticas e metodológicas na determinação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio em células musculares durante contrações. *Arquivos Brasileiros Endocrinologia Metabologia*. Vol. 48. Núm. 6. p.812-822. 2004.
- 81-Tahara, Y.; Aoyama, S.; Shibata, S. The mammalian circadian clock and its entrainment by stress and exercise. *Journal Physiological Science*. Vol. 67. p.1-10. 2017.
- 82-Tanskanen, M.; Atalay, M.; Uusitalo, A. Altered oxidative stress in overtrained athletes. *Journal of Sports Sciences*. Vol. 28. Núm. 3. p.309-317. 2010.
- 83-Telesi, M.; Machado, F.A. A influência do exercício físico e dos sistemas antioxidantes na formação de radicais livres no organismo humano. *Revista Saúde Biologia*. Vol. 3. Núm.1. p.40-49. 2008.
- 84-Theofilidis, G.; Bogdanis, G.C.; Koutedakis, Y.; Karatzaferi, C. Monitoring exercise-induced muscle fatigue and adaptations: making sense

of popular emerging indices and biomarkers. *Sports*. Vol. 6. p.153-168. 2018.

85-Thirupathi, A.; Pinho, R.A. Effects of reactive oxygen species and interplay of antioxidants during physical exercise in skeletal muscles. *Journal Physiology Biochemistry*. Vol. 74. p.359-367. 2018.

86-Tidball, J.G. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *American Journal Physiology*. Vol.288. R345-R353. 2005.

87-Trewin, A.J.; Parker, L.; Shaw, C.S.; Hiam, D.S.; Garnham, A.; Levinger, I.; Mcconell, G.K.; Stepto, N.K. Acute HIE elicits similar changes in human skeletal muscle mitochondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> release, respiration, and cell signaling as endurance exercise even with less work. *American Journal Physiology*. Vol. 315. p.R1003-R1016. 2018.

88-Tryfidou, D.V.; Mcclean, C.; Nikolaidis, M.G.; Davison, G.W. DNA damage following acute aerobic exercise: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*. Vol. 50. p.103-127. 2020.

89-Wadley, A.J.; Chen, Y.; Lip, G.Y.H.; Fisher, J.P.; Aldred, S. Low-volume high intensity interval exercise elicits antioxidant and anti-inflammatory effects in humans. *Journal Sports Sciences*. Vol. 14. p.43-52. 2015.

90-Winyard, P.G.; Ryan, B.; Eggleton, P.; Nissim, A.; Taylor, E.; Faro, M.L.; Burkholz, T.; Taylor, K.S.; Fox, B.; Viner, N.; Haigh, R.C.; Benjamin, N.; Jones, A.M.; Whiteman, M. Measurement and meaning of markers of reactive species of oxygen, nitrogen and sulfur in healthy human subjects and patients with inflammatory joint disease. *Biochemistry Society*. Vol. 39. Núm. 5. p.1226-1232. 2011.

91-Wyatt, F.B.; Donaldson, A.; Brown, E. The overtraining syndrome: a meta-analytic review. Vol. 16. Núm. 2. p.12-23. 2013.

92-Xavier, R.; Sánchez, C.; Paulucio, D.; Silva, I.M.; Velasque, R.; Nogueira, F.S.; Ferrini, L.S.G.; Ribeiro, M.D.; Serrato, M.; Alvarenga, R.; Pompeu, F.A.M.S.; Santos, C.G.M. A multidimensional approach to assessing anthropometric and aerobic fitness profiles of elite brazilian endurance athletes and military

personnel. *Military Medicine*. Vol. 184. Núm.11-12. p.875-881. 2019.

93-Zoppi, C.C.; Macedo, D.V. Overreaching-induced oxidative stress, enhanced HSP72 expression, antioxidant and oxidative enzymes downregulation. *Scandinavian Journal Medicine Science Sports*. Vol. 18. Núm. 1. p.67-76. 2008.

1 - Centro Universitário UniMetrocamp/Wyden, Campinas-SP, Brasil.

E-mail do autor:  
ocatanho@gmail.com

Recebido para publicação em 28/04/2020  
Aceito em 20/01/2021