



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

NÍVEIS DE IGA E CORTISOL SALIVAR ASSOCIADOS
À INCIDÊNCIA DE INFECÇÕES
DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR EM
JOVENS FUTEBOLISTAS DE ALTO NÍVEL

Arnaldo Luis Mortatti

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde na área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente sob orientação do Prof. Dr. José Martins Filho

Campinas, 2011

Arnaldo Luis Mortatti

**NÍVEIS DE IGA E CORTISOL SALIVAR
ASSOCIADOS À INCIDÊNCIA DE INFECÇÕES
DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR EM
JOVENS FUTEBOLISTAS DE ALTO NÍVEL**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde na área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Dr. José Martins Filho

CAMPINAS
Unicamp
2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652 - BIBLIOTECA DA
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

M841n Mortatti, Arnaldo Luis, 1971-
Níveis de IgA e cortisol salivar associados à
incidência de infecções do trato respiratório superior em
jovens futebolistas de alto nível. / Arnaldo Luis Mortatti. –
Campinas, SP : [s.n.], 2011.

Orientador : José Martins Filho
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Esportes. 2. Treinamento. 3. Saliva. 4.
Imunoglobulina A. 5. Resposta Imune. I. Martins Filho,
José. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Salivary IgA and cortisol levels associates to the respiratory tract
infections incidence in elite soccer players.

Palavra-chave em inglês:

Sports

Training

Saliva

Immunoglobulin A

Immune response

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Doutor em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

José Martins Filho [Orientador]

Antonio Azevedo Barros Filho

Miguel de Arruda

Antonio Carlos Gomes

Enrico Fuinni Puggina

Data da defesa: 07-06-2011

Programa de Pós-Graduação: Faculdade de Ciências Médicas

Banca Examinadora de Tese de Doutorado

Aluno Arnaldo Luis Mortatti

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). José Martins Filho I

Membros:

Professor (a) Doutor (a) José Martins Filho I

Professor (a) Doutor (a) Antonio Carlos Gomes

Professor (a) Doutor (a) Enrico Faini Puggina

Professor (a) Doutor (a) Antonio de Azevedo Barros Filho

Professor (a) Doutor (a) Miguel de Arruda

The image shows five handwritten signatures in black ink, each corresponding to one of the members listed in the table. The signatures are written over the horizontal lines of the table. The first signature is for José Martins Filho I, the second for Antonio Carlos Gomes, the third for Enrico Faini Puggina, the fourth for Antonio de Azevedo Barros Filho, and the fifth for Miguel de Arruda.

Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 07/06/2011

AGRADECIMENTOS

A Deus, que é, segundo Paulo Leminski, “tudo aquilo (ou aquilo tudo) que faz a gente viver, com plenitude mental e espiritual, vida boa de ser vivida: chame-se Ra, Amon, Aton, Zeus, lavé, Jesus, Xangô, Buda ou revolução. O sentido: a interpretação final do gesto de existir. O para quê. E o por quê”.

Ao Prof. Dr. José Martins Filho, por sua amizade, pela orientação sempre segura, pelos ensinamentos preciosos e também por acreditar e confiar a responsabilidade para a realização dessa pesquisa.

Ao Amigo Prof. Dr. Alexandre Moreira, pelo acolhimento, paciência e fundamental contribuição para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Marcelo Saldanha Aoki, pela generosa contribuição para as análises bioquímicas.

A Taís Mazzola, pela amizade sincera e essencial ajuda na organização das amostras coletadas.

Ao laboratório de Imunologia do CIPED e à Profa. Dra. Maria Marluce dos Santos Vilela, por viabilizar a manipulação das amostras.

À direção do clube de futebol, por confiarem seus atletas ao nosso trabalho.

Aos Profs. Sandro Sargentim e Wanderlei Brilhante Junior, por possibilitar e viabilizar as coletas durante os jogos.

Ao Prof. Dr. Miguel de Arruda e ao Prof. Dr. Antônio Azevedo Barros Filho que, participando da Banca de Exame de Qualificação, apresentaram significativas contribuições a este trabalho.

À direção do IEFES/UFC, minha casa profissional, que viabilizou todas as minhas necessidades para a realização deste trabalho.

À minha família que, mesmo de longe (agora, mais ainda), torce, se preocupa, acredita e apoia aquilo que faço.

E, por fim, em especial à querida, amiga, parceira e amante, Marcela Silvestre que, mesmo com a ausência imposta pelos caminhos da vida, participou integralmente desse processo, transmitindo seu entusiasmo, sugerindo e revisando com toda competência este trabalho.

***“Eu quase nada sei,
mas desconfio de
muita coisa...”***

Guimarães Rosa

RESUMO

A presente pesquisa examinou o efeito de 20 dias de treinamento e competição em variáveis endócrinas e da mucosa, além de ocorrências de infecção no trato respiratório superior (ITRS) ao longo do principal campeonato nacional de futebol na categoria sub-19. Foram observados sintomas de ITRS em jovens jogadores do sexo masculino (n=12), durante o período de 20 dias em que jogaram sete partidas. Amostras de saliva foram coletadas nas manhãs dos jogos para análise de IgA e cortisol, enquanto que a escala de percepção subjetiva do esforço (PSE) foi observada ao final de cada jogo. Em comparação com o primeiro jogo, foi observado um aumento significativo de PSE nas partidas de 4 a 7 ($p < 0.05$). Os aumentos significativos de incidência de ITRS nos jogos 2 e 6 foram acompanhados por significativos aumentos dos níveis de IgA salivar (S-IgA). Também foram observadas correlações significativas ($p < 0.05$) entre a incidência de ITRS e a diminuição dos níveis de S-IgA no segundo ($r = -0.60$) e no sexto ($r = -0.65$) jogo. As concentrações de cortisol em repouso não mudaram ao longo do período experimental ($p > 0.05$). Os resultados do estudo sugerem que a diminuição da concentração salivar de IgA pode afetar a imunidade da mucosa, levando a uma maior incidência de ITRS. Tudo indica que o estresse fisiológico e psicológico impostos pela competição e pelo treinamento em um curto período de tempo são os fatores que mais contribuem para essas respostas. Dadas essas descobertas, o monitoramento de IgA salivar em repouso poderia ser um instrumento útil para prever as ocorrências de ITRS em jovens atletas em competições de curta duração.

PALAVRAS-CHAVE: imunidade da mucosa; esportes; função imune; treinamento; saliva.

ABSTRACT

The present study examined the effect of 20 days of training and competition, across the main under-19 Brazilian soccer championship, on mucosal and hormonal variables, as well as in upper respiratory tract infection (URTI) occurrences. Young male soccer players ($n = 12$) were observed for symptoms of URTI across a 20 day period in which seven competitive matches were played. Saliva samples were collected in the morning of each match and analyzed for IgA and cortisol. Ratings of perceived exertion after each match were also obtained. Compared to match 1, a significant increase in match RPE was observed in matches 4 to 7 ($p < 0.05$). The significant increases in URTI incidence at matches 2 and 6 were accompanied by significant decreases in salivary IgA (S-IgA) levels. Significant ($p < 0.05$) correlations were also seen between URTI incidence and the decrease in S-IgA levels in match 2 ($r = 0.60$) and match 6 ($r = 0.65$). Resting cortisol concentrations did not change across the experimental period ($p > 0.05$). The results of the present study suggest that decrements in salivary IgA concentration can affect mucosal immunity leading to greater incidence of UTRI. It seems that both the physiological and psychological stressors imposed by competition and training in the short timeframe are major contributing factors to these responses. Given these findings, the monitoring of resting salivary IgA would appear a useful approach for predicting URTI occurrences in young athletes during short-term competitions.

KEY WORDS: mucosal immunity; sports; immune function; training; saliva

SUMÁRIO:

RESUMO	viii
ABSTRACT	ix
1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	16
2.1. Objetivo Geral	16
2.2. Objetivos Específicos	16
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
3.1. Sistema Imune - Aspectos Gerais	17
3.1.2. <i>O Papel das Imunoglobulinas no Sistema Imunológico</i>	20
3.1.3. <i>Imunoglobulina A – IgA</i>	21
3.1.3.1. <i>IgA e Infecções do Trato Respiratório Superior (ITRS)</i>	22
3.1.4. <i>Secreção Salivar</i>	23
3.2. Imunossupressão da Mucosa Associada ao Exercício Físico	25
3.3. Cortisol, Exercício e Imunossupressão.....	30
3.4. Percepção Subjetiva do Esforço	34
4. SUJEITOS	37
4.1. Modelo do Estudo	37
4.2. Local da Pesquisa	37
4.3. Número de Sujeitos Participantes da Amostra	37
4.4. Critérios de Inclusão e Exclusão	37
4.5. Carga de Treino Durante o Período Competitivo.....	38
4.6. Aspectos Éticos da Pesquisa	39
5. MÉTODOS DE PESQUISA	40

5.1. Frequência das ITRS	40
5.2. Percepção Subjetiva do Esforço	41
5.3. Coleta de Amostra de Saliva	41
5.4. Determinação de IgA e Cortisol Salivar.....	42
5.5. Variáveis Antropométricas.....	43
6. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	45
7. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	46
8. RESULTADOS.....	48
8.1. Resultados das Variáveis Analisadas	48
8.2. Percepção Subjetiva do Esforço	52
8.3. Infecções do Trato Respiratório Superior	53
9. DISCUSSÃO	56
9.1. Cortisol	57
9.2. Percepção Subjetiva do Esforço	58
9.3. IgA e ITRS em Função da Sucessão de Jogos.....	58
10. CONCLUSÕES	61
11. APLICAÇÕES PRÁTICAS.....	62
12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
13. ANEXOS	76

1. INTRODUÇÃO

Especialmente na última década tem havido um aumento substancial nos estudos sobre a relação entre os exercícios físicos e a imunidade da mucosa, uma vez que há um consenso na percepção de que os atletas de alto desempenho são mais suscetíveis a infecções gastrointestinais e respiratórias e que essas são dependentes do processo de imunossupressão gerado pela alta intensidade dos treinamentos e de competições a que os atletas são submetidos (1).

Os dados apresentados na literatura científica que associam o exercício, a imunossupressão e o surgimento de infecções não são conclusivos, devido, principalmente, à variação metodológica entre os trabalhos, à não padronização dos dados ou, ainda, à falta de controle desses dados, o que dificulta as comparações entre as pesquisas (1-2). Apesar de algumas pesquisas evidenciarem essa relação (3-5), para Walsh et al. (6), por exemplo, há mais incertezas do que provas na associação entre os exercícios, particularmente os de alta intensidade, e as infecções do trato respiratório superior (ITRS).

Sabe-se que a prática de atividade física regular é amplamente divulgada como um mecanismo de melhoria dos sistemas funcionais do organismo, dentre eles o sistema imunológico. Porém, quando o estresse gerado pela prática é relativamente intenso/extenuante, as respostas neuroendócrinas do organismo podem desencadear um processo de supressão do sistema imunológico, gerando um maior risco de adquirir algum tipo de infecção, principalmente do trato respiratório superior (ITRS).

Um modelo que descreve o relacionamento entre o exercício e as infecções do trato respiratório superior (ITRS) tem sido proposto pela curva em forma de “J” (7), sugerindo que praticantes de exercícios moderados regulares têm um menor risco de infecções. Mas quando os atletas estão engajados em agendas de jogos competitivos intensos ou em períodos de treinamento intensificados, há um aumento na chance de infecções que podem estar relacionadas com uma diminuição da atividade imunológica.

Esse possível incremento da probabilidade de se contrair infecções e/ou doenças decorrentes de períodos de treinamento intensivo e rigoroso levou, entre outras, à

formação da “teoria da janela aberta” da imunossupressão (8). Tal teoria propõe que esportistas submetidos a regimes rigorosos de treinamento e/ou a competições têm incrementada a probabilidade de contraírem doenças por conta da repetida diminuição da função de seus sistemas imunes como consequência do vigoroso programa de treinamento.

Em recente revisão, Martin et al. (9) forneceram indícios para apoiar o aumento da susceptibilidade a ITRS com agentes estressores crônicos, citando pesquisas realizadas em ratos, o que é coerente com os dados observacionais sobre incidência de exercício e a doença em seres humanos (10-11).

Do ponto de vista neuroendócrino, a regulação negativa do sistema imune é possivelmente causada pelas alterações hormonais impostas pelo intenso aumento do estresse físico e mental imposto pelo treinamento físico e pelas competições (12-13).

Assim, há evidências de que o exercício tem uma influência natural no sistema imunológico, agindo nas funções das células T e B e ainda nas respostas das citocinas, a partir das modificações das secreções hormonais em adultos (14).

De forma geral, essas possíveis alterações nas funções imunológicas agem diretamente na imunidade das mucosas (intestinal e trato respiratório), inibindo a produção das imunoglobulinas, especialmente a IgA, levando o hospedeiro a uma maior incidência de ITRS.

Alguns estudos têm demonstrado que pode haver uma relação inversa entre os níveis de imunoglobulina A (IgA) e as ITRS (11, 15) e que o monitoramento da taxa de secreção de S-IgA pode ser usado para avaliar o *status* do risco para as ITRS em atletas (16).

Recentemente, Moreira et al. (17) relataram o relacionamento entre a tolerância ao estresse, a carga de treino, as ITRS e a IgA salivar em jovens jogadores de basquete de elite durante quatro semanas de treinamento regular. Os autores demonstraram um aumento na carga de treinamento, nos episódios de ITRS e uma sensação negativa para os sintomas e fontes de estresse durante a segunda semana de investigação, bem como um incremento nos níveis de cortisol e diminuição nos valores de IgA.

Além disso, Cunniffe et al. (10) apresentaram provas de que o monitoramento de IgA, em conjunto com lisozima salivar, pode ser utilizado em avaliações do estresse do exercício e do risco de ITRS em jogadores de rúgbi.

Os autores propuseram que o estresse induzido pelo incremento do cortisol pode contribuir para a redução da imunidade da mucosa que, quando diminuída, pode predispor os jogadores a um aumento no risco de doenças. Na verdade, o treinamento de alta intensidade e volume combinado com a alta demanda psicológica do esporte, mas com períodos de recuperação insuficientes, pode induzir a respostas indesejáveis que podem afetar a *performance* atlética dos jogadores (18).

Além disso, Page et al. (19) indagam sobre a possibilidade de equipes ou grupos de atletas terem, possivelmente, um risco elevado de transmissão de doenças do trato respiratório na própria prática da modalidade, uma vez que são sujeitos a aglomerações em recintos como vestiários, quartos coletivos e ônibus, principalmente quando confinados em regime de concentração para a participação em um treinamento ou campeonato específico.

Adicionando a esses fatores de perturbação impostos, não é incomum para jovens atletas estarem em constante pressão para executar bem suas funções, especialmente se a competição representar a “oportunidade principal” para que se tornem atletas profissionais. Trata-se de uma situação típica que pode induzir a desafios fisiológicos e psicológicos que interferem diretamente nos parâmetros imunes e hormonais, induzindo a incrementos no risco de ocorrências de ITRS e a alterações na percepção da carga de treinamento e de competição.

Pode-se afirmar que, apesar de haver pesquisas que demonstram a associação entre o estresse físico e competitivo e a imunossupressão em vários esportes, há ainda algumas lacunas a serem preenchidas, principalmente no caso dos esportes coletivos em âmbito competitivo envolvendo jovens atletas que ainda podem não ter a experiência física e psicológica necessária para suportar a exigência do alto nível esportivo.

Apesar de a implicação da observação de uma possível alteração nos níveis de IgA salivar pós exercício intenso ser de grande interesse para a ciência do esporte, bem como a possível relação da imunossupressão com as respostas hormonais ser de

interesse para as ciências da saúde, nota-se que poucos são os dados obtidos na população específica de adolescentes que participam de competições esportivas de alto nível, principalmente quando se trata de competições sucessivas em um curto período de tempo.

Até a presente data não há nenhum trabalho que descreva o impacto de um período de competição de curto prazo em jovens jogadores de futebol de alto nível, levando em consideração as respostas imunes e hormonais juntamente com as ITRS, além dos relatos da percepção da carga de treinamento.

Escassos também são os estudos que consigam estabelecer uma relação entre as infecções do trato respiratório superior, o rendimento físico e as alterações imuno-endócrinas no organismo.

Acredita-se que diferentes efeitos no comportamento diferenciado nas alterações hormonal (cortisol) e imune (imunidade da mucosa – visto pela alteração na produção de S-IgA) poderão ser observados em função da característica distinta da organização da competição analisada. Sabe-se que essa competição difere pela quantidade de jogos em um curto período de tempo, o que possivelmente gera uma alta demanda física e psicológica que pode interferir negativamente na saúde imunológica dos jovens atletas.

Assim, o objetivo deste estudo foi compreender o possível efeito acumulativo do estresse físico gerado por jogos competitivos sucessivos nas atividades hormonais e imunes, bem como na incidência de ITRS em atletas jovens futebolistas, envolvidos em competições importantes em um curto espaço de tempo.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar possíveis alterações da concentração da S-IgA e de cortisol salivar e a incidência de sinais e sintomas de infecções do trato respiratório superior durante o período de jogos sucessivos.

2.2. Objetivos específicos

1. Verificar como a sucessão de jogos pode interferir nos índices de imunidade da mucosa e de cortisol salivar, assim como na percepção de esforço dos atletas.
2. Examinar a relação entre as possíveis alterações das respostas do cortisol salivar, da concentração de S-IgA e a incidência de sinais e sintomas associados à ITRS.
3. Determinar qual forma de expressão de IgA (concentração absoluta de S-IgA (S-IgA abs), taxa de secreção da IgA (S-IgAtaxa)) pode melhor prever a incidência de infecções/inflamações do trato respiratório superior (ITRS), ou ainda, qual forma de expressão da imunoglobulina salivar A é mais sensível e melhor se relaciona com as possíveis alterações do hormônio cortisol decorrentes do processo competitivo no futebol.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Sistema Imune - Aspectos Gerais

O sistema imunológico é formado por um conjunto de células e moléculas que têm como principal função o ataque a agentes estranhos (infecciosos ou não), além de agir na remoção de células mortas e de detritos celulares e ainda, estabelecer a memória imunológica do organismo a partir de células hematopoiéticas pluripotentes, localizada na medula óssea (20-21).

O sistema de defesa do organismo é dividido em Imunidade Natural e Imunidade Adquirida, sendo esses mecanismos os responsáveis pelas reações imediatas e tardias, respectivamente, do sistema imunológico.

A **Imunidade Natural ou Inata** é formada por barreiras naturais (pele, epitélio da mucosa, linfócitos intra-epiteliais), fagócitos (macrófagos, neutrófilos), células *natural killer* (NK), interleucinas (IL) 1,10,12,15, interferon (INF), *transforming growth factor* (TGF- β), fator de necrose tumoral (TNF), sistema complementos (proteínas plasmáticas (C1, C3b, C5a, entre outras)).

Essas células e moléculas são pré-existentes e estão programadas para responder de forma bastante rápida aos agentes estranhos, independentemente do contato anterior ao antígeno para ser iniciada e funcionam como a linha de frente no combate a substâncias estranhas ao organismo (22). A atividade da imunidade inata desencadeia os sinais que, juntamente com a ação do antígeno, ativam a resposta imune adquirida, estimulando a atividade linfocitária (20). Trata-se, portanto, da primeira linha de defesa contra patógenos infecciosos e está intimamente envolvida no dano, na reparação e no remodelamento tecidual (6).

É consenso que, no exercício agudo, primeiramente há uma resposta rápida e profunda no aumento do número de neutrófilos sanguíneo, seguido por um aumento atrasado na contagem dos neutrófilos algumas horas após o estímulo físico. Essa resposta depende da intensidade e do volume do exercício e está possivelmente relacionada à tensão de cisalhamento e das catecolaminas, no caso do primeiro

aumento, enquanto o aumento tardio pode ser devido à liberação de neutrófilos na medula óssea, induzida pelo cortisol (6).

Quanto à resposta de outras citocinas inflamatórias, tais como os monócitos, os macrófagos e as células NK, essas também são aumentadas na realização de exercícios agudos em função do exercício.

Em resumo, o processo de adaptação aguda e crônica do sistema imune inato em função do exercício físico é iniciado por mecanismos que incluem estresse oxidativo, aumento da taxa metabólica, ativação de proteínas de choque térmico, aumento de catecolaminas, cortisol e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) que, possivelmente, podem levar a (1) o reconhecimento do patógeno por alteração da expressão de moléculas de reconhecimento, (2) o aumento do tráfico celular, por hematopoiese, por apoptose e por expressão de moléculas de adesão, e (3) ainda, na função efetora, pela expressão de citocinas e processamento do antígeno (6).

A Imunidade Adquirida ou Adaptativa é formada pelos Linfócitos B e T e seus produtos, tais como as células imunocomponentes (anticorpos (IgA, IgG, IgM, IgE)) e as citocinas (IL (2,4,5), INF- γ , TGF- β) que estão presentes no sangue e na linfa, como células circulantes, em placas celulares nos órgãos linfoides (*Peyer`s Patches*) e em quase todos os tecidos (23).

A habilidade desse sistema em defender o hospedeiro contra agentes estranhos está concentrada em três únicos métodos. O primeiro consiste no reconhecimento de marcadores antigênicos a um patógeno específico, o segundo está relacionado com a habilidade para fornecer um ataque celular e molecular no organismo invadido e o terceiro método é a capacidade de reconhecer os invasores previamente apresentados, que acaba por acelerar e potencializar as respostas subsequentes do mesmo antígeno (24).

Esse sistema de defesa necessita de contato prévio com o antígeno e pode reconhecer uma quantidade muito maior de agentes estranhos quando comparado com a imunidade inata. Além disso, a resposta imune adaptativa gera a formação de linfócitos de memória, que é altamente específica para um dado patógeno (20).

A imunidade adquirida é gerada a partir da ativação dos linfócitos corporais, dispostos nos órgãos linfoides primários (timo, medula óssea) que, juntamente com o baço, são responsáveis pelo combate aos antígenos que chegam à corrente sanguínea e nos órgãos linfoides secundários que são formados pelos *linfonodos* e pelos tecidos linfoides como baço e os tecidos linfoides associados à mucosa, esses divididos em tecido linfoide associado à região nasal e bronquial, as tonsilas (amígdala), além das *Peyer's Patches*, situadas na área inferior do intestino delgado (22-23, 25).

Os tecidos linfoides associados à mucosa, por exemplo, providenciam uma proteção importante nas mucosas de superfície, assim como nos pulmões e no trato gastrointestinal. A exposição do tecido linfoide, presente nos tecidos periféricos, e das células do hospedeiro ao antígeno pode desencadear dois tipos de imunidade, a mediada por células e a imunidade humoral (formação de anticorpos).

A imunidade mediada por células é estimulada a partir dos linfócitos T (pré-processados no timo são disseminados através da circulação sanguínea e se alocam nos tecidos linfoides de todo o corpo), enquanto os linfócitos B (processados no fígado, na fase intrauterina e na medula óssea após o nascimento) são responsáveis pela formação e secreção continuada dos anticorpos ou imunoglobulinas¹ (Ig), promovendo a imunidade humoral.

Os linfócitos T e B que emergem dos órgãos linfoides (timo e medula óssea) e que não tenham encontrado um antígeno são denominados linfócitos *naïves* e, a partir do momento em que há esse contato, os linfócitos T específicos formam células T ativas e também os linfócitos B específicos são ativados para formar as imunoglobulinas (22, 25).

Após a ativação dos linfócitos *naïves* pelos antígenos, ocorre a proliferação e a diferenciação dessas células em **células efectoras** (que têm a capacidade de eliminar os antígenos e incluem as células T auxiliares e células B secretoras de anticorpos) e **células de memória** (linfócitos T e B ativados por antígenos, responsáveis pelas respostas mais rápidas e intensas após a primeira exposição ao antígeno) (20, 25).

Além da ativação direta do sistema imune adquirido, esse sistema é acionado a partir do processo de fagocitose e de digestão parcial dos agentes estranhos pelos

¹ Nesta revisão, anticorpo e imunoglobulina serão citados como sinônimos.

macrófagos, que transferem o antígeno pelo contato célula a célula para os linfócitos T, ativando os linfócitos específicos. Além disso, os macrófagos liberam uma citocina, a interleucina-1, que promove crescimento e reprodução dos leucócitos. Os linfócitos T induzem a diferenciação para linfócitos B para a produção de imunoglobulinas.

3.1.2. O papel das imunoglobulinas no sistema imunológico

As imunoglobulinas são importantes proteínas efetoras dentro do sistema imune, formadas por combinações de peptídeos de cadeias leves e pesadas. Essa combinação permite à imunoglobulina ter duas porções, denominadas porção variável e porção constante, sendo a primeira responsável pela especificidade da imunoglobulina, enquanto a segunda determina a mobilidade e outras propriedades biológicas (25).

Os anticorpos são difundidos através dos fluidos corporais e também podem ser inseridos na superfície de outras células efetoras imunes. Cada uma das imunoglobulinas é específica para um antígeno, uma vez que todas, apesar de apresentarem características estruturais básicas, revelam uma multiplicidade nas regiões estruturais que são conectadas aos antígenos. Assim, cada anticorpo só poderá neutralizar o antígeno contra o qual ele foi sintetizado (20).

As imunoglobulinas são distribuídas em cinco classes gerais, também chamadas de **isótipos**, de acordo com a estrutura molecular, tamanho e função, que são denominadas IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Nos seres humanos, os isótipos IgA e IgG podem ser subdivididos em IgA 1 e 2 e IgG 1,2,3 e 4. Os diversos isótipos e subtipos acabam por exercer funções efetoras diferentes, de acordo com suas estruturas moleculares e só são efetivamente ativos a partir de sua ligação com o antígeno e não pela forma livre (*Ig livre*) (20).

Na *figura 1* é apresentado um resumo sobre os tipos de imunoglobulinas, suas principais funções, localizações e concentração sanguínea.

Quadro1: Localização, concentração sanguínea e as principais funções das imunoglobulinas (20, 24-27)

	IgA	IgD	IgE	IgG	IgM
% plasma sanguíneo	15 a 20%	0,2%	0,002%	75 a 80%	5 a 10%
Localização	Presente nas secreções mucoserosas e no lúmen respiratório e gastrointestinal na forma dimérica (S-IgA)	Localizada apenas na superfície do linfócito B	Localizada na superfície dos mastócitos e basófilos	Sangue, linfa, lúmen do intestino	Superfície dos linfócitos B
Funções	Resistente à proteólise, imunidade das mucosas	Atua como receptores de antígenos, ativando os linfócitos B <i>naïves</i>	Participa dos processos alérgicos e da lise de parasitas multicelulares, como os vermes	Ativa a fagocitose, neutraliza antígenos e atua na imunidade neonatal	Primeiros anticorpos produzidos no início da resposta imune. Receptor a antígeno de Linfócitos B <i>naïves</i>

3.1.3. Imunoglobulina A – IgA

Dentre todos os isótipos dos anticorpos, a imunoglobulina A (IgA) é que desempenha um papel fundamental na imunidade da mucosa, já que exerce maior efeito na resistência do hospedeiro para a maioria dos microorganismos (28).

A imunoglobulina A representa, aproximadamente, 15 a 20% de todos os anticorpos presentes no organismo humano e está, em sua maior parte, presente nos tecidos linfoides associados às mucosas, embora quantidades mínimas também possam ser encontradas na circulação sanguínea. A IgA sintetizada por plasmócitos existentes na lâmina própria liga-se a uma proteína (componente secretório) no epitélio, possibilitando assim sua secreção para o lúmen das mucosas do trato gastrointestinal e urogenital, das glândulas lacrimais, mamárias (colostró e leite) e no trato respiratório (nos brônquios associados ao tecido linfoide e glândulas salivares e nasais associadas ao tecido linfoide) (1, 29).

Existem duas subclasses de IgA na forma monomérica, a IgA 1 e a IgA 2, e na forma dimérica IgA secretora (S-IgA) (recebe esse nome porque conserva fragmentos do componente secretório após sua secreção para a superfície luminal da célula epitelial)(29).

O principal anticorpo do sistema imunológico da mucosa é a S-IgA, formando a primeira linha de defesa (mediadora primária da imunidade da mucosa), tendo, portanto, função importante no sistema imunológico da mucosa contra colônias ou agentes infecciosos na superfície da mucosa a partir de exclusão, neutralização e eliminação dos patógenos virais (6, 28-29).

A S-IgA realiza a proteção da superfície da mucosa por algumas vias: a S-IgA pode impedir a fixação na mucosa ou a entrada no interior do organismo de agentes patogênicos; pode também neutralizar vírus intracelulares a partir da ligação com proteínas virais dentro do epitélio da mucosa e, assim, limitar a replicação viral; a S-IgA pode ainda se ligar ao antígeno que atravessou ou tenha sido produzido na submucosa e o complexo imune pode ser ativamente transportado através do epitélio via componente secretório para o conteúdo luminal para eliminação (1).

Em indivíduos imunizados, as S-IgAs da mucosa e salivares reconhecem e se ligam a epitopos virais, bloqueando a entrada do antígeno na mucosa e, assim, reduzindo a suscetibilidade à infecção secundária (9).

3.1.3.1. S-IgA e Infecções do Trato Respiratório Superior (ITRS)

As infecções virais do trato respiratório superior, segundo Martin et al (9), representam a forma de maior prevalência de doenças infecciosas, causando mais de 7% do total de mortes em ambos os sexos em 2004. Essas mortes são mais associadas às crianças e idosos, além de indivíduos que têm algum tipo de comprometimento imunológico.

A duração de uma infecção viral do trato respiratório pode ser, aproximadamente, de 7 a 14 dias, e seus sintomas são congestão nasal, tosse, coriza, febre, dores no corpo, mal-estar e, em alguns casos, morte (9).

Os vírus causadores das ITRS invadem a mucosa respiratória e se replicam dentro das células vivas do hospedeiro. Por serem metabolicamente insuficientes, necessitam totalmente desse hospedeiro para sua replicação e síntese de proteínas.

Os principais vírus que atacam o sistema respiratório são Rhinovirus (vírus que ataca preferencialmente as vias aéreas superiores) e o Influenza (vírus que pode acometer as vias aéreas inferiores, sendo um importante potencializador da pneumonia).

Os anticorpos antivirais são a linha de frente da imunidade adquirida contra infecções virais, evitando a entrada e a ligação do vírus na célula do hospedeiro (20). Assim, a S-IgA representa uma das primeiras linhas de defesa do corpo contra as infecções relacionadas com as ITRS (15).

Provavelmente a atividade essencial dos anticorpos antivirais seja a neutralização das partículas virais livres. De acordo com Burton (30), a neutralização é definida como a perda de infectividade, resultante da ligação de um anticorpo com uma partícula do vírus (gerando mudanças conformacionais no envelope viral ou em moléculas do capsídeo) (20, 30).

A imunidade humoral se sustenta na necessidade de neutralizar o agente viral antes que esses possam acessar o interior das células, visto que, a partir desse momento, as imunoglobulinas têm limitada a sua resistência ao vírus (20).

Dessa forma, a manutenção da integridade dos mecanismos de defesa humoral (concentração de S-IgA) pode ser um fator preponderante na imunidade da mucosa, visto que esse é o principal local de entrada de patógenos virais no sistema respiratório.

3.1.4. Secreção salivar

De acordo com Glesson (1), a saliva vem sendo a secreção escolhida para os estudos do sistema imune da mucosa em humanos, principalmente pelo fato de sua coleta não ser invasiva, o que facilita sua utilização em qualquer faixa etária. Para isso, entretanto, devem ser levados em consideração alguns fatores que podem afetar a composição salivar, como a taxa de secreção salivar, se a secreção é natural ou estimulada, possíveis variações hormonais, aspectos nutricionais, além dos níveis de hidratação do avaliado. Desta forma, a secreção salivar influencia diretamente a

concentração de S-IgA e, assim, deve ser objeto de estudo e análise para minimizar eventuais distorções.

A secreção salivar é realizada principalmente pela mistura complexa de secreções das glândulas sublingual, parótidas e submandibular. Essas glândulas produzem dois tipos de secreção de proteína (serosa e mucosa) e são reguladas pelo sistema nervoso autônomo, portanto, inervações adrenérgicas simpáticas e inervações colinérgicas parassimpáticas (25, 31). A estimulação das glândulas submandibulares pelos impulsos do nervo parassimpático gera um elevado volume de saliva, enquanto a estimulação simpática leva a uma redução da secreção (32-33).

O incremento do fornecimento de sangue, dado pela vasodilatação, para as glândulas salivares está associado às maiores taxas de secreção salivar, enquanto a diminuição gera menor liberação salivar (31). Tal efeito inibitório do sistema simpático, gerando vasoconstrição de vasos sanguíneos, diminui o aporte de água para a produção de saliva, além de estimular a vasoconstrição das próprias glândulas salivares, podendo alterar a taxa de fluxo salivar e, assim, influenciar significativamente na composição salivar (31).

A diminuição do fluxo salivar pode influenciar na liberação de S-IgA, fazendo com que haja uma diminuição na sua liberação.

Outros fatores como a idade do indivíduo, o ritmo circadiano, respostas secretomotoras induzidas por reflexo, duração e intensidade da estimulação da glândula salivar e, ainda, a realização de exercícios físicos prolongados também podem influenciar na secreção salivar (2, 31).

Libicz et al. (28) demonstraram que há uma relação direta entre o aumento do volume de exercícios físicos e a diminuição do fluxo salivar em triatletas que participaram de uma competição internacional de ciclismo (*French Iron Tour*), com duração de seis dias.

Esse aumento da inibição da taxa de secreção salivar vista nos exercícios prolongados pode estar relacionado com o nível de desidratação dos atletas. Estudos mostram que o decréscimo da taxa de secreção salivar deve estar mais relacionado com a própria queda da hidratação do que propriamente o aumento das catecolaminas (2, 32, 34).

Uma forma de inibir essa diminuição do fluxo e manter um nível adequado de secreção salivar seria a manutenção da hidratação durante todo o tempo da realização da atividade. Dessa forma, Laing et al. (32) e Bishop et al. (34) sugerem que a ingestão de líquidos durante o evento físico mantém a região bucal hidratada, gerando o estímulo necessário para que a produção salivar não seja diminuída e, assim, não haja influência da desidratação na resposta da S-IgA durante um esforço físico intenso e prolongado.

3.2. Imunossupressão da Mucosa Associada ao Exercício Físico

A primeira pesquisa que relaciona o exercício físico e a integridade da mucosa foi realizada por Tomasi et al. (35) em 1982, que verificaram uma diminuição significativa de S-IgA após uma competição de esqui de 50 km para os homens e 20 km para as mulheres.

A partir dessa pesquisa, as investigações relacionadas com a vulnerabilidade do atleta em adquirir infecções do trato respiratório têm se dado a partir da proposta do relacionamento entre a intensidade/duração do exercício e a imunossupressão.

Condições estressantes como o treinamento físico e as competições podem alterar drasticamente a concentração e a composição das imunoglobulinas, levando o indivíduo a ficar suscetível a infecções, principalmente do trato respiratório superior. Porém, é possível afirmar que não há diferenças significativas nos níveis de S-IgA entre atletas e não atletas, exceto para os que experimentam treinamentos realmente intensos (4, 6, 36).

Dessa forma, os atletas que se submetem a treinamento exaustivo e/ou a importantes competições são suscetíveis a um aumento no número de infecções do trato respiratório superior (ITRS) (37).

A relação entre a intensidade ou tempo de duração do exercício e as ITRS é demonstrada pela curva em forma de “J” proposta por Nieman (38-39), que determina que os exercícios de intensidade moderada podem estar relacionados com a melhoria na habilidade do hospedeiro em resistir à infecção, melhorando de forma geral os

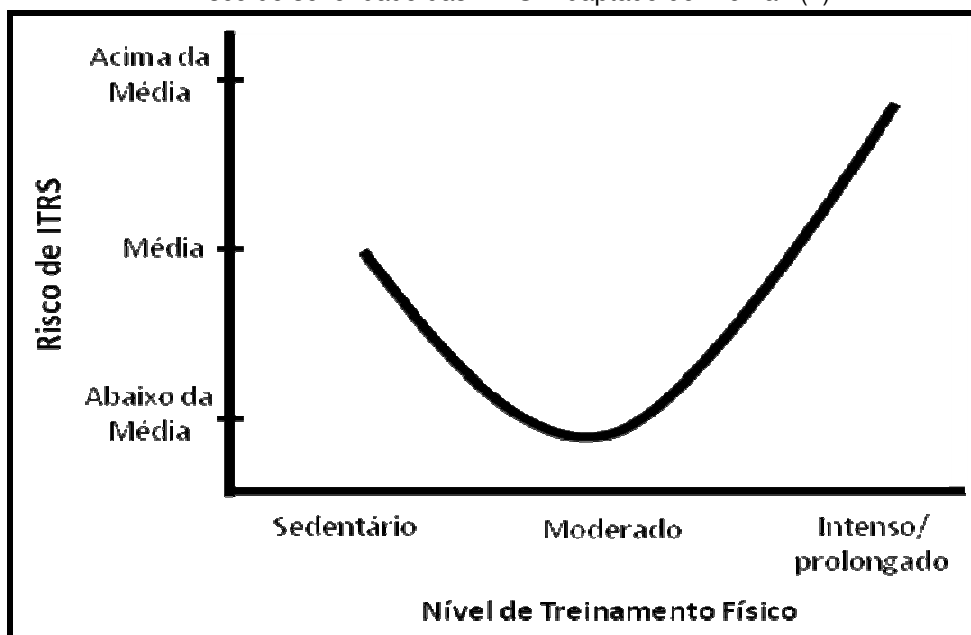
padrões imunológicos em níveis acima dos indivíduos que praticam atividades físicas recreacionais e dos sedentários, enquanto os praticantes de atividades de alta intensidade, ou seja, atividades que ultrapassam determinado limite na intensidade do esforço, tendem a uma redução da atividade imunológica, levando a um aumento no risco de infecções gerais, principalmente nas infecções respiratórias (figura 2).

Já os pesquisadores Spence et al. (5) questionaram a validade desse modelo por estar baseado somente nos sintomas associados às ITRS, não utilizando, portanto, o diagnóstico clínico da infecção, que determina o patógeno específico.

No mesmo estudo, porém, foi demonstrada, a partir de análise dos agentes patogênicos, uma similaridade dos resultados com a proposta da curva em forma de “J”, suportando assim, sua hipótese.

A partir dessas considerações, pode-se supor que cargas intensas de treinamento ou mesmo situações estressantes como as de competição, poderiam resultar em imunossupressão e, assim, incrementar a probabilidade de o atleta contrair doenças e infecções (8).

Figura 1: Modelo *J-shaped* dose-dependente entre o nível de treinamento físico e o risco de severidade das ITRS. Adaptado de Nieman (7).



Glesson et al. (40) sugerem que as pesquisas relacionadas com a imunidade da mucosa frente ao exercício e/ou treinamento físico devem, primariamente, responder a três questões-chave: quais são os efeitos (i) agudos e (ii) crônicos do exercício na concentração da imunoglobulina (Ig) e (iii) se existem diferenças significativas nessas concentrações no repouso ou pré-exercício entre os indivíduos altamente treinados e os indivíduos sedentários.

As alterações agudas podem ser observadas pelas alterações nas concentrações de imunoglobulinas imediatamente após e depois de algumas horas da realização do exercício (efeito do exercício), e as alterações crônicas devem ser observadas ao longo de alguns dias, semanas, meses ou anos (efeito do treinamento).

Em relação aos efeitos agudos do exercício na imunidade da mucosa, alguns estudos com atletas de alta *performance* mostram que, geralmente, os exercícios intensos de longa duração resultam em diminuição nos níveis de IgA salivar imediatamente após os exercícios, resultando em imunossupressão (40). Gleeson (41) indica que uma única e aguda sessão de carga intensa tem um efeito depressivo temporário na função imune e essa condição está bem associada com o incremento de ITRS nas semanas seguintes ao evento.

Em estudo realizado com mais de 2.300 maratonistas, participantes da maratona de Los Angeles, foi demonstrado que a incidência de ITRS nos participantes foi cerca de seis vezes (12% do total investigado) maior do que nos atletas que tinham um treinamento parecido, mas não participaram da maratona (2,2% do total). Com isso, foi sugerido que os corredores podem experimentar maior chance para as ITRS durante o treinamento intenso ou após uma competição de maratona (42).

Outro estudo com participantes de triatlon (modalidade olímpica) mostrou decréscimo na taxa de fluxo salivar e diminuição na concentração de S-IgA após 5 minutos de descanso, chegando a uma diminuição de cerca de 40% em relação ao pré-teste, além da diminuição da concentração absoluta de IgA quando relacionada à proteína total após uma única sessão competitiva (43).

As respostas imunológicas agudas em nadadores foram investigadas por Dimitriou et al. (44), que observaram diminuição na taxa de secreção de IgA após um teste de 5 séries de 400m crawl, em uma intensidade de 85% do tempo máximo para a

distância, embora, em valores absolutos, não tenha havido alteração na concentração de S-IgA.

Laing et al. (32) relataram uma redução na S-IgA em ciclistas que realizaram uma sessão de 2h em bicicleta ergométrica mantendo uma intensidade de aproximadamente 62% do consumo máximo de oxigênio em 2 momentos específicos, com variação na temperatura e na umidade relativa do ar. Essa diminuição ocorreu em função do exercício prolongado e não pela alteração climática a que os atletas foram submetidos.

Sari-Sarraf et al. (45) realizaram um protocolo de exercícios agudos intermitentes e contínuos em jovens saudáveis que praticavam atividades físicas moderadas, não tendo sido verificada nenhuma diminuição significativa na S-IgA entre e após os exercícios sugeridos.

Em pesquisa recente com lutadores de Kickboxing, Moreira et al. (46) não identificaram alteração na concentração de IgA após 3 rounds de 4 min de luta. Os autores sugeriram que essa condição possivelmente foi observada pelo tempo total do combate que, embora intenso, não teve a duração necessária para haver diminuição da imunoglobulina A.

Moreira et al. (47) também pesquisaram esportes coletivos, analisando um jogo de futebol com 24 jogadores profissionais. Os resultados indicaram que o estímulo do jogo não havia sido suficiente para alterar os níveis de concentração de IgA e da taxa de secreção de S-IgA. Apesar disso, porém, foi identificado um decréscimo na IgA em relação à proteína total.

Um estudo similar com 16 jogadores colegiais de rúgbi analisou as concentrações de IgA após um jogo de 80 minutos e não foi encontrada diferença significativa pré e pós jogo para a taxa de secreção de S-IgA, embora essa tenha tido uma diminuição de cerca de 13% (8).

Assim, é possível inferir que os resultados da concentração de S-IgA absoluta após a realização de atividades de treinamento e/ou de competições agudas são contraditórios e carecem de mais investigações mas que, possivelmente, a S-IgA é afetada mais intensamente pela duração do que pela intensidade do exercício agudo.

Quanto aos efeitos crônicos do estímulo, pesquisas demonstram uma maior congruência nos resultados embora, segundo Glesson (41), os níveis de S-IgA variam

amplamente entre os indivíduos. Enquanto alguns estudos identificaram concentrações de S-IgA inferiores em atletas de *endurance* em comparação com indivíduos sedentários, a maioria dos estudos indica que os níveis de S-IgA não são inferiores em atletas em comparação com não atletas, exceto quando os atletas estão envolvidos em períodos relativamente longos de treinamento e/ou competições intensas.

Durante sete meses, Gleeson et al. (48) acompanharam um grupo de 26 atletas de natação entre 16 e 24 anos de idade que nadavam, em média, de 20 a 25 km por semana e compararam com 12 indivíduos participantes da comissão técnica. Os resultados apontaram uma diminuição significativa dos valores de S-IgA em repouso nos atletas em comparação com o grupo controle, demonstrando, ainda, uma associação entre o treinamento de longa duração e o nível de intensidade do treino.

No estudo realizado por Libicz et al. (28), com oito triatletas participantes do *French Iron Tour* (competição realizada em 6 dias consecutivos e, em cada dia, percorrendo distâncias diferentes), foi encontrada uma diminuição de aproximadamente 50% nas concentrações de S-IgA após a competição, sugerindo que o exercício intenso repetido diariamente tenha tido o efeito negativo acumulativo nos níveis basais de S-IgA.

Já Novas et al. (49) analisaram as ITRS e os níveis de S-IgA no período de 12 semanas de treinamento em setenta jogadoras de tênis que realizavam um treino intenso durante uma hora. Foi identificada a diminuição da S-IgA após os jogos e essa diminuição estava positivamente relacionada com a duração da carga de treinamento realizado durante o dia anterior e na semana da avaliação. Embora houvesse supressão de S-IgA salivar induzida pelo exercício, essa não podia prever com precisão a ocorrência de ITRS no referido grupo de atletas.

O efeito crônico do treinamento sobre a imunidade da mucosa e o risco de ITRS foi observado em um estudo que acompanhou jogadores de futebol americano durante 6 meses. Nesse estudo, Fahlman e Engels (15) demonstraram que as sessões de treinamento no esporte resultaram em um decréscimo significativo tanto na S-IgA quanto na taxa de secreção de IgA, bem como um aumento nos sinais e sintomas de ITRS, que foram inversamente proporcionais.

Em pesquisa realizada com jogadores de basquete de alto nível e membros da comissão técnica, acompanhados durante 17 dias de preparação para um campeonato internacional, foi identificada uma diminuição dos valores de S-IgA em ambos os grupos, demonstrando que o estresse físico e psicológico gerado pelos dias de treinamento anteriores a uma competição importante pode ter influenciado a imunidade da mucosa (50).

A partir da análise dos resultados das pesquisas realizadas, pode-se inferir que os estudos que apontam uma correlação entre as alterações na imunidade da mucosa e a incidência de ITRS são representativos frente ao pequeno número de estudos que não demonstram tal correlação (41).

3.3. Cortisol, exercício e imunossupressão

O estresse físico e/ou psicológico aciona o sistema neuroendócrino, envolvendo principalmente a ativação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal². Essa via é utilizada sempre que o organismo tem alterada a sua homeostase frente a algum agente estressor (51).

O cortisol tem um papel fundamental no metabolismo energético, na regulação cardiovascular, no sistema nervoso central, além de ser um potente agente antiinflamatório, ajudando, assim, o organismo a lidar com o estresse (52). Dessa forma, o cortisol é conhecido como um marcador do mecanismo de adaptação do eixo hipotálamo, hipófise, adrenal (HHA) humano para a exposição repetida do estresse físico e/ou psicológico.

No estresse do exercício físico, o cortisol é, provavelmente, o hormônio mais afetado, e seus níveis circulantes são alterados por diferentes formas de exercícios. Assim, o cortisol tem sido utilizado para determinar o nível do estresse fisiológico que é imposto ao indivíduo durante sessões únicas ou repetidas de exercícios físicos (53).

² Hipotálamo: liberando fatores liberadores de adrenocorticotropina; Hipófise: liberando adrenocorticotropina - ACTH e Adrenal: estimulando a liberação dos glicocorticóides (cortisol e corticosterona).

Dessa forma, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) parece desempenhar um papel essencial na adaptação aos estresses de treinamento (54-55). Dependendo da intensidade e duração do exercício, hormônios como a testosterona ou o cortisol apresentam alterações quantitativas sinalizando, respectivamente, um estado anabólico ou catabólico (56).

Alguns autores têm sugerido que a relação testosterona/cortisol pode ser um importante marcador de *overtraining*³ ou *overreaching*⁴ quando a razão cai abaixo de 30% ou mais (58-59).

Por outro lado, Eichner (60) afirma que a razão testosterona/cortisol não se altera consistentemente e assume que medidas de resposta do cortisol isoladas em atletas submetidos a exercícios de alta intensidade apresentam-se de forma bastante promissora, pois, indivíduos com excesso de treinamento parecem exibir algum tipo de alteração do eixo HHA, com alteração da resposta do ACTH e do cortisol ao estresse.

Em estudo com ratos submetidos a 6 semanas de treinamento de natação, Park et al. (61) observaram essas alterações e concluíram que há aumento agudo seguido de uma atenuação da elevação dos níveis basais da atividade do eixo hipófise-adrenal com o treinamento físico crônico (após 4 e 6 semanas de treino). Essas modificações foram explicadas através de alterações transitórias da transcrição gênica dos receptores glicocorticóides na hipófise e no núcleo paraventricular do hipotálamo, bem como pela supressão transitória da liberação do hormônio liberador de corticotropina.

O aumento da liberação de cortisol tem o principal propósito de regular os níveis da glicose sanguínea, porém, embora seja sabido que esse hormônio aumenta durante o exercício (exercícios realizados em intensidades iguais ou acima de 60% do consumo máximo de oxigênio ativa o eixo HHA levando ao incremento significativo da secreção

³ *Overtraining*: A síndrome do *overtraining* é uma condição de fadiga, muitas vezes associada a infecções frequentes e depressão, que ocorre após treinamentos intensos e de competições. Os sintomas não desaparecem após, aproximadamente, duas semanas de descanso adequado, e não há nenhuma outra causa médica identificável.

⁴ *Overreaching*: Estresse agudo desencadeado por exercício exaustivo, normalmente, realizado em dias consecutivos, com recuperação incompleta, que resulta em deterioração temporária da qualidade de desempenho físico e sua recuperação é rapidamente reversível.
(57. Kuipers H. Training and overtraining: an introduction. Med Sci Sports Exerc. 1998 Jul;30(7):1137-9.)

de cortisol), a maioria dessas mudanças ocorre após a realização do estímulo físico (52).

De acordo com alguns autores (62-64), um aspecto relevante acerca dos fatores estressantes que podem influenciar nessa dinâmica é o fator psicológico, que tem incidência direta no aumento do cortisol em atletas.

Filaire et al. (63) observaram que o estresse competitivo em mulheres jogadoras de vôlei e handebol induziu a um maior aumento da resposta hormonal em comparação com os exercícios realizados em laboratório, enquanto Haneishi et al. (64) encontraram resultado similar em jogadoras colegiais de futebol que realizaram jogos competitivos em relação com a prática regular dessa modalidade. Os valores de cortisol aumentaram em ambos os grupos, porém com um aumento maior nos que participaram de competições, que ainda tiveram maior ansiedade cognitiva e somática⁵ pré e pós-jogo, quando comparadas com a ansiedade das meninas que realizaram a prática não competitiva. Esses dados demonstram que as variáveis fisiológicas, juntamente com as psicológicas, contribuem para aumentar as respostas dos hormônios do estresse nos jogos competitivos.

Elloumi et al. (62) demonstraram um aumento agudo do cortisol após a realização de um jogo competitivo de rúgbi, com valores de aproximadamente 2,5 vezes maior quando comparados com os valores de repouso para o mesmo horário. Entretanto, após quatro horas de repouso, os valores retornam aos níveis basais, enquanto a relação testosterona/cortisol se mantém aumentada na fase pós-competitiva, nos 6 dias de recuperação posteriores ao jogo.

Provavelmente, isso acontece para propiciar a recuperação da quebra da homeostase induzida pelo estresse mental e físico associados a uma partida de rúgbi, o que não acontece em exercícios realizados em laboratório, que são, provavelmente, incapazes de levar a um estresse visto em jogos competitivos.

Resultados similares foram vistos por Filaire et al. (66), que compararam os níveis de cortisol em jogadoras de vôlei e handebol que realizaram jogos competitivos

⁵ *Ansiedade Cognitiva* está relacionada com os pensamentos negativos e duvidosos a respeito de obter êxito, enquanto a *Ansiedade Somática* está relacionada com as reações autógenas, tais como aumento da pressão arterial, aumento da frequência cardíaca, diarreia, tensão muscular, palidez, entre outros. (65. Moraes LC. Ansiedade e desempenho no esporte. Revista brasileira Ciência e Movimento. 1990;4(2):51-6.)

em nível nacional e regional, encontrando um aumento de 77% nas concentrações de cortisol nos jogos nacionais em comparação com as que participaram de jogos regionais, que tiveram aumento de 25% em relação aos níveis de repouso.

Moreira et al. (53), ao analisarem a cinética do cortisol de jogadores profissionais de futebol divididos em dois times (time A versus time B), em um jogo simulado, não encontraram alteração significativa dos valores de cortisol pré e pós jogo, mostrando que, ao eliminar o fator psicológico estressante, nos atletas experientes, acostumados a exigência física do jogo, o estresse físico não parece ter influência direta nas alterações hormonais.

Em outro estudo com jogadoras de futebol, Haneishi et al. (64) analisaram os valores de cortisol e de ansiedade somática e cognitiva antes e após um jogo competitivo e um jogo recreacional. Os resultados demonstraram que houve um grande aumento dos níveis de cortisol para o jogo competitivo (250%) nas jogadoras titulares e um aumento de cerca de 140% nas jogadoras reservas. Houve, ainda, uma correlação positiva com o nível de ansiedade nas jogadoras titulares, enquanto os valores do cortisol no jogo recreacional não diferiram significativamente entre os valores pré e pós.

Sendo o cortisol um hormônio catabólico, ele age na interrupção da síntese protéica, incluindo a síntese das imunoglobulinas, fazendo com que esse hormônio seja um potente imunossupressor (67-68). Dessa forma, os aumentos nos níveis de cortisol circulantes inibem a produção dos anticorpos, especialmente as imunoglobulinas A que acabam por diminuir a eficiência imune da mucosa, acarretando, por sua vez, a um incremento da tendência para as infecções/inflamações do trato respiratório superior.

Evidências sustentam a existência da interação entre respostas neuroendócrinas e imunológicas ao exercício (69-70), como, por exemplo, a elevação dos hormônios de estresse como a adrenalina, cortisol, hormônio de crescimento e prolactina, conhecidos por possuírem efeitos imunomodulatórios (71).

Porém, outros estudos mostram resultados diferentes a essa teoria. Em estudo realizado com lutadores de Kickboxing foram analisadas as respostas de cortisol e S-IgA agudamente, após 3 combates de 4 minutos cada, detectando um aumento significativo dos valores de cortisol após os combates, mas sem diminuição dos níveis

de S-IgA, ou seja, o estudo não identificou a interação entre as respostas endócrinas e imunológicas frente ao exercício agudo (46).

Assim, pode-se inferir que as variáveis fisiológicas e psicológicas combinam-se para contribuir para as grandes variações do hormônio cortisol em resposta ao estresse submetido.

3.4. Percepção subjetiva do esforço

A orientação das cargas de treinamento é motivo de grande preocupação entre técnicos e treinadores esportivos, visto que não existem muitas pesquisas nessa área específica, particularmente na quantificação dos programas de treino, seus efeitos sobre a adaptação fisiológica e, conseqüentemente, no seu desempenho. Dessa forma, vários métodos têm sido utilizados para a quantificação das cargas de treinamento, incluindo questionários, diários de treinamento, análises fisiológicas e bioquímicas, a percepção subjetiva do esforço (PSE), bem como a observação direta do treinador (72).

O esforço percebido vem sendo um método que utiliza a PSE como importante indicador do grau individual da intensidade do treinamento imposto ao atleta. A PSE é baseada na compreensão de que os atletas podem, inerentemente, controlar o estresse fisiológico do próprio organismo durante a realização de exercícios físicos e, assim, serem capazes de reconhecer e ajustar a sua própria intensidade de treinamento utilizando a sua percepção de esforço (72).

A percepção do esforço é dada a partir da relação entre o *feedback* aferente, vindo dos estímulos cardio-respiratório, metabólicos e térmicos e os mecanismos eferentes (*feedforward*), para avaliar a intensidade do exercício realizado (73). Por outro lado, Marcora et al. (74) propuseram que a PSE independe do feedback aferente, sugerindo que dada percepção do esforço ocorre somente pelo mecanismo eferente, ou seja, o valor da PSE é uma resposta ao aumento dos impulsos nervosos para os músculos esqueléticos e respiratórios (74-75).

Eston (73) sugere, ainda, que a percepção do esforço é modulada por fatores psicológicos, tais como a cognição, a memória e a compreensão da tarefa, e por fatores situacionais, como o conhecimento das características e da duração do exercício.

As investigações acerca da real importância da PSE na utilização para a quantificação da carga interna gerada pelo treinamento e/ou competição estão centradas na correlação entre os valores da PSE e na alteração das variáveis metabólicas como o percentual do consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx), o consumo de oxigênio (VO_2), a taxa de ventilação e respiração pulmonar, a concentração de lactato [La] e a frequência cardíaca (FC) (76).

Borg et al. (77) correlacionaram a PSE com a frequência cardíaca e os valores do lactato sanguíneo durante exercícios de intensidade constante de membros superiores e inferiores, a fim de verificar a possível predição das variáveis metabólicas pelo esforço percebido. Os autores concluíram que a variação da PSE pode ser explicada estatisticamente pela combinação simples da variação da frequência cardíaca e do lactato, refletindo, portanto, em importantes pistas acerca da intensidade do exercício.

Em uma meta análise realizada por Chen et al. (76) foram verificados coeficientes de correlação significativos para o VO_2 máximo, para o VO_2 , para as taxas de ventilação e respiração, além da concentração de lactato e da FC. Assim, os autores concluem que a escala de percepção de esforço de Borg mostrou-se válida para as medidas de intensidade do exercício, embora, estatisticamente, sua validade não seja tão forte como pensado anteriormente.

Por outro lado, Green et al. (78) realizaram um estudo com o mesmo enfoque, utilizando as medidas de PSE, FC e [La] em exercícios intervalados em ciclistas e encontraram resultados indicando uma correlação significativa para os valores da PSE com a frequência cardíaca e a concentração de lactato, tanto nos estímulos (séries de 2 minutos) como nos intervalos de recuperação (3 minutos de intervalo).

Em outro estudo, verificou-se a hipótese de a PSE predizer o tempo de duração do exercício até a exaustão, sendo, o exercício, realizado em ambiente com temperatura elevada (35°C). Os resultados indicaram que houve uma correlação linear inversa entre a duração do esforço e o aumento da PSE, tornando possível afirmar que,

nesse estudo, a PSE pôde prever a duração do exercício em intensidade constante, até o indivíduo atingir a exaustão (79).

O comportamento da PSE em ciclistas que realizaram 3 protocolos de distâncias diferentes (2,5; 5 e 10 km) demonstrou uma propriedade escalar com o prazo estimado para o término da sessão, sugerindo, assim, que o cérebro regula a performance física e a PSE de forma preventiva e com base na identificação da reserva metabólica (80).

Alguns estudos utilizaram a PSE como indicador da carga do treino para o monitoramento do *overtraining* e do *overreaching* (81-82). Em recente pesquisa com jovens atletas de vôlei e basquete, durante seis semanas de treinamento, foi verificado o efeito da distribuição das cargas de treinamento sobre as alterações nas fontes e sintomas de estresse. Os achados apoiam a ideia de que o monitoramento da PSE da sessão afeta diretamente a tolerância ao estresse (83).

Moreira et al. (84) também avaliaram atletas de elite do sexo feminino de canoagem de velocidade durante 7 semanas de treinamento para uma competição internacional e verificaram que houve um aumento na ocorrência de ITRS com o aumento da carga de treinamento, sugerindo que o esforço percebido da sessão pode ser útil para monitorar as ocorrências de ITRS.

Em relação à PSE e os parâmetros bioquímicos imunológicos, não há, até o momento, pesquisas que identificaram diretamente essa associação (75).

4. SUJEITOS

4.1. Modelo do Estudo

Para a realização desta pesquisa foi utilizado um estudo de caráter observacional, analítico, prospectivo, do tipo longitudinal, com o objetivo de analisar a incidência de ITRS, bem como identificar as respostas da concentração de IgA e cortisol salivar em jovens futebolistas de alto nível.

4.2. Local da Pesquisa

As coletas dos dados foram realizadas na cidade de São carlos, SP, Brasil.

4.3. Número de sujeitos participantes da amostra

A partir da utilização do método não-probabilístico casual, o total final do número de sujeitos participantes da amostra foi de 12 atletas voluntários.

4.4. Critérios de Inclusão e Exclusão

Os participantes desta pesquisa foram selecionados a partir de critérios previamente estabelecidos para a sua inclusão:

- (1) ter retornado com o termo de consentimento livre e esclarecido TCLE (Anexo I) devidamente assinado pelos pais ou responsável e, assim, aceito os critérios da pesquisa;
- (2) estar participando dos treinamentos pelo menos há 2 (dois) anos, com objetivos estritamente competitivos;
- (3) ter a idade estabelecida por essa pesquisa, ou seja, estar entre 17 e 19 anos de idade cronológica;
- (4) ter participado de, pelo menos, 50% do tempo total de cada jogo.

4.5. Carga de Treino durante o período competitivo

A fim de caracterizar a carga total de treinamento durante o período competitivo, foram descritas as atividades realizadas pelos jogadores avaliados durante os dias entre os jogos competitivos (tabela 1). Todas as sessões de treino continham uma fase de aquecimento, em que eram contemplados os exercícios gerais e de coordenação, com ou sem bola, a fase principal e uma fase de volta à calma.

Tabela 1: Distribuição das características dos treinos e seus respectivos volumes (em minutos – min.) entre os jogos competitivos:

Data	Característica do treino	Volume (minuto)
03/01	Jogo 1	
04/01	Relaxamento – Treino Técnico, musculação Membros Superiores (MMS)	60
05/01	Treino Técnico*	80
06/01	Jogo 2	
07/01	Relaxamento – Treino Técnico e MMS	60
08/01	Treino Técnico	120
09/01	Treino Técnico	80
10/01	Jogo 3	
11/01	Relaxamento – Treino Técnico e MMS	60
12/01	Treino Técnico	80
13/01	Jogo 4	
14/01	Relaxamento – Treino Técnico e MMS	60
15/01	Treino Técnico	120
16/01	Treino Técnico	80
17/01	Jogo 5	
18/01	Folga	---
19/01	Treino Técnico	80
20/01	Jogo 6	
21/01	Relaxamento – Treino Técnico e MMS	60
22/01	Treino Técnico	80
23/01	Jogo 7	

* O Treino Técnico refere-se a treinos de aprimoramento de bola parada, mini coletivos e jogo recreativo, com intensidades de baixa a moderada.

4.6. Aspectos Éticos da Pesquisa

Para a realização desta pesquisa foi solicitada autorização do diretor responsável pelo clube de futebol, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo I), informando os procedimentos do estudo, bem como a metodologia a ser aplicada, que autorizou a sua realização.

Aos pais ou responsáveis e aos próprios jogadores pesquisados também foram entregues tais termos, discriminando todos os testes e coletas realizadas, deixando clara a imediata interrupção dos testes e coletas quando o interesse fosse manifestado pelo avaliado ou se o avaliado apresentasse qualquer tipo de desconforto durante os procedimentos da coleta, sem que os motivos fossem questionados pelo pesquisador e/ou pelos auxiliares da pesquisa (anexo II).

Os TCLEs foram devidamente assinados, permitindo tanto a participação dos indivíduos como a publicação dos resultados obtidos na pesquisa. Todos os procedimentos do estudo estavam de acordo com as recomendações descritas na literatura, não incorrendo em nenhum tipo de malefício à saúde dos participantes. O sigilo das informações foi possível graças à criação de números de identificação de cada um dos sujeitos envolvidos, preservando, assim, sua privacidade, de acordo com as normas da Declaração de Helsinki de 1964.

Com isso, o estudo esteve de acordo com as “Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos” (196/96), editada pela Comissão Nacional de Saúde, tendo sido aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, processo nº982/2008 .

5. Métodos da Pesquisa

5.1. Frequência das ITRS

Para a determinação da frequência dos sintomas de infecção do trato respiratório foi utilizado um diário de registro de saúde (Anexo III), preenchido nos dias dos jogos pelo responsável pela pesquisa, a fim de registrar a incidência e a duração dos sinais e sintomas relatados. Para ser considerada uma ITRS, foram adotados os critérios utilizados por Fahlman e Engels (15):

(A) os sujeitos deveriam apresentar 3 sintomas iniciais (congestão nasal, coriza, e tosse);

(B) os sintomas deveriam estar presentes durante pelo menos 3 dias consecutivos.

Os sujeitos da pesquisa foram instruídos a relatar a intensidade dos sintomas, seguindo uma escala numérica de 1 a 3 de severidade, onde o nível 1 indicava que os sintomas não tiveram nenhum impacto na sua vida diária, o 2 indicava que houve um impacto moderado (atingiu de alguma forma sua vida diária) e o nível 3 indicava um impacto intenso (tendo uma diminuição significativa em suas atividades diárias) (15).

Os sujeitos que se enquadraram nos critérios iniciais foram submetidos a um aprofundamento, utilizando o questionário WURSS-21⁶ (anexo IV), além de terem identificados possíveis históricos de alergias.

O questionário WURSS-21 contém 21 questões do tipo *Survey* e busca colher informações de dimensões relacionadas à saúde que são negativamente afetadas por resfriados comuns. O WURSS-21 inclui 1 item de severidade global (“quanto debilitado você se sente hoje?”), 10 itens baseados em sintomas, 9 itens funcionais relacionados à qualidade de vida e 1 item de modificação geral (“comparado com ontem, sinto que meu resfriado está...”). Todos os itens são baseados em uma escala “tipo-Likert” de severidade que vai de 0 a 7.

Em caso de incerteza por parte do pesquisador principal sobre a natureza do episódio, o médico responsável pela delegação fez o diagnóstico de ITRS ou infecção

⁶ WURSS-21: Wisconsin Upper Respiratory Survey -21.

de outra natureza, sendo esse método de classificação da ITRS consistente com outros estudos similares (15, 85-87).

5.2. Percepção subjetiva do esforço

Para determinar a intensidade global do esforço do atleta após os jogos, foi utilizada a escala subjetiva de percepção do esforço de Borg (77) (Anexo V). Para a coleta da percepção subjetiva do esforço (PSE) foi utilizado o procedimento de Foster (81), que preconiza a coleta dos valores da PSE 30 min após o término da atividade realizada (treino/competição). Os jogadores foram familiarizados com esse procedimento durante as sessões de treinamento anteriores à competição.

5.3. Coleta de amostra de saliva

Para a coleta da amostra de saliva, os sujeitos foram orientados a não consumir alimentos e produtos com cafeína por, pelo menos, 2 h antes da coleta da saliva. Imediatamente antes da coleta, eles eram encorajados a lavar a boca com água destilada, a fim de eliminar possíveis resíduos. Os indivíduos estavam em uma posição sentada, com os olhos abertos, cabeça ligeiramente inclinada para frente, fazendo o movimento orofacial mínimo para não estimular a secreção salivar (figura 3). A saliva produzida foi coletada em tubos de centrífuga estéreis de 15 ml durante um período de 5 min.

Depois de coletadas as amostras, os recipientes plásticos foram conservados em gelo seco (a aproximadamente -78°), onde permaneceram durante todo o transporte para o laboratório até serem transferidos para o congelador (a -80°C), ficando armazenados no local até o momento da análise para IgA e a concentração de cortisol.

Hoje em dia, a técnica de análise salivar dos hormônios tem sido amplamente utilizada e validada (88-90), com a vantagem de evitar estresse adicional causado pela coleta através de sangue. A fim de se evitar efeitos circadianos e variação na ingestão alimentar, as amostras em repouso foram coletadas às 9h00, para a investigação longitudinal e como parâmetro de comparação entre os 7 (sete) momentos da coleta.

Figura 2: Posição de coleta salivar



5.4. Determinação de S-IgA e cortisol salivar

Para minimizar discrepâncias que podem ser atribuídas ao método para a expressão dos níveis de S-IgA, esses foram expressos como concentração absoluta de IgA (S-IgAabs), taxa de secreção de IgA (S-IgAtaxa) e fluxo salivar (FS), conforme proposto por Fahlman e Engels (15) e Koch et al. (8). Após pesagem dos tubos contendo a saliva, essa foi centrifugada a 4° C por 24 min, a 5.200 g, a fim de separar muco e células. O sobrenadante foi utilizado nas análises e a quantificação da IgA e cortisol salivar foi realizada pelo método de ELISA (enzyma-linked immunosorbent assay; ELX 800VV – Universal Microplate Reader, Bio-Tek instruments, USA).

Todas as amostras foram avaliadas em duplicata e a média da absorbância dos dois valores foi utilizada como o valor representativo. No laboratório em que foram realizadas as análises, o coeficiente de variação intranálise ficou em torno de 7% para a S-IgA e de 9% para o cortisol. A concentração absoluta de S-IgA, em mg/mL, foi determinada com auxílio do “software” Softmax Pro, por meio da equação de regressão linear com base na curva padrão. Já a análise de dados foi executada com auxílio do “software” Prisma.

A taxa de secreção de IgA (mg/min) foi calculada multiplicando-se a concentração absoluta pelo fluxo salivar (mL/min). Por sua vez, o fluxo salivar foi determinado dividindo-se o peso da saliva (assumindo que a densidade da saliva é 1) pelo período de tempo de coleta da saliva (5 minutos).

Para as análises das concentrações de cortisol, após a preparação dos reagentes (solução de lavagem e solução conjugada enzimática e seleção do número de cavidades de microtitulação), passou-se ao procedimento de ensaio, conforme instrução do fabricante.

Após o cálculo das médias das leituras de absorbância para cada padrão, controle e amostra, foi plotado o *log*. das médias das leituras de absorbância para cada padrão (eixo y) versus o *log*. das concentrações do hormônio de interesse (eixo x), usando formato linear. As concentrações das amostras e controles foram determinadas por uma curva padrão e pela combinação da média de suas leituras de absorbância com as correspondentes concentrações.

5.5. Variáveis antropométricas

A fim de realizar a caracterização da amostra avaliada, foram mensuradas as variáveis antropométricas segundo a padronização da *International Society for Advancement in Kinanthropometry – ISAK (91)*.

A) Estatura e Massa Corporal

Para a aferição da estatura foi empregado um estadiômetro vertical da marca WCS[®], com 210 cm de comprimento e precisão de 0,1 cm.

A avaliação da massa corporal foi realizada utilizando uma balança de plataforma, digital, da marca WELMY[®], calibrada, graduada de zero a 150 kg e com precisão de 0,1 kg.

A partir dos resultados obtidos com as avaliações de estatura e massa corporal, foi estabelecido o índice de massa corporal (IMC), dado pelo quociente entre a massa

corporal (expressa em quilograma) e a estatura (expressa em metros) elevada ao quadrado.

B) Dobras cutâneas

A mensuração das dobras cutâneas foi realizada utilizando-se um compasso de dobras cutâneas (adipômetro) da marca Lange[®], incluindo as dobras tricipital, sub-escapular, supra-ilíaca, abdômen. As medidas das dobras cutâneas foram tomadas de forma rotacional e coletadas três vezes, sendo considerada a média dos valores.

Para a determinação da porcentagem de gordura utilizou-se a equação de Faulkner (92), descrita a seguir:

$$\%Gordura = (\Sigma 4 PC \times 0,153) + 5,783$$

$\Sigma 4 PC$ =somatório das 4 dobras cutâneas:

Tríceps, Subescapular, Suprailíaca e Abdominal

6. Delineamento experimental

Os atletas foram avaliados em repouso, cerca de duas horas após o café da manhã (por volta das 10h00 da manhã), sempre nos dias de jogos, que foram realizados no período noturno, entre 20h00 e 22h00.

As coletas das amostras de saliva foram realizadas a cada rodada, sendo que, a partir do 3º jogo, esses passaram a ser de caráter eliminatório. Com isso, as coletas foram realizadas na medida em que o time avançava na competição. Ao final, tivemos a possibilidade de analisar os atletas em sete momentos, graças ao avanço da equipe até as semifinais da competição (figura 4).

A primeira coleta foi estabelecida como referência para as demais, visto que foi realizada pré-início dos jogos.

Figura 3: Delineamento experimental: Linha do tempo para os 20 dias de acompanhamento.

REALIZAÇÃO DAS COLETAS SALIVARES						
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
jogo 1 03/jan	jogo 2 06/jan	jogo 3 10/jan	jogo 4 13/jan	jogo 5 17/jan	jogo 6 20/jan	jogo 7 23/jan
FASE CLASSIFICATÓRIA		SEGUNDA FASE	OITAVAS DE FINAIS	QUARTAS DE FINAIS	SEMI FINAL	
Período de acompanhamento das ITRS						

7. Análise Estatística

Todos os resultados foram dados em média e desvio padrão (DP). Utilizou-se, para o pressuposto da distribuição normal dos dados, o teste de *SHAPIRO-WILK'S*, enquanto o teste de esfericidade de *MAUCHLY* (*Mauchly's Test of Sphericity*) foi realizado para testar a hipótese nula de que a matriz de covariância dos erros das variáveis dependentes transformadas e ortonormalizadas são proporcionais a uma matriz de identidade. No caso de violação da pressuposição de esfericidade, a significância foi estabelecida utilizando a correção *Greenhouse-Geisser* para ajustar a probabilidade de *F*.

Para a verificação das possíveis modificações de cada variável testada (IgA, cortisol salivar e PSE - sessão), em função dos 7 jogos analisados (1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7), e também para comparar a ocorrência de ITRS durante o período de análise, utilizou-se a *ANOVA de medidas repetidas*.

Os períodos de análise das ITRS foram considerados a partir do tempo de duração entre uma coleta de saliva (que coincide com o dia de cada jogo) para a próxima. As ocorrências de ITRS foram apresentadas como percentuais de jogadores da equipe que reportaram sintomas (i.e. prevalência), bem como o número total de dias (duração) em que os atletas relataram os sintomas de ITRS por período (i.e. incidência). Os períodos foram considerados como o tempo de duração a partir do momento anterior da coleta de saliva (que coincide com cada jogo) para o momento seguinte (1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-6, 6-7) (figura 4). Dessa forma, foram retidos para a análise dos sintomas de ITRS o total de 6 períodos. Quando encontradas diferenças significativas entre as medidas foi realizado o teste *Post-Hoc de BONFERRONI* para identificação das possíveis diferenças entre as médias.

Foi utilizado o coeficiente de correlação de *Spearman* entre a incidência de sintomas de ITRS e mudanças na S-IgA durante o 2^o e 6^o período.

O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

Figura 4: Períodos analisados para a determinação da incidência de ITRS

3 a 6 /jan	7 a 10/jan	11 a 13/jan	14 a 17/jan	18 a 20/jan	20 a 23/jan
<i>Período 1</i>	<i>Período 2</i>	<i>Período 3</i>	<i>Período 4</i>	<i>Período 5</i>	<i>Período 6</i>

8. RESULTADOS

Na tabela 1 estão os dados da caracterização da amostra analisada com os valores mínimo, máximo, média e os respectivos desvios-padrão das variáveis, idade, massa corporal, estatura, porcentagem de gordura e IMC.

Tabela 2: Valores descritivos da amostra analisada.

	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
<i>Idade centesimal</i>	17,4	19,0	18,5	±0,47
<i>Massa corporal (Kg)</i>	62,5	85,6	72,4	±6,31
<i>Estatura (cm)</i>	172,2	186,0	177,7	±4,51
<i>Porcentagem de gordura (%)</i>	9,8	14,9	12,5	±1,94
<i>IMC (Kg/m²)</i>	20,6	26,8	22,9	±1,94

8.1. Resultados das variáveis analisadas

Na tabela 2 encontram-se os valores obtidos das variáveis testadas, cortisol, S-IgA absoluta, taxa de secreção de IgA (S-IgA taxa) e fluxo salivar (FS) nos 7 jogos que foram realizados.

De acordo com a estatística ANOVA de medidas repetidas, não houve diferença significativa para a S-IgA absoluta ($F: 1,199$ e $p: 0,325$), para S-IgA taxa ($F: 1,708$ e $p: 0,133$) e para o FS ($F: 1,314$ e $p: 0,288$), enquanto para o cortisol foi identificado o efeito dos jogos sucessivos ($F: 3,009$ e $p: 0,012$), porém o teste *Post-Hoc de Bonferroni* não identificou onde se encontravam tais diferenças.

Tabela 3: Média e desvio padrão (DP) das variáveis Cortisol, Imunoglobulina A (IgA) valores absolutos (S-IgA abs) e taxa de secreção S-IgA taxa e o Fluxo Salivar (FS)

	CORTISOL		S-IgA abs		S-IgA taxa		FS	
	($\eta\text{mol.L}^{-1}$)		($\mu\text{g.ml}$)		($\mu\text{g/min}$)		(ml/min)	
	Média	DP \pm	Média \pm	DP \pm	Média	DP \pm	Média	DP \pm
Jogo 1	543,5	250,1	547,2	319,7	72,8	30,0	0,17	0,13
Jogo 2	696,1	219,5	478,7	262,1	54,4	36,0	0,13	0,08
Jogo 3	693,1	177,3	376,3	224,7	37,5	35,8	0,10	0,08
Jogo 4	942,0	365,5	471,0	264,5	41,40	24,5	0,11	0,09
Jogo 5	747,6	236,4	460,9	254,9	45,6	42,2	0,12	0,07
Jogo 6	646,0	289,8	550,1	205,9	64,8	61,9	0,12	0,06
Jogo 7	569,3	250,1	426,9	231,4	73,1	61,9	0,19	0,16

Para melhor visualização da cinética dos resultados dessas variáveis, nos gráficos de 1 a 4 estão apresentados a média, os desvios-padrão para cada variável estudada.

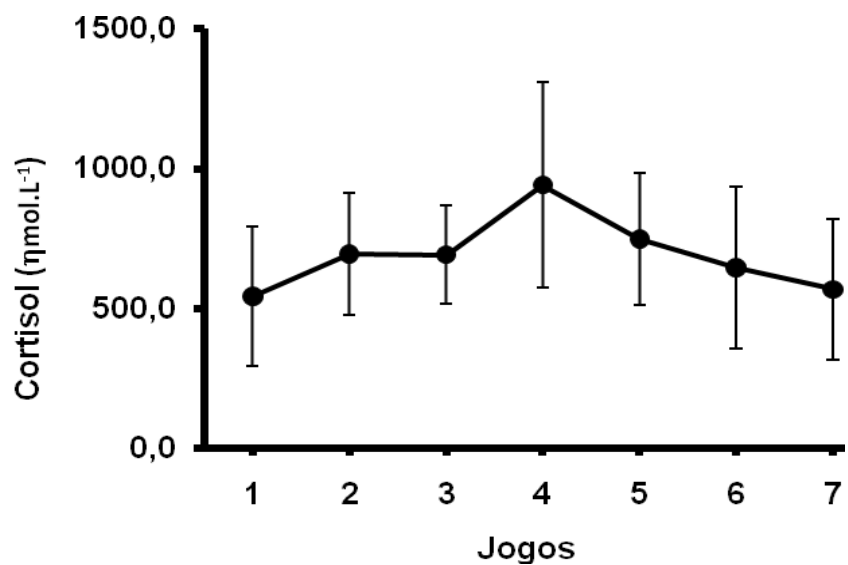


Figura 5: Respostas de cortisol salivar (s-COR) para cada jogo

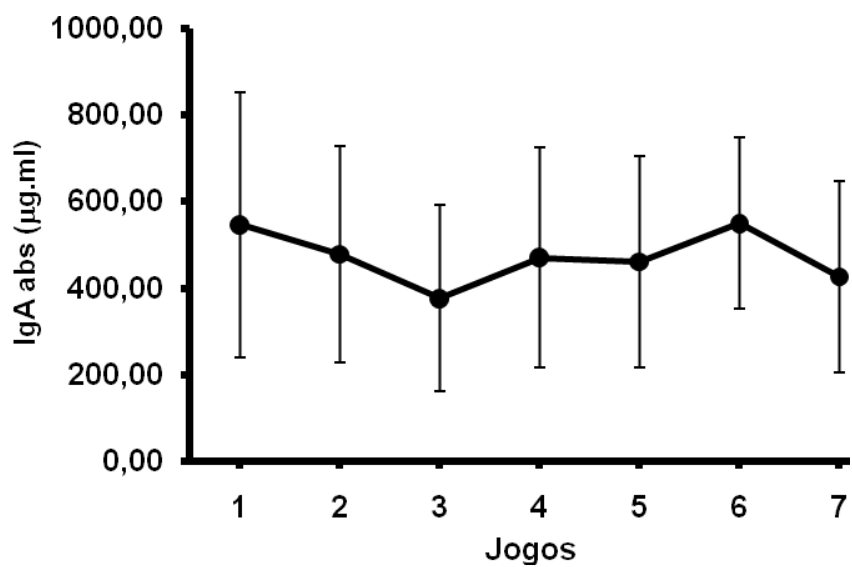


Figura 6: Respostas de S-IgA absoluto para cada jogo

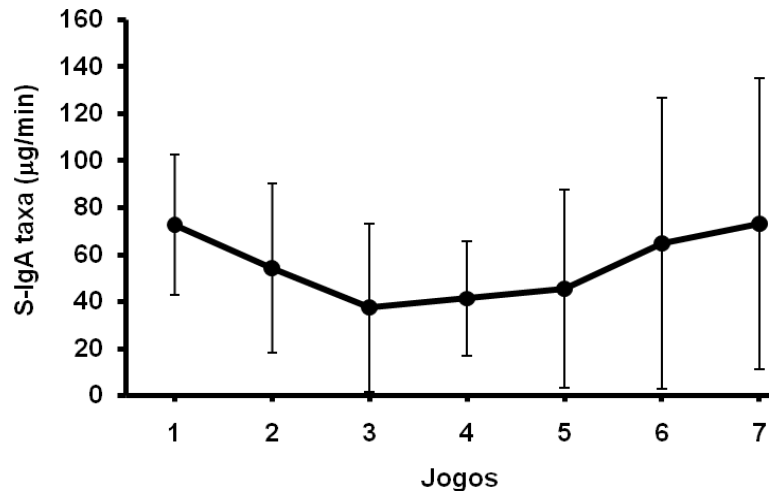


Figura 7: Valores da S-IgA taxa para cada jogo

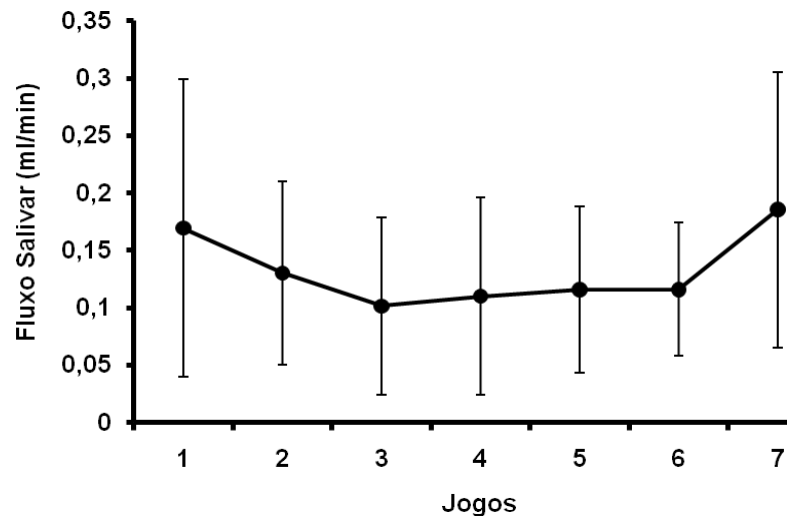


Figura 8: Valores do Fluxo Salivar para cada jogo

8.2. Percepção Subjetiva do Esforço

Os valores da PSE observados durante a sequência de jogos demonstraram um aumento linear desde o primeiro jogo (onde a média foi de 5,4) até o último jogo (com média da PSE de 14,9). O gráfico 5 mostra a evolução da PSE durante os 7 jogos, enquanto a tabela 3 mostra a média e o desvio padrão dessa variável em cada um dos jogos.

Os valores da PSE foram significativamente diferentes a partir do quarto até o sétimo jogo disputado em relação ao primeiro jogo do campeonato.

Tabela 4: Valores da Média e do desvio padrão (DP±) da PSE durante os jogos.

	PSE 1	PSE 2	PSE 3	PSE 4	PSE 5	PSE 6	PSE 7
<i>Média</i>	5,4	7,9	9	12,3*	13,4*	14*	14,9*
<i>DP±</i>	4,4	3,9	5,7	4,8	4,8	4,5	4,1

* Diferença significativa para PSE 1 ($p < 0,05$)

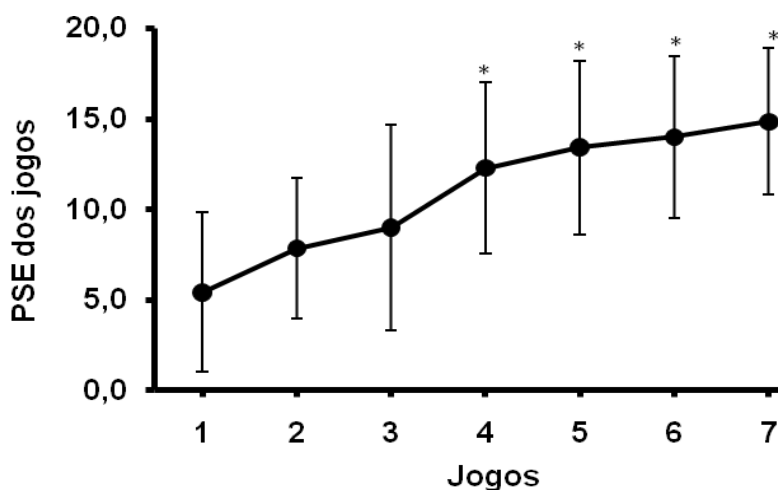


Figura 9: Valores da Percepção subjetiva do Esforço (PSE) em função dos jogos realizados. (* diferença para os valores da primeira coleta - jogo 1)

8.3. Infecções do Trato Respiratório Superior

Os sinais e sintomas de ITRS foram observados em 8 dos 12 jogadores analisados. Esses jogadores, representando cerca de 67% dos jogadores analisados, relataram pelo menos um caso de ITRS durante o período de inquérito. O gráfico 6 mostra a distribuição dos casos de ITRS durante os períodos de análise.

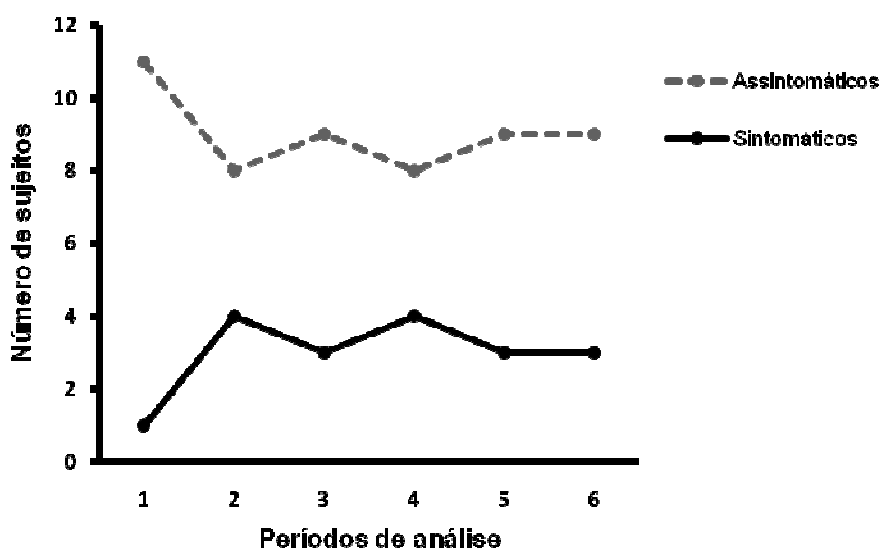


Figura 10: Prevalência de episódios de ITRS durante os períodos entre os jogos

Essa porcentagem variou significativamente ($F=12,205$ e $p=0,005$) ao longo do período de análise de 17% a 33% (tabela 4). A variação em porcentagem da concentração de S-IgA salivar, em relação à primeira coleta, foi utilizada para a correlação dessa variável com a incidência de ITRS.

Os números de sinais e sintomas ITRS relatados aumentaram do primeiro período (entre o primeiro e o segundo jogo) para o segundo e sexto período ($p<0,05$).

Entre esses períodos, ou seja, nos períodos 3, 4 e 5, houve uma redução, seguida de manutenção dos episódios de ITRS, sem diferenças significativas para o primeiro período.

Tabela 5: Variáveis descritivas referentes à ITRS de acordo com os períodos entre os jogos

	Período	Período	Período	Período	Período	Período
	1	2	3	4	5	6
<i>Nº de dias com ITRS*</i>	5	11	8	10	9	11
<i>Nº de jogadores com ITRS</i>	2	4	3	4	3	4
<i>% de jogadores com ITRS</i>	17%	33%	25%	33%	25%	33%

* Valor referente à soma do número de dias de ITRS de cada atleta

Os incrementos ITRS relatados no segundo e sexto período estão de acordo com a diminuição dos níveis de S-IgA absoluto nesses mesmos momentos ($p < 0,05$) (Gráfico 7 a, b).

Quando os valores das ITRS e da S-IgA foram correlacionados, por meio do coeficiente de correlação de *Spearman*, foram identificadas correlações inversas significativas entre o incremento da incidência ITRS do jogo 2 e a diminuição da S-IgA visto para o jogo 2 ($r = -0,60$, $p = 0,03$) e para o jogo 6 ($r = -0,65$, $p = 0,02$).

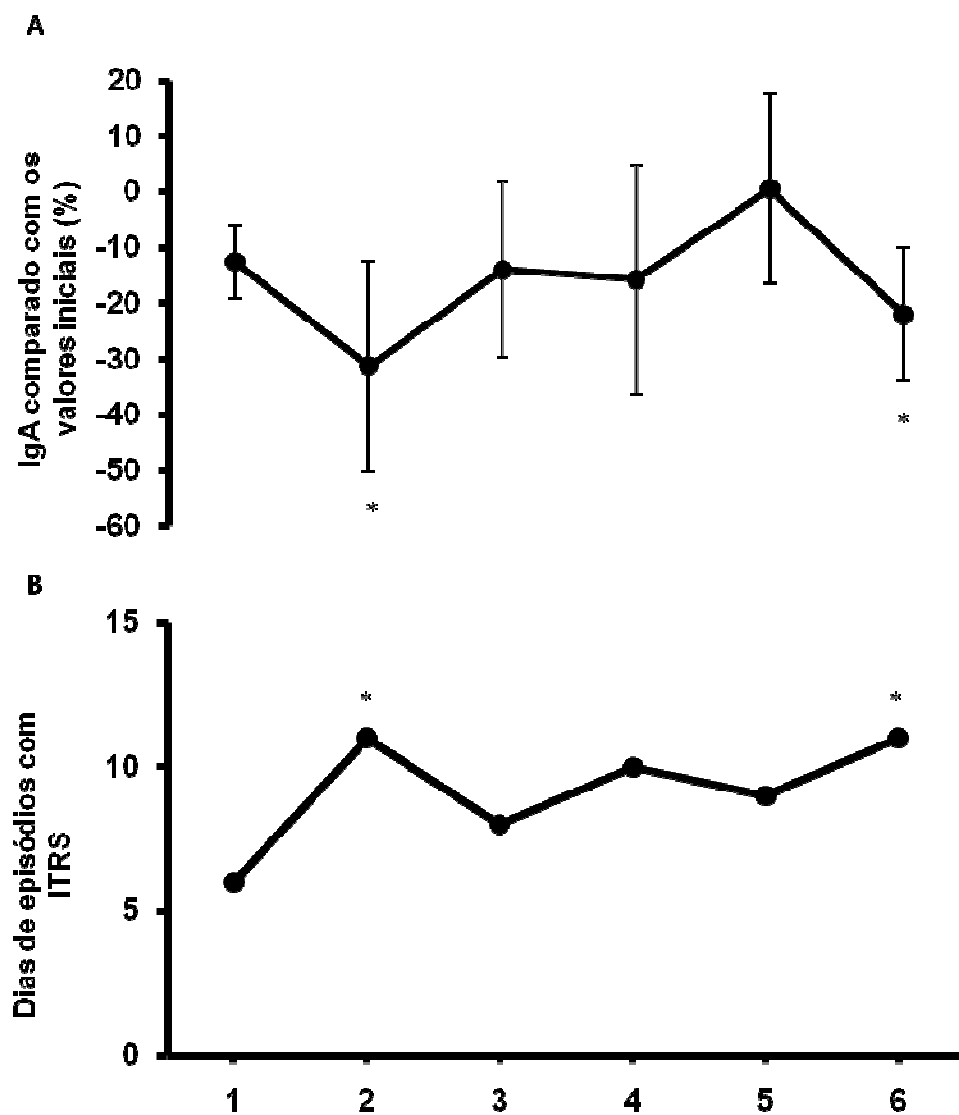


Figura 11: Concentração de IgA salivar e episódios de ITRS (numero de dias dos atletas com sintomas de ITRS)

9. DISCUSSÃO

Em nosso conhecimento, este estudo parece ser a primeira investigação em jovens jogadores de futebol de alto desempenho, relacionada à dinâmica da S-IgA e de cortisol, em conjunto com a percepção subjetiva do esforço (PSE) em todos os jogos realizados. Além disso, a pesquisa também investiga os sinais e sintomas de ITRS ao longo de todo o período de uma competição importante com característica bem peculiar, ou seja, jogos sucessivos com pequeno tempo de intervalo entre eles (sete jogos em um total de 20 dias).

Trata-se de uma competição considerada a mais importante da categoria sub-18 realizada no Brasil, com visibilidade dos meios de comunicação, sendo, em muitos casos, uma chance única para a profissionalização desses atletas.

Os doze atletas analisados participaram efetivamente, como titulares e/ou reservas que participaram de, pelo menos, um tempo em todos os sete jogos realizados e analisados. A equipe investigada alcançou a fase final e se sagrou campeã (o time venceu todos os seus jogos).

Durante o período da competição, os jogadores e membros da equipe estavam compartilhando as mesmas condições de vida durante todo o tempo, em todos os 20 dias de realização do campeonato.

Assim, todos os participantes da pesquisa acordavam no mesmo horário, faziam as refeições preparadas por nutricionistas e estavam sediados em uma cidade no interior do Estado de São Paulo, Brasil, que teve sua temperatura média fixada em 22,4°C⁷ (a competição foi realizada no mês de janeiro de 2009) durante os dias de competição.

Esse cenário configura uma situação típica que pode induzir a desafios psicológicos e fisiológicos, tornando possível a modificação nos parâmetros imunológicos de jovens jogadores.

Em virtude disso, parece razoável considerar que o estudo contém uma validade ecológica importante e que, conseqüentemente, os resultados atuais podem ser levados

⁷ Fonte: *SEOMA/INM*: Seção de Observação e Meteorologia Aplicada 7º Distrito de Meteorologia (SP e MS) / Instituto Nacional de Meteorologia.

em consideração por atletas e treinadores para o monitoramento das competições e do processo de treinamento na elite de jovens jogadores de futebol.

9.1. Cortisol

Em relação à resposta da concentração de cortisol salivar, não houve alteração significativa durante os sete jogos analisados neste estudo. Assim, não foi encontrada nenhuma associação entre os níveis de cortisol, a concentração de S-IgA, as ITRS e os valores da PSE.

Possivelmente essa situação ocorreu devido ao fato de as amostras de saliva terem sido coletadas em média 69 horas após a realização de cada partida, já que, segundo Elloumi et al. (62), os níveis de cortisol voltam aos valores basais cerca de 4 horas após o estímulo.

Não houve, portanto, para a amostra realizada, um efeito acumulativo do esforço na liberação de cortisol, demonstrando que, possivelmente, o cortisol seja aumentado agudamente após cada jogo (53, 64, 93), mas que esse aumento não se mantém cronicamente em função da sucessão de jogos competitivos, principalmente em atletas bem treinados, já adaptados ao tipo de solicitação física e psicológica, apesar do incremento observado na PSE dos jogos durante o campeonato.

Dessa forma, o comportamento do cortisol indica uma adaptação positiva ao estresse em todo o período competitivo, sugerindo um conhecido marcador do mecanismo de adaptação do eixo HPA humano para a exposição repetida ao estresse. Depois de uma resposta ao estresse agravada, representada por incrementos nas concentrações de cortisol salivar, há uma rápida habituação à exposição subsequente ao "mesmo" estímulo, com uma consequente redução nas concentrações de cortisol (94). Tal cenário apresenta-se em conformidade com o modelo de carga alostática⁸, em que o sistema fisiológico tende a se adaptar às exigências da vida (95).

⁸ *Carga alostática*: carga imposta por fatores estressores (estresse emocional, dieta, uso de drogas, exercício, etc.), que são determinantes no processo de adaptação do organismo.
95. McEwen BS. From molecules to mind. Stress, individual differences, and the social environment. Ann N Y Acad Sci. 2001 May;935:42-9.

Pode-se supor que, inicialmente, uma situação desconhecida e nova experimentada pelos atletas, tenha sido possivelmente interpretada pelo cérebro como uma ameaça à homeostase, induzindo a elevação da concentração de cortisol de repouso (situação estressante início da ativação HPA) como reação do corpo ao estresse ambiental (96-98). Por outro lado, depois de um ajuste adequado, o organismo habitua-se à situação estressante e, assim, mesmo com a crescente importância dos jogos, a concentração de cortisol de repouso, que representa um dos biomarcadores da carga alostática, mostrou uma redução do estresse, revelando um estado ótimo de resposta para se adaptar às demandas do ambiente.

9.2. Percepção Subjetiva do Esforço

A percepção subjetiva do esforço (PSE) da sessão é um marcador bem aceito da carga interna de treinamento. À medida que o campeonato avançava, o PSE de cada jogo aumentou, atingindo valores significativamente maiores nas quatro últimas partidas (jogo quatro ao sete). Essas respostas da PSE dos jogos estão de acordo com outras investigações, que demonstraram, durante as partidas, que há um aumento da ansiedade e maior estresse psicológico geral (64).

Além disso, o estado psicológico tem demonstrado que pode influenciar a carga interna gerada pelos exercícios, vistos no aumento da PSE ao longo dos jogos (99), sendo que um maior estresse emocional parece ser inerente ao ambiente competitivo (100). A congruência entre a importância do jogo e os escores PSE reforça a tese da influência do estado psicológico na carga interna imposta ao organismo dos atletas, embora essa influência não tenha sido vista nos outros biomarcadores analisados.

9.3. S-IgA e ITRS em função da sucessão de jogos

O principal achado do presente estudo foi a relação entre a concentração de imunoglobulina salivar A e a incidência de episódios de ITRS. Os resultados revelaram

que houve diminuição significativa da S-IgA no momento 2 e no momento 6, o que poderia explicar, pelo menos em parte, os incrementos na ocorrência de ITRS, que atingiram sua maior incidência nesses períodos.

A congruência entre os valores médios da concentração salivar de imunoglobulina A e as respostas na incidência de ocorrências de episódios de ITRS sugerem uma ligação entre a doença e a imunidade da mucosa em jovens atletas de alto nível. Os resultados desta pesquisa indicam que a participação em um campeonato importante de curta duração, como o investigado, pode modificar os parâmetros imunes da mucosa em um cenário ecológico válido.

Os resultados apresentados estão em conformidade com outros estudos que também têm demonstrado uma associação entre as mudanças na imunoglobulina A salivar e ocorrências ITRS. Por exemplo, Neville, Gleeson e Folland (11), recentemente demonstraram uma redução significativa (28%) na IgAs ocorrida durante as três semanas antes de episódios de ITRS e retornou aos níveis basais duas semanas após uma ITRS. Quando um atleta não tinha sintomas, ou não estava se recuperando de ITRS, um valor de S-IgA inferior a 40% da sua concentração média, em relação aos níveis de S-IgA saudáveis indicou 50% de chance de contrair uma ITRS dentro de três semanas. Carins e Booth (101) mostraram que a restrição da dieta, a perda de massa corporal e ITRS foram associadas negativamente com a IgA salivar e concluíram que esse marcador imunológico da mucosa é um indicador útil da severidade do estresse encontrado durante um treinamento intensivo.

Por outro lado, alguns estudos não verificaram essa associação. Tiollier et al.(102) relataram que, apesar dos incrementos na incidência de ITRS após o período de 3 semanas de treinamento militar, seguido de um curso intensivo de 5 dias de combate, a concentração de imunoglobulina A salivar não foi alterada. Além disso, Moreira et al. (50) também não encontraram uma associação entre as mudanças nas concentrações salivares de imunoglobulina A e ocorrência de ITRS. Os autores apontaram que, possivelmente, um protocolo de amostragem mais frequente da saliva seria necessário para estabelecer uma relação entre imunoglobulina A salivar e ITRS, que está de acordo com os resultados de Gleeson et al. (103).

A principal força do presente estudo é o protocolo de amostragem frequente durante um período de curto prazo, com um número de sujeitos analisados que se equivale à maioria das pesquisas sobre o tema (8, 16-17, 28, 45, 50, 104).

Ainda, o estudo foi reforçado pela situação do ambiente em que os atletas estavam envolvidos. Talvez esse protocolo (amostragens frequentes) em conjunto com o contexto possa explicar as conclusões sobre o comportamento de salivar da imunoglobulina A e sua associação com a ocorrência de ITRS. A maioria dos estudos que não demonstraram essa associação levou em conta um menor protocolo de amostragem. Os resultados referentes a essa associação e o comportamento salivar de imunoglobulina ao longo do estudo podem ser levados em consideração por técnicos e atletas em um ambiente prático e por investigadores interessados na possível ligação entre esses parâmetros e ITRS em atletas jovens.

Apesar das evidências relacionadas com a ligação entre a diminuição das imunoglobulinas salivares e o risco de ITRS entre os atletas adultos, até o presente momento, nenhuma evidência forte encontra-se disponível para apoiar a tese de que há diferenças entre os adultos e os adolescentes nas respostas da concentração S-IgA.

Timmons (105) apontou que mais trabalhos são necessários para investigar as mudanças na imunidade das mucosas em adolescentes e sua associação com o risco de ITRS. Mas os resultados desta pesquisa podem corroborar com o pressuposto de que não existem diferenças entre adultos e adolescentes atletas nas respostas da IgA salivar em competições sucessivas a curto prazo.

Além disso, o achado atual parece indicar a necessidade de um protocolo de amostragem mais frequente, com amostras imediatamente após os jogos competitivos (resposta aguda) e durante os dias de intervalo entre uma competição e outra (resposta crônica sistemática) para investigar a associação real entre a imunoglobulina A salivar e as ITRS, bem como a realização do monitoramento da ingestão alimentar durante todo o processo de realização do estudo para eliminar qualquer possibilidade de interferência nos parâmetros analisados.

10. CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo sugerem que a diminuição da concentração salivar de IgA pode afetar a imunidade da mucosa, levando, possivelmente, a uma maior incidência de ITRS.

Quanto à associação da sucessão de jogos e a imunidade da mucosa é possível afirmar que o nível de estresse imposto pela combinação entre os fatores fisiológicos e psicológicos interferiu, de alguma forma, na resposta imune, favorecendo a ocorrência de ITRS.

Em relação ao cortisol, este não se alterou durante a sucessão das partidas, ou seja, é possível que esse hormônio não seja um indutor de imunossupressão em atletas de alto nível de *performance*, habituados à prática competitiva, não se relacionando, portanto, com as alterações da S-IgA e as ITRS.

Entre as possíveis relações das variáveis analisadas, pode-se concluir que nesta amostra, os valores de S-IgA e de ITRS obtiveram as relações mais congruentes.

Dentre as formas de expressão de S-IgA, a que melhor pode predizer a incidência de ITRS foi a porcentagem de variação da S-IgA em relação aos valores iniciais, pois, foi a que melhor se correlacionou com as ITRS.

Em relação ao cortisol, nenhuma das formas de expressão de IgA foi sensível às alterações dessa variável.

Os resultados também sugerem que o monitoramento da imunoglobulina salivar de repouso pode ser uma abordagem útil para prever a ocorrência de ITRS em atletas durante as competições de curto prazo.

11. APLICAÇÕES PRÁTICAS

Os achados desta pesquisa sugerem que o monitoramento do IgA de repouso pode ser uma abordagem útil para prever as ocorrências de ITRS em jovens atletas durante as competições de curto prazo. A partir desse conhecimento, técnicos e treinadores podem potencialmente manipular, a cada semana, as cargas de treinamento durante essas competições para atenuar o estresse gerado, diminuindo, assim, a probabilidade de ocorrências de ITRS.

Em um modelo ideal de pesquisa, as análises deveriam ser realizadas em diferentes fases de treinamento e de competições para estabelecer valores normativos e de tendências para a melhor informação dos técnicos e atletas. O presente estudo, em conjunto com pesquisas anteriores, apoiam a necessidade de um protocolo com uma amostragem mais frequente para investigar a real associação entre os níveis de IgA salivar e as ITRS em competições de curto prazo, especialmente em atletas jovens.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gleeson M. Mucosal immunity and respiratory illness in elite athletes. *Int J Sports Med.* 2000 May;21 Suppl 1:S33-43.
2. Silva RP, Natali AJ, Oliveira de Paula S, Locatelli L, Bouzas Marins JC. Imunoglobulina A salivar (IgA-s) e exercício: relevância do controle em atletas e implicações metodológicas. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte.* 2009;15(6):459-66
3. Moreira A, Cavazzoni PB. Monitorando o treinamento através do Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey-21 e Daily Analysis of Live Demands in athletes. *Revista da Educação Física/UEM.* 2009;20(1):109-19.
4. Gleeson M, Pyne DB. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: exercise effects on mucosal immunity. *Immunol Cell Biol.* 2000 Oct;78(5):536-44.
5. Spence L, Brown WJ, Pyne DB, Nissen MD, Sloots TP, McCormack JG, et al. Incidence, etiology, and symptomatology of upper respiratory illness in elite athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2007 Apr;39(4):577-86.
6. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Woods JA, Bishop NC, Fleshner M, et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev.* 2011;17:6-63.
7. Nieman DC. Risk of upper respiratory tract infection in athletes: an epidemiologic and immunologic perspective. *J Athl Train.* 1997 Oct;32(4):344-9.

8. Koch AJ, Wherry AD, Petersen MC, Johnson JC, Stuart MK, Sexton WL. Salivary immunoglobulin A response to a collegiate rugby game. *J Strength Cond Res.* 2007 Feb;21(1):86-90.
9. Martin SA, Pence BD, Woods JA. Exercise and respiratory tract viral infections. *Exerc Sport Sci Rev.* 2009 Oct;37(4):157-64.
10. Cunniffe B, Griffiths H, Proctor W, Davies B, Baker JS, Jones KP. Mucosal Immunity and Illness Incidence in Elite Rugby Union Players across A Season. *Med Sci Sports Exerc.* 2010 Jul 7.
11. Neville V, Gleeson M, Folland JP. Salivary IgA as a risk factor for upper respiratory infections in elite professional athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2008 Jul;40(7):1228-36.
12. Bunt JC. Hormonal alterations due to exercise. *Sports Med.* 1986 Sep-Oct;3(5):331-45.
13. Viru A. Plasma hormones and physical exercise. *Int J Sports Med.* 1992 Apr;13(3):201-9.
14. Cieslak TJ, Frost G, Klentrou P. Effects of physical activity, body fat, and salivary cortisol on mucosal immunity in children. *J Appl Physiol.* 2003 Dec;95(6):2315-20.
15. Fahlman MM, Engels HJ. Mucosal IgA and URTI in American college football players: a year longitudinal study. *Med Sci Sports Exerc.* 2005 Mar;37(3):374-80.
16. Nakamura C, Akimoto T, Suzuki S, Kono I. Daily changes of salivary secretory immunoglobulin A and appearance of upper respiratory symptoms during physical training. *J Sports Med Phys Fitness.* 2006 Mar;46(1):152-7.

17. Moreira A, Arsati F, Lima-Arsati YBD, Simões AC, De Araujo VC. Monitoring Stress Tolerance and Occurrences of Upper Respiratory Illness in Basketball Players by Means of Psychometric Tools and Salivary Biomarkers. *Stress and Health*. 2010 out.:1-7.
18. Kentta G, Hassmen P. Overtraining and recovery. A conceptual model. *Sports Med*. 1998 Jul;26(1):1-16.
19. Page CL, Diehl JJ. Upper respiratory tract infections in athletes. *Clin Sports Med*. 2007 Jul;26(3):345-59.
20. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia celular e molecular*. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora; 2008.
21. Leandro CG, de Castro RM, Nascimento E, Pithon-Curi TC, Curi R. Mecanismos adaptativos do sistema imunológico em resposta ao treinamento físico. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2007;13(5):343-7.
22. Carneiro-Sampaio MMS, Jacob CMA, Ribeiro LMA, Pastorino AC. Aspectos gerais do sistema imune e relação parasita-hospedeiro. In: Jacob CMA, Pastorino AC, editors. *Alergia e imunologia para o pediatra*. 1 ed. Barueri/SP: Manole; 2009.
23. Drayton DL, Liao S, Mounzer RH, Ruddle NH. Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis. *Nat Immunol*. 2006 Apr;7(4):344-53.
24. Brolinson PG, Elliott D. Exercise and the immune system. *Clin Sports Med*. 2007 Jul;26(3):311-9.
25. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.

26. Jacob CMA, Pastorino AC. Desenvolvimento do Sistema Imunológico. In: Jacob CMA, Pastorino AC, editors. *Alergia e Imunologia para o Pediatra*. 1 ed. Barueri/SP: Manole; 2009.
27. Heyman B. Functions of antibodies in the regulation of B cell responses in vivo. *Springer Semin Immunopathol*. 2001 Dec;23(4):421-32.
28. Libicz S, Mercier B, Bigou N, Le Gallais D, Castex F. Salivary IgA response of triathletes participating in the French Iron Tour. *Int J Sports Med*. 2006 May;27(5):389-94.
29. van Egmond M, Damen CA, van Spriël AB, Vidarsson G, van Garderen E, van de Winkel JG. IgA and the IgA Fc receptor. *Trends Immunol*. 2001 Apr;22(4):205-11.
30. Burton DR. Antibodies, viruses and vaccines. *Nat Rev Immunol*. 2002 Sep;2(9):706-13.
31. Chicharro JL, Lucia A, Perez M, Vaquero AF, Urena R. Saliva composition and exercise. *Sports Med*. 1998 Jul;26(1):17-27.
32. Laing SJ, Gwynne D, Blackwell J, Williams M, Walters R, Walsh NP. Salivary IgA response to prolonged exercise in a hot environment in trained cyclists. *Eur J Appl Physiol*. 2005 Mar;93(5-6):665-71.
33. Carpenter GH, Proctor GB, Anderson LC, Zhang XS, Garrett JR. Immunoglobulin A secretion into saliva during dual sympathetic and parasympathetic nerve stimulation of rat submandibular glands. *Exp Physiol*. 2000 May;85(3):281-6.
34. Bishop NC, Blannin AK, Armstrong E, Rickman M, Gleeson M. Carbohydrate and fluid intake affect the saliva flow rate and IgA response to cycling. *Med Sci Sports Exerc*. 2000 Dec;32(12):2046-51.

35. Tomasi TB, Trudeau FB, Czerwinski D, Erredge S. Immune parameters in athletes before and after strenuous exercise. *J Clin Immunol.* 1982 Jul;2(3):173-8.
36. Bishop NC, Gleeson M. Acute and chronic effects of exercise on markers of mucosal immunity. *Front Biosci.* 2009;14:4444-56.
37. Halson SL, Jeukendrup AE. Does overtraining exist? An analysis of overreaching and overtraining research. *Sports Med.* 2004;34(14):967-81.
38. Nieman DC. Exercise, infection, and immunity. *Int J Sports Med.* 1994 Oct;15 Suppl 3:S131-41.
39. Nieman DC, Johanssen LM, Lee JW. Infectious episodes in runners before and after a roadrace. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness.* 1989;29(3):289-96.
40. Gleeson M. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system. Overview: exercise immunology. *Immunol Cell Biol.* 2000 Oct;78(5):483-4.
41. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol.* 2007 Aug;103(2):693-9.
42. Nieman DC, Johanssen LM, Lee JW, Arabatzis K. Infectious episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. *J Sports Med Phys Fitness.* 1990 Sep;30(3):316-28.
43. Steerenberg PA, van Asperen IA, van Nieuw Amerongen A, Biewenga A, Mol D, Medema GJ. Salivary levels of immunoglobulin A in triathletes. *Eur J Oral Sci.* 1997 Aug;105(4):305-9.

44. Dimitriou L, Sharp NC, Doherty M. Circadian effects on the acute responses of salivary cortisol and IgA in well trained swimmers. *Br J Sports Med.* 2002 Aug;36(4):260-4.
45. Sari-Sarraf V, Reilly T, Doran DA. Salivary IgA response to intermittent and continuous exercise. *Int J Sports Med.* 2006 Nov;27(11):849-55.
46. Moreira A, Arsati F, Lima-Arsati YB, Franchini E, De Araujo VC. Effect of a kickboxing match on salivary cortisol and immunoglobulin A. *Percept Mot Skills.* 2010 Aug;111(1):158-66.
47. Moreira A, Arsati F, Cury PR, Franciscan C, de Oliveira PR, de Araujo VC. Salivary immunoglobulin a response to a match in top-level brazilian soccer players. *J Strength Cond Res.* 2009 Oct;23(7):1968-73.
48. Gleeson M, McDonald WA, Cripps AW, Pyne DB, Clancy RL, Fricker PA. The effect on immunity of long-term intensive training in elite swimmers. *Clin Exp Immunol.* 1995 Oct;102(1):210-6.
49. Novas AM, Rowbottom DG, Jenkins DG. Tennis, incidence of URTI and salivary IgA. *Int J Sports Med.* 2003 Apr;24(3):223-9.
50. Moreira A, Arsati F, Cury PR, Franciscan C, Simoes AC, de Oliveira PR, et al. The impact of a 17-day training period for an international championship on mucosal immune parameters in top-level basketball players and staff members. *Eur J Oral Sci.* 2008 Oct;116(5):431-7.
51. Dallman MF, Akana SF, Levin N, Walker CD, Bradbury MJ, Suemaru S, et al. Corticosteroids and the control of function in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Ann N Y Acad Sci.* 1994 Nov 30;746:22-31; discussion -2, 64-7.

52. Thomas NE, Leyshon A, Hughes MG, Davies B, Graham M, Baker JS. The effect of anaerobic exercise on salivary cortisol, testosterone and immunoglobulin (A) in boys aged 15-16 years. *Eur J Appl Physiol*. 2009 Nov;107(4):455-61.
53. Moreira A, Arsati F, de Oliveira Lima Arsati YB, da Silva DA, de Araujo VC. Salivary cortisol in top-level professional soccer players. *Eur J Appl Physiol*. 2009 May;106(1):25-30.
54. Hooper SL, MacKinnon LT, Gordon RD, Bachmann AW. Hormonal responses of elite swimmers to overtraining. *Med Sci Sports Exerc*. 1993 Jun;25(6):741-7.
55. Urhausen A, Kindermann W. Behaviour of testosterone, sex hormone binding globulin (SHBG), and cortisol before and after a triathlon competition. *Int J Sports Med*. 1987 Oct;8(5):305-8.
56. Busso T, Hakkinen K, Pakarinen A, Kauhanen H, Komi PV, Lacour JR. Hormonal adaptations and modelled responses in elite weightlifters during 6 weeks of training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1992;64(4):381-6.
57. Kuipers H. Training and overtraining: an introduction. *Med Sci Sports Exerc*. 1998 Jul;30(7):1137-9.
58. Banfi G, Marinelli M, Roi GS, Agape V. Usefulness of free testosterone/cortisol ratio during a season of elite speed skating athletes. *Int J Sports Med*. 1993 Oct;14(7):373-9.
59. Passelergue P, Lac G. Saliva cortisol, testosterone and T/C ratio variations during a wrestling competition and during the post-competitive recovery period. *Int J Sports Med*. 1999 Feb;20(2):109-13.

60. Eichner ER. Overtraining: consequences and prevention. *J Sports Sci.* 1995 Summer;13 Spec No:S41-8.
61. Park E, Chan O, Li Q, Kiraly M, Matthews SG, Vranic M, et al. Changes in basal hypothalamo-pituitary-adrenal activity during exercise training are centrally mediated. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005 Nov;289(5):R1360-71.
62. Elloumi M, Maso F, Michaux O, Robert A, Lac G. Behaviour of saliva cortisol [C], testosterone [T] and the T/C ratio during a rugby match and during the post-competition recovery days. *Eur J Appl Physiol.* 2003 Sep;90(1-2):23-8.
63. Filaire E, Le Scanff C, Duche P, Lac G. The relationship between salivary adrenocortical hormones changes and personality in elite female athletes during handball and volleyball competition. *Res Q Exerc Sport.* 1999 Sep;70(3):297-302.
64. Haneishi K, Fry AC, Moore CA, Schilling BK, Li Y, Fry MD. Cortisol and stress responses during a game and practice in female collegiate soccer players. *J Strength Cond Res.* 2007 May;21(2):583-8.
65. Moraes LC. Ansiedade e desempenho no esporte. *Revista brasileira Ciência e Movimento.* 1990;4(2):51-6.
66. Filaire E, Duche P, Robert A, Lac G. Influences of an official competition and a training session on the salivary cortisol. *Sci Sport.* 1997;12(1):66-71.
67. Smith JA. Exercise immunology and neutrophils. *Int J Sports Med.* 1997 Mar;18 Suppl 1:S46-55.
68. Harbuz MS, Chover-Gonzalez AJ, Jessop DS. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis and chronic immune activation. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 May;992:99-106.

69. Hoffman-Goetz L, Pedersen BK. Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Immunol Today*. 1994 Aug;15(8):382-7.
70. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev*. 2000 Jul;80(3):1055-81.
71. Gleeson M. Immune system adaptation in elite athletes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006 Nov;9(6):659-65.
72. Borresen J, Lambert MI. The quantification of training load, the training response and the effect on performance. *Sports Med*. 2009;39(9):779-95.
73. Eston R. What do we really know about children's ability to perceive exertion? Time to consider the bigger picture. *Pediatr Exerc Sci*. 2009 Nov;21(4):377-83.
74. Marcora SM, Bosio A, de Morree HM. Locomotor muscle fatigue increases cardiorespiratory responses and reduces performance during intense cycling exercise independently from metabolic stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008 Mar;294(3):R874-83.
75. Nakamura F, Moreira A, Aoki M. Monitoramento da carga de treinamento: a percepção subjetiva do esforço da sessão é um método confiável? *Revista da Educação Física/UEM*. 2010 2010;1(1):1-11.
76. Chen MJ, Fan X, Moe ST. Criterion-related validity of the Borg ratings of perceived exertion scale in healthy individuals: a meta-analysis. *J Sports Sci*. 2002 Nov;20(11):873-99.
77. Borg G, Hassmen P, Lagerstrom M. Perceived exertion related to heart rate and blood lactate during arm and leg exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1987;56(6):679-85.

78. Green JM, McLester JR, Crews TR, Wickwire PJ, Pritchett RC, Lomax RG. RPE association with lactate and heart rate during high-intensity interval cycling. *Med Sci Sports Exerc.* 2006 Jan;38(1):167-72.
79. Crewe H, Tucker R, Noakes TD. The rate of increase in rating of perceived exertion predicts the duration of exercise to fatigue at a fixed power output in different environmental conditions. *Eur J Appl Physiol.* 2008 Jul;103(5):569-77.
80. Joseph T, Johnson B, Battista RA, Wright G, Dodge C, Porcari JP, et al. Perception of fatigue during simulated competition. *Med Sci Sports Exerc.* 2008 Feb;40(2):381-6.
81. Foster C. Monitoring training in athletes with reference to overtraining syndrome. *Med Sci Sports Exerc.* 1998 Jul;30(7):1164-8.
82. Pyne DB, Gleeson M, McDonald WA, Clancy RL, Perry C, Jr., Fricker PA. Training strategies to maintain immunocompetence in athletes. *Int J Sports Med.* 2000 May;21 Suppl 1:S51-60.
83. Moreira A, Freitas CG, Nakamura FY, Aoki MS. Percepção de esforço da sessão e a tolerância ao estresse em jovens atletas de voleibol e basquetebol. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum.* 2010;12(5):345-51.
84. Moreira A, Borges TO, Koslowski AA, Simões AC, Barbanti VJ. Esforço percebido, estresse e inflamação do trato respiratório superior em atletas de elite de canoagem. *Revista brasileira de Educação Física e Esporte.* 2009 out/dez;23(4):355-63.
85. Gleeson M, Hall ST, McDonald WA, Flanagan AJ, Clancy RL. Salivary IgA subclasses and infection risk in elite swimmers. *Immunol Cell Biol.* 1999 Aug;77(4):351-5.

86. Gleeson M, Ginn E, Francis JL. Salivary immunoglobulin monitoring in an elite kayaker. *Clin J Sport Med*. 2000 Jul;10(3):206-8.
87. Pyne DB, McDonald WA, Gleeson M, Flanagan A, Clancy RL, Fricker PA. Mucosal immunity, respiratory illness, and competitive performance in elite swimmers. *Med Sci Sports Exerc*. 2001 Mar;33(3):348-53.
88. Filaire E, Duche P, Lac G. Effects of training for two ball games on the saliva response of adrenocortical hormones to exercise in elite sportswomen. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1998 Apr;77(5):452-6.
89. Filaire E, Bernain X, Sagnol M, Lac G. Preliminary results on mood state, salivary testosterone:cortisol ratio and team performance in a professional soccer team. *Eur J Appl Physiol*. 2001 Dec;86(2):179-84.
90. Maso F, Lac G, Filaire E, Michaux O, Robert A. Salivary testosterone and cortisol in rugby players: correlation with psychological overtraining items. *Br J Sports Med*. 2004 Jun;38(3):260-3.
91. Norton K, Olds T. *Antropométrica*. Porto Alegre: Artmed; 2005.
92. Faulkner JA. Physiology of swimming and diving. In: FALLS H, editor. *Exercise Physiology*. Baltimore: Academic Press; 1968.
93. Ispirlidis I, Fatouros IG, Jamurtas AZ, Nikolaidis MG, Michailidis I, Douroudos I, et al. Time-course of changes in inflammatory and performance responses following a soccer game. *Clin J Sport Med*. 2008 Sep;18(5):423-31.

94. Deinzer R, Kirschbaum C, Gresele C, Hellhammer DH. Adrenocortical responses to repeated parachute jumping and subsequent h-CRH challenge in inexperienced healthy subjects. *Physiol Behav.* 1997 Apr;61(4):507-11.
95. McEwen BS. From molecules to mind. Stress, individual differences, and the social environment. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 May;935:42-9.
96. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2009 Jun;10(6):434-45.
97. McEwen BS. The brain is the central organ of stress and adaptation. *Neuroimage.* 2009 Sep;47(3):911-3.
98. Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010 Sep;35(1):2-16.
99. Morgan WP. Psychological components of effort sense. *Med Sci Sports Exerc.* 1994 Sep;26(9):1071-7.
100. Whitehead R, Butz JW, Kozar B, Vaughn RE. Stress and performance: an application of Gray's three-factor arousal theory to basketball free-throw shooting. *J Sports Sci.* 1996 Oct;14(5):393-401.
101. Carins J, Booth C. Salivary immunoglobulin-A as a marker of stress during strenuous physical training. *Aviat Space Environ Med.* 2002 Dec;73(12):1203-7.
102. Tiollier E, Gomez-Merino D, Burnat P, Jouanin JC, Bourrilhon C, Filaire E, et al. Intense training: mucosal immunity and incidence of respiratory infections. *Eur J Appl Physiol.* 2005 Jan;93(4):421-8.

103. Gleeson M. Biochemical and immunological markers of overtraining. *Journal of Sports Science and Medicine*. 2002 01 june 2002;1:9.
104. Sari-Sarraf V, Reilly T, Doran D, Atkinson G. Effects of repeated bouts of soccer-specific intermittent exercise on salivary IgA. *Int J Sports Med*. 2008 May;29(5):366-71.
105. Timmons BW, Tarnopolsky MA, Snider DP, Bar-Or O. Immunological changes in response to exercise: influence of age, puberty, and gender. *Med Sci Sports Exerc*. 2006 Feb;38(2):293-304.

13. ANEXOS

Anexo I: TERMO DE CIÊNCIA E CONSENTIMENTO DA DIREÇÃO DO CLUBE DE FUTEBOL

A/C Sr. Afonso Armonia

Gerente do Sport Club Corinthians Paulista

RESPONSÁVEL PELA PESQUISA: Prof. Ms. Arnaldo Luis Mortatti

A direção do clube de futebol toma conhecimento da pesquisa que estará sendo realizada com os atletas das categorias sub 12, sub 13, sub 14, sub 15 e sub 18, sob o título:

Níveis de IgA, cortisol e testosterona salivar e risco de infecções do trato respiratório superior em adolescentes futebolistas de alto nível.

e, através deste termo de consentimento, autoriza a sua realização, mediante a aplicação de questionário, testes motores, medidas antropométricas e análise salivar, junto aos atletas da instituição, dentro dos critérios constantes no projeto, a consulta prévia dos pais ou responsáveis pelos atletas e a autorização dos próprios atletas participantes, conforme termos de consentimento livre e esclarecido apresentado e analisado pela Direção do clube.

- [] Concordo e autorizo o uso das informações que prestei
[] Não autorizo a aplicação do questionário, testes e medidas

Ciente: _____ Data: ____/____/____

Em caso de dúvida ou discordância quanto à forma de realização das avaliações, o interessado poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas e/ou o pesquisador responsável. Para tanto, poderá fazer uso de um dos meios abaixo.

✉ **Correio – Caixa Postal 6111 - cep 13083-970 – Campinas – São Paulo**
☎ **Telefone: (0__19) 3521 8936**
💻 **Endereço eletrônico (internet) cep@fcm.unicamp.br**

Pesquisador responsável: Prof. Arnaldo Luis Mortatti

✉ **Correio – Rua Alvorada, 1117 ap. 64 – Vila Olímpia - São Paulo, SP**
☎ **Telefone: (0__11) 38419114**
💻 **Endereço eletrônico (internet) amortatti@uol.com.br**

Anexo II: TERMO DE CONSENTIMENTO DO ATLETA E RESPONSÁVEL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO ATLETA E RESPONSÁVEIS PARA A PARTICIPAÇÃO NOS TESTES E AVALIAÇÕES

PROJETO:

Níveis de IgA, cortisol e testosterona salivar e risco de infecções do trato respiratório superior em adolescentes futebolistas de alto nível.

RESPONSÁVEL: Prof. Ms. Arnaldo Luis Mortatti

Nome completo do atleta: _____

Nome completo do responsável pelo atleta: _____

Gostaríamos de aplicar um questionário sobre a incidência de infecções respiratórias, de percepção do esforço e ainda, realizar coleta da secreção salivar para posterior análise, que tem por objetivo analisar o comportamento das variáveis hormonais, produção de imunoglobulinas e o nível de infecções respiratórias em função do processo de treinamento e competição.

Esses testes e medidas serão realizados em até 7 (sete) momentos distintos, de acordo com a sucessão de jogos a serem realizados na taça São Paulo de Futebol Junior de 2009.

Nenhuma dessas avaliações oferece qualquer tipo de risco à saúde dos atletas, pois, as avaliações não são invasivas e o desconforto será mínimo, não tendo risco previsível para ambos os procedimentos.

Fica aqui claro que o atleta não se compromete em participar de todas as coletas (mesmo que os pais ou responsáveis tenham consentido com o estudo), ficando, portanto, facultativo ao atleta sua participação e, ainda, que o atleta tem toda a liberdade de desistir das coletas quando quiser, sem por isso ser questionado ou induzido a participar dos testes.

As informações colhidas nas avaliações terão caráter sigiloso e confidencial, portanto, sua identificação não será exposta em conclusões e/ou publicações dos resultados das avaliações. Assim sendo, está mantido o absoluto sigilo das informações que serão prestadas. **A partir dos dados coletados será possível indicar o nível de exigência física (carga de treino e estresse competitivo) que o atleta é submetido, tendo como objetivo elevar os níveis de *performance* e da saúde dos jovens atletas.**

Para a realização desta pesquisa não será oferecido nenhum tipo de ajuda de custo aos participantes.

Nós lemos estas regras e entendemos os procedimentos dos testes e avaliações que serão executados.

Nós, pais ou responsáveis e atletas, estamos de acordo com a participação neste trabalho, bem como, autorizamos a publicação dos resultados obtidos na literatura especializada.

Data: _____/_____/_____

Assinatura do pai ou responsável

Assinatura do atleta

RG do pai ou responsável

RG do atleta

Em caso de dúvida ou discordância quanto à forma de realização das avaliações, o interessado poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas e/ou o pesquisador responsável. Para tanto, poderá fazer uso de um dos meios abaixo.

✉ **Correio – Caixa Postal 6111 - cep 13083-970 – Campinas – São Paulo**
☎ **Telefone: (0__19) 3521 8936**
💻 **Endereço eletrônico (internet) cep@fcm.unicamp.br**

Pesquisador responsável: Prof. Arnaldo Luis Mortatti

✉ **Correio – Rua Alvorada, 1117 ap. 64 – Vila Olímpia - São Paulo, SP**
☎ **Telefone: (0__11) 38419114**
💻 **Endereço eletrônico (internet) amortatti@uol.com.br**

Anexo III: DIÁRIO PARA OS SINAIS E SINTOMAS DE ITRS

ATLETA:		
DIAS	X	SINAIS E SINTOMAS DE ITRS
2/1		
3/1		
4/1		
5/1		
6/1		
7/1		
8/1		
9/1		
10/1		
11/1		
12/1		
13/1		
14/1		
15/1		
16/1		
17/1		
18/1		
19/1		
20/1		
21/1		
22/1		
23/1		
24/1		
25/1		

Anexo IV: Questionário WURSS-21

Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey - 21 --- Daily Symptom Report								
Dia:	Data:	Horário:	Identificação:					
Por favor, preencha um círculo para cada um dos seguintes itens:								
	Não estou doente	Muito levemente	Levemente	Moderadamente	Severamente			
	0	1	2	3	4	5	6	7
O quanto você se sente doente/enfermo Hoje?								
Por favor, registre a severidade média dos seus sintomas de resfriado nas últimas 24 horas para cada item de sintoma								
	Não tenho este sintoma	Muito levemente	Levemente	Moderadamente	Severamente			
	0	1	2	3	4	5	6	7
Coriza								
Nariz tapado								
Espirrando								
Dor de garganta								
Garganta raspando/pegando								
Tosse								
Rouquidão								
Congestão de cabeça								
Congestão peitoral								
Sentindo cansado								
Nas últimas 24 horas, quanto seu resfriado tem interferido na sua capacidade de:								
	Não tem interferido	Muito levemente	Levemente	Moderadamente	Severamente			
	0	1	2	3	4	5	6	7
Pensar claramente								
Dormir bem								
Respirar facilmente								
Caminhar, subir escadas, se exercitar								
Cumprir com atividade do dia a dia								
Tarefas dentro de casa								
Tarefas fora de casa								
Interagir com as outras pessoas								
Viver sua vida pessoal								
Comparado com ontem , eu sinto que o meu resfriado está...								
Muito melhor	Algo melhor	Um pouco melhor	Igual	Um pouco pior	Algo pior	Muito pior		
WURSS-21 (Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey) 2004								
Criado por Bruce Barret MD PhD et al., UW Department of Family Medicine, 777 S. Mills ST. Madison, WI 53715, USA								

Anexo V: ESCALA DE PERCEPÇÃO SUBJETIVA DE ESFORÇO – PSE (Borg et al.1987)

Escala Percepção Subjetiva de Esforço PSE	
6	Sem nenhum esforço
7	
8	Extremamente Leve
9	Muito Leve
10	
11	Leve
12	
13	Um pouco intenso
14	
15	Intenso (pesado)
16	
17	Muito Pesado
18	
19	Extremamente intenso
20	Máximo esforço