

MINISTÉRIO DA DEFESA  
EXÉRCITO BRASILEIRO  
DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO E CULTURA DO EXÉRCITO  
CENTRO DE CAPACITAÇÃO FÍSICA DO EXÉRCITO  
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA DO EXÉRCITO

## CURSO DE INSTRUTOR DE EDUCAÇÃO FÍSICA

ALUNO: Filipe **Brasil** e Silva – 1º Ten

ORIENTADOR: **Míriam** Raquel Meira **Mainenti** - Dr<sup>a</sup>

MARCADORES INDIRETOS DE LESÃO CELULAR, DE ESTRESSE  
OXIDATIVO E HORMONAIIS EM EXERCÍCIOS DE ALTA INTENSIDADE E  
LONGA DURAÇÃO, COM RESTRIÇÃO ALIMENTAR E DE SONO: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA

Rio de Janeiro - RJ

2019

ALUNO: Filipe **Brasil** e Silva– 1º Ten

MARCADORES INDIRETOS DE LESÃO CELULAR, DE ESTRESSE  
OXIDATIVO E HORMONAIS EM EXERCÍCIOS DE ALTA INTENSIDADE E  
LONGA DURAÇÃO, COM RESTRIÇÃO ALIMENTAR E DE SONO: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para conclusão da graduação Educação Física na Escola de Educação Física do Exército.

ORIENTADOR: **Míriam** Raquel Meira **Mainenti** – Prof.  
Dra.

MINISTÉRIO DA DEFESA  
EXÉRCITO BRASILEIRO  
DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO E CULTURA DO EXÉRCITO  
CENTRO DE CAPACITAÇÃO FÍSICA DO EXÉRCITO  
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA DO EXÉRCITO

ALUNO: Filipe **Brasil** e Silva – 1º Ten

Título: MARCADORES INDIRETOS DE LESÃO CELULAR, DE ESTRESSE OXIDATIVO E HORMONAIS EM EXERCÍCIOS DE ALTA INTENSIDADE E LONGA DURAÇÃO, COM RESTRIÇÃO ALIMENTAR E DE SONO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aprovado em 29 de novembro de 2019

Banca de Avaliação

---

Prof Doutora Miriam Raquel Meira Mainenti

Avaliador

---

Prof Doutora Angela Neves Nogueira

Avaliador

---

Maj Ricardo Alexandre Falcão

Avaliador

SILVA, Filipe Brasil e. MARCADORES INDIRETOS DE LESÃO CELULAR, DE ESTRESSE OXIDATIVO E HORMONAIIS EM EXERCÍCIOS DE ALTA INTENSIDADE E LONGA DURAÇÃO, COM RESTRIÇÃO ALIMENTAR E DE SONO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Educação Física). Escola de Educação Física do Exército. Rio de Janeiro – RJ, 2019.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Os treinamentos militares têm como principal objetivo a simulação e a preparação do militar para seu emprego. Esses treinamentos envolvem esforços físicos extremos, com exercícios prolongados e de alta intensidade, aliados a restrição alimentar e restrição parcial ou total do sono. Esse tipo de treinamento, sem um tempo de recuperação adequado, pode comprometer o desempenho físico e a saúde do indivíduo, podendo provocar lesões sérias ao organismo. O objetivo desse estudo é realizar uma revisão sistemática de literatura a respeito das alterações nos marcadores indiretos de lesão celular, de estresse oxidativo e hormonais advindos de exercícios de alto dispêndio energético, com características de restrição alimentar e de sono.

**MÉTODOS:** Foi realizada a busca nos bancos de dados *PubMed* e *Scopus*, sendo selecionados artigos que envolviam intervenções conjuntas no tripé esforço físico / restrição alimentar / restrição de sono, realizados em adultos, publicados no idioma inglês, até 1º de agosto de 2019.

**RESULTADOS.** Foram identificados 156 artigos inicialmente, que, após a checagem de diversas etapas, chegou ao número de 18 artigos, com seus resultados apresentados no presente estudo. Foi observada redução significativa dos hormônios anabólicos (testosterona, insulina, DHT, androstenediona, entre outros) e tireoidianos (T3 e T4), com aumento da secreção de GH. Aumentos significativos na atuação da resposta imunológica e na presença de biomarcadores de lesão celular (mioglobina, TNF e CRP). Nenhum estudo mensurou e observou as alterações dos marcadores de estresse oxidativo durante o treinamento. **CONCLUSÃO:** Ao final do período dos treinamentos militares há mudanças fisiológicas significativas no organismo dos indivíduos. A análise dessas alterações pode auxiliar no planejamento da preparação física dos indivíduos e na organização das atividades no treinamento, assim como a alimentação e períodos de descanso visando a redução das alterações fisiológicas.

**Palavras-chave:** Treinamento Militar; Esforço físico; Restrição alimentar; Restrição de sono; Dano Celular; Hormônio; Estresse oxidativo.

SILVA, Filipe Brasil e. INDIRECT MARKERS OF CELL INJURY, OXIDATIVE STRESS AND HORMONAL IN HIGH INTENSITY AND LONG-TERM EXERCISES, FOOD AND SLEEP RESTRICTION: A SYSTEMATIC REVIEW. Course Conclusion Paper (Graduation in Physical Education). School of Physical Education of the Army. Rio de Janeiro - RJ, 2019.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Military training has the main objective the simulation and preparation of the military for real operations. These trainings involve extreme physical efforts with prolonged and high intensity exercises, combined with food restriction and partial or total sleep restriction. This type of training, without adequate recovery can compromise the physical performance and health of the subject. Also, may cause serious damage to the body. The aim of this study is to do a systematic literature review about changes in indirect markers of cell injury, oxidative stress and hormones resulting from high energy expenditure exercises with characteristics of food and sleep restriction. **METHODS:** Articles in PubMed and Scopus databases were searched. They were selected involving joint intervention of physical effort / food restriction / sleep deprivation, involving adults, selected in the English language until August 1st, 2019. **RESULTS:** We identified 156 articles initially, which after filtering, reached the number of 18 articles. Their results presented in the present study. Significant reduction in anabolic hormones (testosterone, insulin, DHT, androstenedione, among others) and thyroid (T3 and T4) hormones was observed, with increased GH secretion. Significant increases in immune response activity and presence of cell injury biomarkers (myoglobin, TNF and CRP). No study has measured and observed changes in oxidative stress markers during military training **CONCLUSION:** At the end of the military training period there are significant physiological changes in the organism of the subjects. The analysis of these alterations can help in the planning of the physical preparation and in the organization of the training activities, as well as the feeding and rest periods aiming at the reduction of the physiological alterations.

**Keywords:** Military training; Physical effort; Food restriction; Cell injury; Hormone; Oxidative Stress.



## INTRODUÇÃO

Os treinamentos militares têm como principal objetivo a simulação e a preparação do militar para seu emprego nas diversas operações. Tanto as instruções como as operações envolvem esforços físicos extremos, com exercícios prolongados e de alta intensidade, aliados a restrição alimentar e estresse psicológico (1). São seguidas de longos períodos de vigília, havendo restrição parcial ou total do sono (2). Além disso, podem ser acompanhadas de condições térmicas intensas (calor ou frio), aumentando o estresse para o indivíduo (1). Tais características podem provocar diversas alterações fisiológicas, detalhadas nos próximos parágrafos.

Exercícios intensos e prolongados sem um tempo de recuperação adequado podem comprometer o desempenho físico e a saúde do indivíduo, promover perda de força, podendo provocar lesões sérias ao organismo (3). A literatura aponta para um aumento significativo nos níveis de marcadores sanguíneos de dano muscular, alterações nos níveis hormonais e na produção de agentes oxidantes, afetando negativamente o desempenho físico e a operacionalidade do militar (1) (3) (4).

O dano muscular é indiretamente identificado pelo aumento dos níveis séricos de algumas substâncias originadas tanto na musculatura quanto em outros órgãos. Isso se dá pelo rompimento das fibras musculares (após exercício intenso), com subsequente extravasamento do conteúdo celular na corrente sanguínea (5). São exemplos desses biomarcadores: alanina aminotransferase (ALT), aspartatoaminotransferase (AST), creatina-quinase (CK), lactato desidrogenase (LDH), mioglobina (Mb), proteína C-reativa (CRP), glicoproteína alpha-1-ácido (AGPA), entre outras. Todos esses biomarcadores são elementos presentes dentro das células musculares, no fígado, nos rins, no pâncreas e no cérebro (3) (4).

A produção de agentes oxidantes sem uma resposta efetiva do sistema de proteção antioxidante provoca o efeito chamado estresse oxidativo. Esses agentes oxidantes são os radicais livres (moléculas reativas que contém elétrons desemparelhados), produzidos, por exemplo, durante o curso normal do metabolismo energético aeróbico, quando na cadeia de transporte de elétrons nem todos conseguem chegar ao final do processo (6). O estresse oxidativo resulta na oxidação de biomoléculas, danificando as células, fazendo com que as mesmas percam sua função biológica, podendo se agravar e lesar os tecidos (7).

Exercícios físicos aumentam a produção de radicais livres, devido ao trabalho intenso dos processos metabólicos (3). Porém, até um determinado limite de segurança, tal produção é benéfica, pois são moléculas sinalizadoras que estimulam as adaptações advindas do treinamento. Dessa forma, o organismo resistirá mais aos níveis de estresse oxidativo, através do

aumento da capacidade antioxidante, prevenindo e protegendo as células afetadas durante esse processo (8).

Esforço físico, privação de sono e restrição alimentar também provocam alterações na secreção hormonal, provocando modificações nos níveis séricos de, por exemplo, testosterona, hormônio do crescimento (GH), insulina, cortisol, T3, T4, hormônio estimulante da tireóide (TSH), entre outros (9)

Durante as atividades militares, a restrição alimentar contribui significativamente para as alterações fisiológicas no organismo. Durante essas atividades os gastos energéticos são comparáveis aos de atletas de modalidades de *endurance*, as quais são provas de alta intensidade e de duração prolongada. No entanto, a diferença está presente na ingestão energética entre esses dois grupos: atletas consomem carboidratos e proteínas durante as provas, enquanto os militares se alimentam apenas em horários pré-estipulados, ou quando a situação os permitir. Isso provoca um déficit energético contribuindo significativamente para o aumento do dano muscular e da queda do desempenho físico individual (10).

A restrição de sono é outro fator deletério, aumentando a produção de radicais livres, potencializando o estresse oxidativo e o dano celular. O sistema imunológico é afetado, produzindo agentes inflamatórios (interleucina 6, CRP, entre outros), além de reduzir a produção de glicogênio muscular, dificultando a reabilitação pós exercício. Uma recuperação e sono adequados permitem o ajuste das funções metabólicas e imunológicas (2).

A partir do descrito, percebe-se que as características das atividades militares potencializam as alterações fisiológicas por unir a influência dos três fatores: esforço físico intenso, restrição de sono e restrição alimentar. Quando essas alterações ocorrem, elas podem resultar em danos ainda maiores ao organismo do indivíduo, eventualmente resultando em condições clínicas adversas, como no caso da rabdomiólise, síndrome deflagrada pela degradação da unidade muscular ocasionando o extravasamento do conteúdo celular, resultando em diversas complicações, como, hiperfosfatemia, hipercalcemia, coagulação intravascular, insuficiência renal, síndrome compartimental e arritmias cardíaca (11) (12).

Apesar de alguns estudos já apresentarem resultados nos marcadores bioquímicos advindos de treinamentos militares (1 - 4) (10) (13), faz-se necessário uma compilação desses dados para que se tenha uma noção mais clara das alterações que se apresentam mais frequentes na situação estudada. Rever os trabalhos relacionados a esse tema permitirá um melhor entendimento sobre o assunto para que os profissionais envolvidos na organização e aplicação dos treinamentos e operações possam planejar as características do exercício garantindo condições seguras para a saúde dos indivíduos. Tal entendimento fomentará uma maior



preocupação com a preparação física, bem como com a alimentação antes, durante e após o exercício, além do tempo de recuperação para novas demandas. Todo esse esforço permitirá uma atuação direta na prevenção de rabdomiólise, especialmente nos ambientes militares, nos quais ocorrem a maior parte dos exercícios com as características acima mencionadas. Dessa forma, o objetivo desse estudo é realizar uma revisão sistemática de literatura a respeito das alterações nos marcadores indiretos de lesão celular, de estresse oxidativo e hormonais advindos de exercícios de alto dispêndio energético, com características de restrição alimentar e de sono.

## MÉTODO

Foi realizado um estudo de revisão sistemática, no qual foram levantados artigos que relacionavam as alterações nos marcadores indiretos de lesão celular e de estresse oxidativo em exercícios de alto dispêndio energético, com características de restrição alimentar e privação de sono. Para isso, foram utilizados descritores organizados da seguinte forma: (“*military training*” OR “*military exercise*” OR “*physical exercise*” OR “*high intensity exercise*” OR “*caloric cost*” OR “*caloric expenditure*” OR “*energy cost*” OR “*energy expenditure*” OR *endurance* OR *exhaustion*) AND (“*caloric restriction*” OR “*calorie restriction*” OR “*food restriction*” OR “*food intake*” OR “*food consumption*” OR “*energy intake*” OR “*fasting*”) AND (“*sleep restriction*” OR “*sleep deprivation*” OR “*sleep shortage*” OR “*rest deprivation*”) AND (“*cell injury*” OR “*cell damage*” OR “*muscle injury*” OR “*muscle damage*” OR *biomarker* OR “*oxidative stress*” OR *hormonal* OR *hormone* OR *antioxidant* OR *stress* OR *oxidant*).

Foi feita a busca nas bases de dados *PubMed* e *Scopus*, nas quais foram selecionados artigos que envolviam modificações nos marcadores advindos de intervenções conjuntas no tripé esforço físico / restrição alimentar / restrição de sono, realizados em adultos, publicados no idioma inglês, até 1º de agosto de 2019. Foram excluídos os artigos de revisão e aqueles realizados em modelos animais. Para a seleção dos artigos houve a triagem de dois pesquisadores (FB e TB), sendo que um terceiro pesquisador foi acionado na existência de divergências (TP).

A seleção inicial dos trabalhos a serem analisados envolveu uma leitura dos títulos e resumos para identificação dos critérios de elegibilidade e exclusão dos artigos duplicados. Após a seleção preliminar, os estudos separados foram lidos na íntegra e novamente avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão. Nos casos em que ocorriam citações relevantes nos artigos analisados, foi realizada a busca e análise da fonte primária da informação. Trabalhos que não passaram pelos critérios de elegibilidade, tiveram um tratamento sumário para identificação do motivo de sua exclusão (leitura concisa). Por fim, foi feita uma lista de artigos que atendiam a todos os critérios de elegibilidade e respondiam ao objetivo traçado na presente revisão.

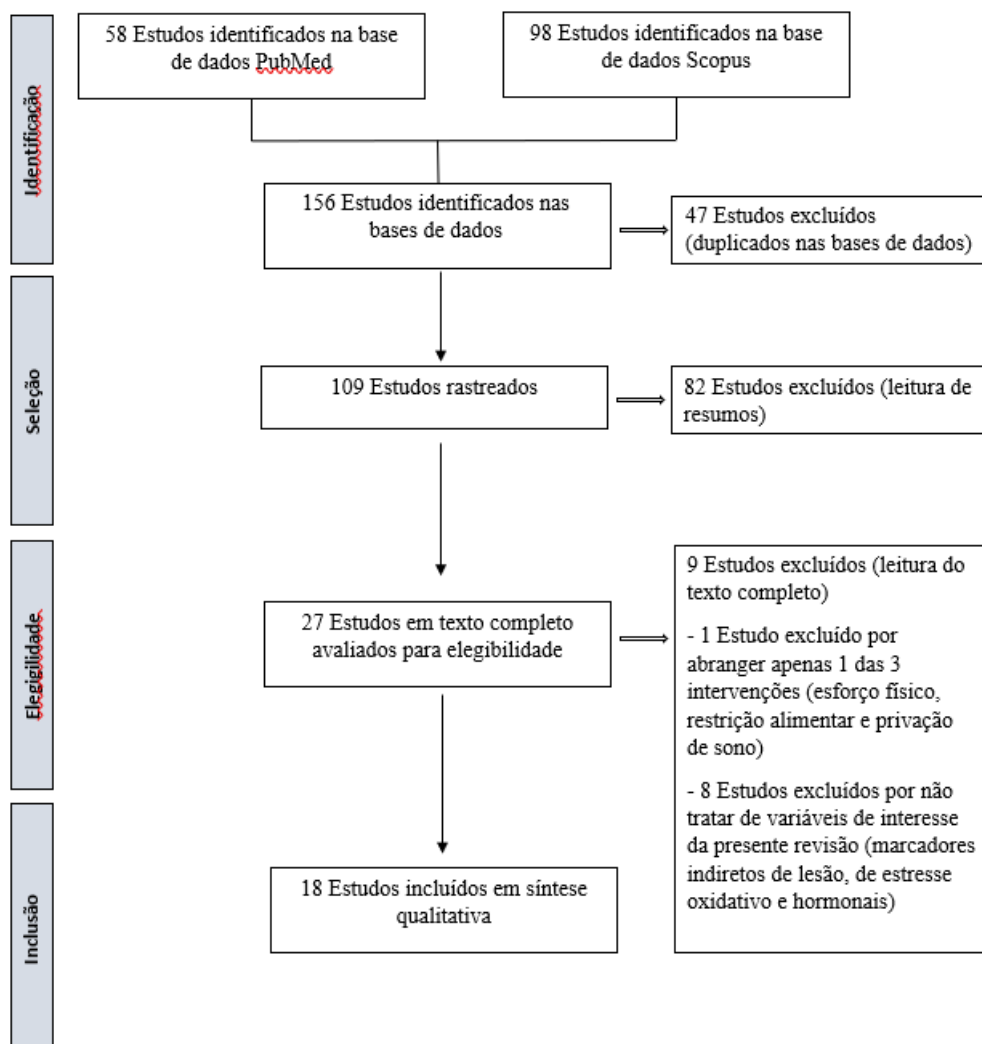
Para avaliar a qualidade dos trabalhos selecionados foram avaliadas a classificação dos periódicos nos quais foram publicados os artigos, utilizando o sistema Qualis CAPES.

Para a fase de apresentação de resultados, foi elaborado inicialmente um fluxograma que ilustra o caminho metodológico percorrido para se chegar à lista final de artigos. Os resultados dos trabalhos selecionados foram apresentados em uma tabela contendo as características deles, bem como os principais resultados, explicitando os marcadores utilizados em cada estudo. Todo o processo da presente revisão sistemática tem como base as recomendações PRISMA

(Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises), tanto nas estratégias eleitas para condução da revisão, como na forma de apresentação dos resultados (14).

## RESULTADOS

A busca nos bancos de dados *Scopus* e *PubMed* permitiu a identificação de 156 artigos, que após sistemática seleção através da apuração dos critérios de inclusão/exclusão, apresentadas no fluxograma da Figura 1, chegou ao número de 18 artigos com seus resultados apresentados no presente estudo. Na fase de leitura de resumos, foi necessária a leitura e avaliação de um terceiro pesquisador na triagem de 16 trabalhos, devido divergências. Após leitura completa dos estudos, foram excluídos mais 9 trabalhos, totalizando 18 estudos presentes nesta revisão para síntese qualitativa (Figura 1).



**Figura 1.** Fluxograma PRISMA das fases presentes na seleção de artigos da presente revisão sistemática.

A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada observando a escala Qualis CAPES dos periódicos em que foram publicados, apresentadas na Tabela 1. Foram onze artigos publicados em periódicos A1, um em A2 e um em B1. Cinco periódicos não possuem avaliação no sistema Qualis CAPES.

**Tabela 1 -Avaliação dos periódicos conforme a escala Qualis CAPES**

<b>Referência</b>	<b>Ano</b>	<b>Periódico da publicação</b>	<b>Avaliação da qualidade do periódico (Qualis CAPES)</b>
Opstad et al (15)	1980	European Journal of Applied Physiology	A1
Opstad, Aakvaag (16)	1981	European Journal of Applied Physiology	A1
Opstad, Aakvaag (17)	1982	European Journal of Applied Physiology	A1
Oektedalen et al (18)	1982	Elsevier Biomedical Press	SA
Opstad, Aakvaag (19)	1983	European Journal of Applied Physiology	A1
Oektedalen et al (20)	1983	Elsevier Biomedical Press	SA
Oektedalen et al (21)	1983	Scandinavian Journal of Gastroenterology	SA
Opstad et al (22)	1984	Clinical Endocrinology (Oxford. Print)	A2
Guezennec et al (23)	1994	European Journal of Applied Physiology	A1
Opstad et al (24)	1994	European Journal of Applied Physiology	A1
Nindl et al (25)	2003	Journal of Applied Physiology	A1
Gomez-Merino et al (26)	2004	NEUROIMMUNOMODULATION	B1
Nindl et al (9)	2006	Journal of Applied Physiology	A1
Booth et al (27)	2006	Military Medicine	SA
Gundersen et al (28)	2006	European Journal of Applied Physiology	A1
Nindl et al (29)	2007	Journal of Applied Physiology	A1
Alemanly et al (30)	2008	Journal of Applied Physiology	A1
Henning et al (31)	2013	Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	SA

Legenda: Segundo a plataforma Qualis CAPES os periódicos receberam classificações em estratos indicativos de qualidade, sendo A1, mais elevado; A2; B1; B2; B3; B4; B5; C - peso zero; SA = sem avaliação

As descrições, características e resultados dos 18 estudos incluídos são apresentados em ordem cronológica na Tabela 2.

**Tabela 2** – Artigos revisados, características da intervenção e resultados

Referência	Ano	Amostra	Características da Intervenção	Variáveis Medidas / Efeito
Opstad et al (15)	1980	n=11, homens Idade: $\bar{x}$ 23,7 anos MCT: NR	Atividade: 4.5 dias de treinamento militar Restrição alimentar: Dieta de 1500 Kcal/dia Privação de sono: 1-2 horas durante todo treinamento	↑TSH ↓T4↓T3 ↔Insulina ↑GH ↑prolactina ↑dopamina ↑adrenalina ↑noradrenalina
Opstad, Aakvaag (16)	1981	n=11, homens Idade: $\bar{x}$ 22,9 anos MCT: NR	Atividade: 5 dias de treinamento militar Restrição alimentar: Conforme descrição dos grupos Privação de sono: 2 horas durante todo treinamento G1: Dieta de 6400 Kcal/dia G2: Dieta de 1500 Kcal/dia	G1: ↓T3 ↓T4 ↓TSH ↑GH ↓↓Cortisol ↓ Insulina  G2: ↓↓T3 ↓T4 ↓↓TSH ↑↑GH ↓Cortisol ↓↓Insulina
Opstad, Aakvaag (17)	1982	n=11, homens Idade: $\bar{x}$ 22,9 anos MCT: NR	Atividade: 5 dias de treinamento militar Restrição alimentar: Conforme descrição dos grupos Privação de sono: 2 horas durante todo treinamento G1: Dieta de 6400 Kcal/dia G2: Dieta de 1500 Kcal/dia	G1: ↓Estradiol ↓prolactina ↓testosterona  G2: ↓Estradiol ↓prolactina ↓testosterona
Oektedalen et al (18)	1982	n=24, homens Idade: 23,5 ± 2,5 anos MCT: NR	Atividade: 5 dias de treinamento militar Restrição alimentar: Conforme descrição dos grupos Privação de sono: Conforme descrição dos grupos G1: 1-2 horas de sono durante todo treinamento, dieta de 1500 Kcal/dia G2: 1-2 horas de sono durante todo treinamento, dieta de 6300 kcal/dia G3: 3 horas de sono por dia, dieta de 1500 Kcal/dia	G1: ↑secretina  G2: ↑secretina  G3: ↑secretina
Opstad, Aakvaag (19)	1983	n=17, homens Idade: $\bar{x}$ 24,3 anos MCT: NR	Atividade: 5 dias de treinamento militar Restrição alimentar: Dieta de 1500 Kcal /dia Privação de sono: Conforme descrição dos grupos G1: 1- 3 horas de sono durante todo treinamento G2: 3 horas de sono por dia	G1: ↑TSH ↓T3 ↓T4 ↓↓DHT ↓↓androstenediona ↓↓testosterona ↑GH ↓prolactina ↓↓cortisol ↓LH ↓dopamina ↓adrenalina ↓↓noradrenalina  G2: ↑TSH ↓T3 ↓T4 ↓DHT ↓androstenediona ↓testosterona ↑GH ↓prolactina ↓cortisol ↓↓LH

				↓dopamina ↓adrenalina ↓noradrenalina
Oektedalen et al (20)	1983	n=20, homens Idade: 25 ± 5 anos MCT: NR	Atividade: 5 dias de treinamento militar Restrição alimentar: NM Privação de sono: 6 - 7 horas durante todo treinamento G1: receberam 1 g de cimetidina por dia G2: recebeu comprimidos de placebo	G1: ↑Secretina ↑VIP ↔gastrina ↑ ácido gástrico ↑pentagastrina ↔glicose  G2: ↑↑Secretina ↑VIP ↑gastrina ↑↑ácido gástrico ↑↑pentagastrina ↓glicose
Oektedalen et al (21)	1983	n=24, homens Idade: 23,5 ± 2,5 anos MCT: NR	Atividade: 5 dias de treinamento militar Restrição alimentar: Conforme descrição dos grupos Privação de sono: Conforme descrição dos grupos G1: 1 a 2 horas de sono durante todo treinamento e dieta de 1500 Kcal/dia G2: 1 a 2 horas de sono durante todo treinamento e dieta de 6500 kcal/dia G3: 3 horas de sono por dia e dieta de 1500 Kcal/dia Grupo 4: 5 dias de jejum total (não participaram do treinamento militar)	G1: ↔GIP ↓Insulina  G2: ↔GIP ↓Insulina  G3: ↔GIP ↓Insulina  G4: ↔GIP ↓Insulina
Opstad et al (22)	1984	n=24, homens Idade: 24 ± 3 anos MCT: NR	Atividade: 5 dias de treinamento militar Restrição alimentar: Conforme descrição dos grupos Privação de sono: Conforme descrição dos grupos G1: 1 – 3 horas de sono durante todo treinamento e dieta de 1200 kcal/dia G2: 1 – 3 horas de sono durante todo treinamento e dieta de 6 a 8000 Kcal/dia G3: 3 horas de sono por dia e dieta de 1200 kcal/dia	G1: ↓TSH ↓T3 ↓T4 ↓↓FT4 ↔TBG ↑rT3  G2: ↓TSH ↑T3 ↑T4 ↓FT4 ↑TBG ↔rT3  G3: ↓TSH ↓T3 ↓T4 ↓↓FT4 ↔TBG ↑rT3
Guezennec et al (23)	1994	n=27, homens Idade: NR MCT: NR	Atividade: 4 dias de treinamento militar intenso Restrição alimentar: Conforme descrição dos grupos Privação de sono: 3 – 4 horas de sono por dia G1: Dieta de 1800 Kcal/dia G2: Dieta de 3200 Kcal/dia G3: Dieta de 4200 Kcal/dia	G1: ↓insulina ↓↓testosterona ↓glicose ↑↑AGL ↑mioglobina  G2: ↓insulina ↓testosterona ↔glicose ↑AGL ↑mioglobina  G3: ↓insulina ↓testosterona ↔glicose ↑AGL ↑mioglobina

Opstad et al (24)	1994	n=31, homens Idade: 28 ± 2 anos MCT: NR	Atividade: 6 dias de treinamento militar Restrição alimentar: ND Privação de sono: 1 – 3 horas de sono durante todo treinamento	↔ ANP
Nindl et al (25)	2003	n=12, homens Idade: 23 ± 1 anos MCT: 85 ± 4 Kg	Atividade: 3 dias de treinamento militar Restrição alimentar: ND Privação de sono: 1 hora de sono por dia	↓IGF-I total ↓IGF-I livre ↓IGF-I não ternário ↓IGFBP-1 ↓IGFBP-3 ↑ferritina ↑AGL ↑glicérol ↑glicose ↑hidroxibutirato ↓pré-albumina
Gomez-Merino et al (26)	2004	n=21, homens Idade: 21 ± 2 anos MCT: NR	Atividade: 3 semanas e 5 dias treinamento militar Restrição alimentar: ND Privação de sono: ND	↓cortisol ↓testosterona ↓leptina ↑DHEAS ↑IL-6 ↑dopamina ↑linfócitos ↑leucócitos ↑neutrófilos ↑plaquetas ↑monócitos ↑glóbulos brancos ↑células NK ↑CD4+ ↑CD3+ ↑CD8+
Nindl et al (9)	2006	n=10, homens Idade: 22 ± 3 anos MCT: 87 ± 8 Kg	Atividade: 4 dias de treinamento militar Restrição alimentar: Dieta de 2800 Kcal/dia Privação de sono: 2 horas/dia	↑LH ↑GH ↔leptina ↓testosterona ↓IGF-I total ↓IGF-I livre ↓IGFBP-3 ↑IGFBP-1 ↑AGL ↔glicose
Booth et al (27)	2006	n=38, homens Idade: $\bar{x}$ 22 anos MCT: $\bar{x}$ 78,8 Kg n=5, mulheres Idade: $\bar{x}$ 29,5 anos MCT: $\bar{x}$ 64,5 Kg	Atividade: 45 dias de treinamento militar Restrição alimentar: ND Privação de sono: ND	Homens: ↑cortisol ↓testosterona ↑CRP ↑TNF ↓linfócitos ↓neutrófilos ↓hemoglobina ↓ferritina  Mulheres: ↑cortisol ↓testosterona ↑CRP ↑TNF ↓linfócitos ↓neutrófilos ↓hemoglobina ↓ferritina
Gundersen et al (28)	2006	n=8, homens Idade: 25,8 ± 0,9 anos MCT: 80 ± 3,7 Kg	Atividade: 7 dias de treinamento militar Restrição alimentar: Dieta de 300 a 800 Kcal/dia Privação de sono: 1 hora de sono por dia	↓leptina ↑cortisol ↑IL-1 ↑IL-6 ↑CRP ↑TNF-alfa ↑IL-beta ↑MMP-9 ↔TIMP-1 ↑leucócitos ↑monócitos ↓hemoglobina ↓hematócritos
Nindl et al (29)	2007	n=34, homens Idade: 24 ± 3 anos MCT: 82,3 ± 7,8 Kg	Atividade: 8 dias de treinamento militar Restrição alimentar: Dieta de 1000 a 1500 Kcal/dia Privação de sono: 4 horas de sono por dia	↑T4 ↑GH ↓testosterona ↓leptina Sistema IGF-I: ↓Total de IGF-I / IGFBP-2 ↓total de IGF-I / IGFBP-3 ↓total de IGF-I / ALS ↓IGFBP-3 / IGFBP-2 ↓ALS / IGFBP-2 ↔ALS / IGFBP-3



↑ferritina

Alemanly et al (30)	2008	n=34, homens Idade: 24,5 ± 0,3 anos MCT: 83 ± 1,4 Kg	Atividade: 8 dias de treinamento militar Restrição alimentar: ND Privação de sono: ND 8 dias de treinamento militar. G1: dieta de 0,5g/kg proteína por dia G2: dieta de 0,9g/kg proteína por dia	G1: ↓IGF-I total ↓IGF-I livre ↓IGF-I não ternária ↓IGFBP-3 ↑ALS ↓testosterona ↑↑SHBG ↓↓DHEA ↑DHEA-S  G2: ↓IGF-I total ↓IGF-I livre ↓IGF-I não ternária ↓IGFBP-3 ↑ALS ↓testosterona ↑SHBG ↓↓DHEA ↑DHEA-S
Henning et al (31)	2013	n=23, homens Idade: 23 ± 2,8 anos MCT: 81 ± 9,6 Kg	Atividade: 8 semanas de treinamento militar Restrição alimentar: Dieta de 2200 Kcal/dia Privação de sono: 0 a 5 horas de sono por dia	↓T3 ↑TSH ↔T4 ↓Testosterona ↑SHBG ↔cortisol ↓BDNF ↓IGF-I total ↓IGF-I livre ↑↑IGFBP-1 ↑↑IGFBP-2 ↑IGFBP-3 ↓IGFBP-6 ↑IL-4 ↑IL-6 ↑IL-8 ↔IL-1 ↔IL-10 ↔TNF ↔CRP

Legenda: MCT = massa corporal total; NR = não relatado; ND: Não descrito; G1 = grupo 1; G2 = grupo 2; G3 = grupo 3; TSH = hormônio estimulador da tireóide ; T3 = triiodotironina; T4 = tiroxina; GH = hormônio do crescimento ; LH = hormônio luteinizante ; DHT = di-hidrotestosterona; VIP = Peptídeo vasoativo intestinal ; GIP = peptídeo vasoativo gástrico ; FT4 = tiroxina livre; rT3 = triiodotironina reversa; AGL = ácido graxo livre ; ANP = peptídeo natriurético atrial ; IGF-1 = fator de crescimento semelhante à insulina; IGFBP = proteína de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina; IL = interleucina; DHEAS = desidroepiandrosterona; CD+ = glicoproteína; células NK = células exterminadoras naturais; CRP = proteína c-reativa; TNF = fator de necrose tumoral; MMP-9 = metaloproteinase matriz 9; TIMP-I = inibidor da metalopeptidase 1; ALS = acetolactato sintase; SHBG = globulina ligadora de hormônios sexuais; DHEA-S = sulfato de desidroepiandrosterona; BDNF = fator neurotrófico derivado do cérebro; ↔ = sem alteração significativa; ↑ = aumento significativo; ↑↑ = aumento elevado; ↓ = redução significativa; ↓↓ = redução elevada.

Os estudos analisados incluíram participantes com idade média entre 20 e 30 anos, sendo, em sua maioria, pesquisas realizadas em indivíduos do sexo masculino (apenas um estudo contemplando o sexo feminino (27)). A quantidade de indivíduos envolvidos na amostra variou entre cinco e trinta e oito pessoas ( $5 \leq n \leq 38$ ). Em sete estudos (9) (27 – 31) foi relatado o peso corporal dos participantes, tendo a média entre 71,4 Kg e 95 Kg, para a amostra do sexo masculino, e média de 64,5 Kg para a do sexo feminino.

As intervenções realizadas nos presentes estudos tiveram como semelhança a realização de atividades físicas intensas por longos períodos, com restrição alimentar e de sono. Essas intervenções foram realizadas em períodos médios entre 3 e 8 dias. Três estudos foram realizados em períodos mais longos: de 3 semanas e 5 dias (26) , de 45 dias (27) e de 8 semanas (31). As variáveis independentes restrição alimentar e privação de sono variaram com dietas de 300 a 8000 Kcal/dia e de 0 a 3 horas de sono durante todo o treinamento, ou de 0 a 3 horas/dia. Em 8 estudos (16 – 23) essas variáveis foram manipuladas dentro de grupos, variando a quantidade de Kcal/dia da dieta e horas de sono/dia.

As variáveis dependentes, apresentadas na Tabela 1, estão relacionadas com a comparação entre o período inicial (pré treinamento) e o período final (pós treinamento).

O hormônio TSH foi avaliado em cinco estudos, tendo aumento significativo em três (60%) e redução em dois (40%). Em um dos estudos (20%) essa redução foi mais acentuada. Dos cinco estudos que avaliaram o hormônio T3, cinco apresentaram redução significativa (100%), e um (20%) uma redução mais acentuada. Em um grupo (16) em que foi administrado uma dieta isocalórica, foi observado aumento significativo. A T4 foi avaliada em seis estudos, tendo redução em quatro (66%), aumento em um (16%) e nenhuma alteração em um estudo (16%). No grupo (22) em que houve uma dieta isocalórica, houve um aumento significativo. A FT4 foi avaliada em um estudo e apresentou redução (100%). O rT3 foi avaliado em um estudo e apresentou aumento em uma dieta restritiva e não se modificou em uma dieta isocalórica. O TBG foi avaliado em um estudo e apresentou aumento em uma dieta restritiva e não se modificou em uma dieta isocalórica.

A insulina foi avaliada em quatro estudos, apresentando redução em três (75%) e sem modificações em um (25%). O GH avaliado em cinco estudos teve aumento observado em cinco (100%). A prolactina foi avaliada em três estudos, com aumento em um (33%) e redução em dois (66%). O cortisol foi avaliado em sete estudos sendo observado aumento em dois (28%), redução

em quatro (56%) e sem modificações em um (14%). A testosterona foi avaliada em nove estudos com sua redução em todos os estudos (100%). O estradiol, o DHT e o androstenediona foram avaliados em um estudo e foi verificada suas reduções (100%). O LH foi avaliado em dois estudos tendo em um sido verificada sua redução (50%) e em um o seu aumento (50%). A secretina foi avaliada em dois estudos e verificada em ambos o seu aumento (100%). No único estudo que avaliou o ANP não foi constatada nenhuma modificação (100%). O DHEA foi observado em um estudo e teve seus valores reduzidos (100%). O DHEA-S foi avaliado em um estudo e constatado seu aumento (100%). A leptina avaliada em quatro estudos, apresentou redução em 3 (75%) e permaneceu estável em um (25%)

O IGF-I total e o IGF-I livre foram avaliados em quatro estudos e observadas suas reduções em todos (100%). O IGF-I não ternário foi observado em um estudo e reduziu (100%). O IGFBP-I foi avaliado em três estudos, com aumento em dois (66%) e redução em um (33%). O IGFBP-3 foi analisado em cinco estudos e observado seu aumento em um (20%) e redução em quatro (80%). O IGFBP-2 foi observado em dois estudos com aumento em ambos (100%). O IGFBP-6 foi observado em um estudo com redução em seus valores (100%). O ALS foi avaliado em dois estudos, com aumento em um (50%) e estável em um (50%). A dopamina, avaliada em três estudos teve seus valores aumentados em dois (66%) e reduzidos em um (33%). A adrenalina e a noradrenalina foram apresentadas em dois estudos, reduzindo em um (50%) e aumentando em um (50%).

Os linfócitos e neutrófilos foram avaliados em dois estudos e observados aumento em um (50%) e redução em um (50%). Os monócitos e leucócitos foram observados em dois estudos e em dois foram observados seu aumento (100%). Os glóbulos brancos, células NK, CD3+, CD4+, CD8+ foram observadas em um estudo com aumento em todos essas variáveis (100%). Os hematócitos, avaliados em um estudo, teve redução em seus valores (100%). A IL-6 foi avaliada em três estudos com aumento nos três (100%). IL-1 avaliada em 2 estudos teve seu aumento observado em um (50%) e permaneceu estável em um (50%). A IL-beta, IL-8, IL-4 e MMP9 foram avaliadas em um estudo sendo observados seus aumentos (100%). A IL-10 e a TIMP-1 foram observadas em um estudo e permaneceram estáveis (100%). O SHBG foi avaliado em dois estudos com aumento em dois (100%). BDNF avaliado em um estudo com sua redução (100%).

A ferritina foi avaliada em três estudos com redução em um (33%) e aumento em dois (66%). O AGL foi observado em três estudos com aumento em três (100%). O glicerol e o hidroxibutirato foram avaliados em um estudo e teve constatado seu aumento (100%). A pré

albumina observada em um estudo reduziu em um (100%). A mioglobina foi observada em um estudo e foi observado seu aumento (100%). Os níveis de CRP e TNF foram avaliados em três estudos e observados aumento em dois (66%) e redução em um (33%). A hemoglobina foi observada em dois estudos com redução em dois (100%). Os níveis de glicose foram observados em quatro estudos com redução em dois (50%), aumento em um (25%) e manteve-se estável em um (25%). O VIP, a gastrina, o ácido gástrico e a pentagastrina foram observadas em um estudo tendo aumento em um (100%).

## DISCUSSÃO

A combinação de atividades físicas intensas, restrição alimentar e privação de sono provocam alterações fisiológicas significativas no organismo dos indivíduos (9). A presente revisão teve como objetivo observar e analisar as alterações hormonais, dos marcadores indiretos de lesão celular e de estresse oxidativo em treinamentos militares, caracterizados pelo tripé esforço físico, restrição alimentar e de sono.

Após análises dos resultados percebemos a redução dos hormônios anabólicos e dos hormônios tireoidianos. Em contrapartida, há um aumento dos níveis de GH, nos marcadores de resposta do sistema imunológico e em marcadores bioquímicos de lesão celular (CRP, mioglobina).

Com relação as alterações hormonais, observa-se nos resultados que os hormônios tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4) tiveram seus níveis reduzidos comparando o período pós exercício com o pré. Os níveis do hormônio estimulante da tireóide (TSH) apresentaram variações não apresentando um padrão de comportamento. Os hormônios da tireóide possuem funções na regulação da síntese proteica e na manutenção do metabolismo celular. Essa desregulação pode estar associada a redução da massa corporal durante a atividade (16).

O aumento dos níveis do hormônio do crescimento (GH), são causados pela atividade física intensa e a restrição alimentar, reduzindo os níveis de glicose e glicogênio muscular, fazendo-se necessária a utilização da lipólise para obtenção de energia (31). Guezennec et al. (23) e Nindll et al. (32) (9) observaram em seus estudos aumento significativo dos níveis séricos de ácido graxo livre (AGL) e glicerol, indicando uma maior atividade lipolítica do organismo. O aumento dos níveis de hidroxibutirato, um dos produtos do metabolismo dos AGL, observado por Nindll em 2003 (32), e as reduções dos níveis de leptina nos estudos (seus níveis variam de acordo com a quantidade de tecido adiposo) corroboram a utilização desse metabolismo.

O GH também tem função importante de regulação dos níveis de IGF-I (fator semelhante a insulina tipo 1) produzidas no fígado. No entanto observou-se que após as atividades ocorre a redução dos valores de IGF-I livre, IGF-I total e de suas proteínas de ligação (IGFBP-1, IGFBP-3 e IGFBP-6) (32) (9) (29) (30) (31). As formas circulantes de IGF-I podem exercer o controle metabólico e seus níveis são bons biomarcadores para verificação de remodelação, adequação metabólica e estado nutricional (32). Dessa forma observa-se que há resistência do fígado na produção de IGF-I em situações de estresse intenso e pouca disponibilidade energética, mesmo na presença de GH (29).

A baixa disponibilidade energética aliados ao esforço físico intenso provocam queda dos hormônios anabólicos (23). Essa redução é observada nos estudos em que se analisaram os níveis de Testosterona, estradiol, di-hidrotestosterona (DHT), insulina e androstenediona (17) (19) (23) (26) (9) (27) (29) (30) (31). Todos os estudos apresentaram redução significativa nos níveis desses hormônios. A queda nos níveis de desidroepiandrosterona (DHEA) pode ser um indicador dessa redução, por ser o precursor direto da testosterona e do estradiol (30). Opstad et al. (17) avaliou que os níveis desses hormônios são bastante reduzidos mesmo com manipulação de uma dieta altamente calórica, não afetando significativamente nessas alterações. Sugere-se que o esforço físico intenso e prolongado seja a causa principal da redução significativa desses hormônios.

Os níveis de cortisol não apresentaram uma regularidade nas alterações durante os estudos avaliados, no entanto observa-se que houve um aumento nos níveis séricos de cortisol em atividades militares com uma restrição calórica mais expressiva (28) e em atividades nas quais o período de realização foi mais extenso (27).

Os marcadores indiretos de lesão podem ser relacionados as alterações no sistema imunológico, nos quais são observados o aumento dos níveis séricos de citocinas inflamatórias e na presença de agentes do sistema imunológico. Nos estudos em que se avaliaram os níveis das citocinas inflamatórias (IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-beta, etc.) (26) (28) (31) e os níveis de linfócitos, monócitos, leucócitos (células NK, CD3+, CD4+, CD8+), neutrófilos, plaquetas, (26) (9) (27) observou-se aumento significativo dos níveis séricos desses elementos, sendo importantes marcadores de dano celular e da resposta autoimune a essa degradação.

Estudos também mostraram o aumento de níveis de proteína C-reativa (CRP) (27) (28) (31), mioglobina (23) e de fator de necrose tumoral (TNF) (27) (28) (31). A CRP e a TNF são biomarcadores de inflamação, pois estão associadas a resposta autoimune. Os níveis de mioglobina aumentados referem-se ao extravasamento de conteúdo de células do tecido muscular, sendo um bom indicador de dano celular.

Observou-se que há poucos estudos que avaliam o segmento feminino durante atividades com essas características e nenhum estudo da presente revisão abordou os marcadores de estresse oxidativo. Faz-se necessário a produção de estudos para identificação das variações fisiológicas em mulheres submetidas a treinamentos militares, visando um melhor entendimento sobre essas alterações. Há a necessidade de estudos que verifiquem os marcadores de estresse oxidativo, para

melhor entendimento das reações fisiológicas produzidas por esse estresse e as respostas do organismo, durante esse tipo de treinamento.

A presente revisão se limitou a pesquisa de estudos presentes em duas bases de dados (*PubMed* e *Scopus*). Essas bases de dados poderiam ser ampliadas para até cinco (*MedLine*, *SciELO* e *LILACS*), visando a maior quantidade de análise de trabalhos, promovendo alcance maior da revisão.

## CONCLUSÃO

Ao final do período do treinamento militar há mudanças fisiológicas significativas no organismo dos indivíduos. Há redução significativa dos hormônios anabólicos e tireoidianos, com aumento e estimulação do hormônio do crescimento (GH). Aumentos significativos na atuação da resposta imunológica e na presença de biomarcadores de lesão celular, como a mioglobina, a TNF e a CRP. Nenhum estudo mensurou e observou as alterações dos marcadores de estresse oxidativo durante o treinamento. Tais alterações podem estar relacionadas à queda de desempenho físico, podendo ocasionar redução da capacidade operacional do militar em combate e consequentemente aumentando o risco de danos físicos ao indivíduo.

Dessa forma, a mensuração e observação dos níveis séricos desses marcadores e a influência fisiológica dessas modificações durante o esforço físico, permite uma análise mais crítica sobre volume e intensidade que é aplicado durante o treinamento, assim como o descanso e alimentação. Níveis elevados de hormônios catabólicos, aliados a aumento dos marcadores de lesão celulares, são preditores de sobretreinamento. Concomitante a isso, a redução de hormônios anabólicos indicam uma perda da capacidade de recuperação e regeneração celular, principalmente muscular.

A análise dessas alterações pode auxiliar no planejamento da preparação física dos indivíduos, objetivando uma melhor adaptação e redução dos danos no organismo causados por esse tipo de atividade. A organização das atividades no treinamento, assim como a alimentação e períodos de descanso são essenciais para a redução das alterações fisiológicas. Devido essas alterações, é necessário atenção para um planejamento de um período de recuperação pós exercício.

Apesar do grande número de marcadores e intervenções, observando-se especificamente o cortisol, hormônio catabólico que pode estar associado a um pior desempenho das atividades, pode ser identificado que seu aumento ocorreu naquelas intervenções com restrição de sono mais acentuada (máximo de 1 h de sono por dia) e maior quantidade de dias de intervenção (45 dias). Uma possível estratégia para garantir um melhor desempenho físico nas atividades seria então não restringir tanto as horas de sono e evitar intervenções longas. Por outro lado, caso o objetivo seja levar o indivíduo a um estresse maior, a restrição e volume acentuados alcançarão essa meta. Cabe ressaltar que nesse sentido o responsável pela atividade deverá estar mais atento às manifestações clínicas dos participantes da intervenção.



Há poucos estudos que avaliam o segmento feminino durante atividades com essas características e nenhum estudo da presente revisão abordou os marcadores de estresse oxidativo, apresentando uma lacuna no conhecimento.

## REFERÊNCIAS

1. Henning PC, Park B-S, Kim J-S. Physiological Decrements During Sustained Military Operational Stress. *Mil Med.* setembro de 2011;176(9):991–7.
2. Varanoske AN, Wells AJ, Kozlowski GJ, Gepner Y, Frosti CL, Boffey D, et al. Effects of  $\beta$ -alanine supplementation on physical performance, cognition, endocrine function, and inflammation during a 24 h simulated military operation. *Physiol Rep.* dezembro de 2018;6(24):e13938.
3. Koury JC, Daleprane JB, Pitaluga-Filho MV, de Oliveira CF, Gonçalves MC, Passos MCF. Aerobic Conditioning Might Protect Against Liver and Muscle Injury Caused by Short-Term Military Training: *J Strength Cond Res.* fevereiro de 2016;30(2):454–60.
4. Santos NC de MS, Neves EB, Fortes M de SR, Martinez EC, Júnior O da CF. The influence of combat simulation exercises on indirect markers of muscle damage in soldiers of the brazilian army. *Biosci J.* 2018;34(4):1051–61.
5. Foschini D, Prestes J, Charro MA. Relação entre exercício físico, dano muscular e dor muscular de início tardio. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum.* 2007;9(1):101–6.
6. Antunes Neto JMF, Silva LP, Macedo DV. Biomarcadores de Estresse Oxidativo: novas possibilidades de monitoramento em treinamento físico. *Rev Bras Ciênc E Mov.* 2005;13(3):73–80.
7. Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas R de CG, De Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev Nutr.* agosto de 2010;23(4):629–43.
8. Vancini RL, de Lira CAB, Guedes Júnior DP, da Silva AC, Nouailhetas VLA. Influência do Exercício sobre a produção de Radicais Livres. *Rev Bras Atividade Física E Saúde.* 2005;10(2):47–58.
9. Nindl BC, Rarick KR, Castellani JW, Tuckow AP, Patton JF, Young AJ, et al. Altered secretion of growth hormone and luteinizing hormone after 84 h of sustained physical exertion superimposed on caloric and sleep restriction. *J Appl Physiol.* janeiro de 2006;100(1):120–8.
10. Margolis LM, Murphy NE, Martini S, Spitz MG, Thrane I, McGraw SM, et al. Effects of winter military training on energy balance, whole-body protein balance, muscle damage, soreness, and physical performance. *Appl Physiol Nutr Metab.* dezembro de 2014;39(12):1395–401.
11. Walsworth M, Kessler T. Diagnosing Exertional Rhabdomyolysis: A Brief Review and Report of Two Cases. *Mil Med.* março de 2001;166(3):275–7.
12. Instituto de Pesquisa da Capacitação Física do Exército. Programa de Prevenção e Controle da Rabdomiólise Induzida por Esforço Físico e pelo Calor [Internet]. 2019 [citado 27 de maio de 2019]. Disponível em: [www.ipcfex.eb.mil.br/prevencao-a-rabdomiolise](http://www.ipcfex.eb.mil.br/prevencao-a-rabdomiolise)
13. Aizawa H, Morita K, Minami H, Sasaki N, Tobise K. Exertional rhabdomyolysis as a result of strenuous military training. *J Neurol Sci.* outubro de 1995;132(2):239–40.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol E Serviços Saúde.* junho de 2015;24(2):335–42.

15. Opstad PK, Aakvaag A, Rognum TO. Altered hormonal response to short-term bicycle exercise in young men after prolonged physical strain, caloric deficit, and sleep deprivation. *Eur J Appl Physiol.* outubro de 1980;45(1):51–62.
16. Opstad PK, Aakvaag A. The effect of a high calory diet on hormonal changes in young men during prolonged physical strain and sleep deprivation. *Eur J Appl Physiol.* abril de 1981;46(1):31–9.
17. Opstad PK, Aakvaag A. Decreased serum levels of oestradiol, testosterone and prolactin during prolonged physical strain and sleep deprivation, and the influence of a high calory diet. *Eur J Appl Physiol.* setembro de 1982;49(3):343–8.
18. Oektedalen O, Opstad PK, de Muckadell OBS. Secretin—a new stress hormone? *Regul Pept.* setembro de 1982;4(4):213–9.
19. Opstad PK, Aakvaag A. The effect of sleep deprivation on the plasma levels of hormones during prolonged physical strain and caloric deficiency. *Eur J Appl Physiol.* 1983;51(1):97–107.
20. Oektedalen O, Opstad PK, Schaffalitzky de Muckadell OB, Fausa O, Flaten O. Basal hyperchlorhydria and its relation to the plasma concentrations of secretin, vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and gastrin during prolonged strain. *Regul Pept.* fevereiro de 1983;5(3):235–44.
21. Øktedalen O, Opstad PK, Fahrenkrug J, Fonnum F. Plasma Concentration of Vasoactive Intestinal Polypeptide during Prolonged Physical Exercise, Caloric Supply Deficiency, and Sleep Deprivation. *Scand J Gastroenterol.* novembro de 1983;18(8):1057–62.
22. Opstad PK, Falch D, Øktedalen O, Fonnum F, Wergeland R. THE THYROID FUNCTION IN YOUNG MEN DURING PROLONGED EXERCISE AND THE EFFECT OF ENERGY AND SLEEP DEPRIVATION. *Clin Endocrinol (Oxf).* junho de 1984;20(6):657–69.
23. Guezennec CY, Satabin P, Legrand H, Bigard AX. Physical performance and metabolic changes induced by combined prolonged exercise and different energy intakes in humans. *Eur J Appl Physiol.* novembro de 1994;68(6):525–30.
24. Opstad PK, Haugen AH, Sejersted OM, Bahr R, Skrede KK. Atrial natriuretic peptide in plasma after prolonged physical strain, energy deficiency and sleep deprivation. *Eur J Appl Physiol.* fevereiro de 1994;68(2):122–6.
25. Nindl BC, Castellani JW, Young AJ, Patton JF, Khosravi MJ, Diamandi A, et al. Differential responses of IGF-I molecular complexes to military operational field training. *J Appl Physiol.* maio de 2003;95:1083–1089.
26. Gomez-Merino D, Drogou C, Chennaoui M, Tiollier E, Mathieu J, Guezennec CY. Effects of Combined Stress during Intense Training on Cellular Immunity, Hormones and Respiratory Infections. *Neuroimmunomodulation.* 2005;12(3):164–72.
27. Booth CK, Probert B, Forbes-Ewan C, Coad RA. Australian Army Recruits in Training Display Symptoms of Overtraining. *Mil Med.* novembro de 2006;171(11):1059–64.
28. Gundersen Y, Opstad PK, Reistad T, Thrane I, Vaagenes P. Seven days' around the clock exhaustive physical exertion combined with energy depletion and sleep deprivation primes circulating leukocytes. *Eur J Appl Physiol.* maio de 2006;97(2):151–7.

29. Nindl BC, Alemany JA, Kellogg MD, Rood J, Allison SA, Young AJ, et al. Utility of circulating IGF-I as a biomarker for assessing body composition changes in men during periods of high physical activity superimposed upon energy and sleep restriction. *J Appl Physiol.* julho de 2007;103(1):340–6.
30. Alemany JA, Nindl BC, Kellogg MD, Tharion WJ, Young AJ, Montain SJ. Effects of dietary protein content on IGF-I, testosterone, and body composition during 8 days of severe energy deficit and arduous physical activity. *J Appl Physiol.* julho de 2008;105(1):58–64.
31. Henning PC, Scofield DE, Spiering BA, Staab JS, Matheny RW, Smith MA, et al. Recovery of Endocrine and Inflammatory Mediators Following an Extended Energy Deficit. *J Clin Endocrinol Metab.* março de 2014;99(3):956–64.
32. Castellani JW, Patton JF, Khosravi MJ, Diamandi A, Montain SJ. Differential responses of IGF-I molecular complexes to military operational field training. *J Appl Physiol.* setembro de 2003;95(3):1083–9.