

A Proteína S100B e o exercício físico

Protein S100B and physical exercise

Cíntia Mussi Alvim Stocchero ¹
Alexandre Pastoris Muller ²
Álvaro Reischak de Oliveira ¹
Luis Valmor Portela ²

Resumo – A proteína S100B cerebral tem sido utilizada como um marcador periférico de injúrias do sistema nervoso central (SNC). Entretanto, estudos recentes demonstraram que a S100B também aumenta após o exercício físico, embora o significado desse aumento ainda não esteja bem claro. Apesar de ser liberada, principalmente, por astrócitos, no sistema nervoso central, fontes de produção extracerebral de S100B durante o exercício podem estar implicadas no aumento sérico desta proteína. No entanto, exercícios que implicam impacto ao cérebro como o boxe, por exemplo, o aumento é claramente associado à lesão cerebral. Assim, trabalhos propõem que o aumento da S100B após o exercício estaria relacionado à secreção ativa por adipócitos e músculos lesados. Uma vez que a liberação da S100B pelo músculo lesado seja confirmada experimentalmente, o uso desta proteína poderia ser aprofundado, principalmente, no treinamento esportivo. Atualmente, estamos desenvolvendo protocolos na direção de avaliar o potencial valor da S100B como indicador de lesão do músculo esquelético. Portanto, o objetivo da presente revisão é apresentar o atual estado de conhecimento sobre a relação entre a proteína S100B e o exercício físico, discutindo os possíveis mecanismos envolvidos e propondo novas abordagens.

Palavras-chave: Sistema Nervoso Central; Proteína S100B; Exercício físico; Lesão muscular.

Abstract – Protein S100B has been used as a peripheral biochemical marker of brain injury and/or activity. However, recent studies have demonstrated that this protein is also increased in serum after physical exercise, although the interpretation of this finding remains controversial. Although predominantly released by astrocytes in the central nervous system, extracerebral sources of protein S100B have been suggested to contribute to the increase in serum levels of this protein. However, in the case of exercises that have an impact on the brain such as boxing, elevated levels are clearly associated with brain damage. More recently, some studies have proposed that protein S100B might be released by activated adipocytes and by damaged muscle cells. If confirmed experimentally, protein S100B might be potentially useful in sports training. We are currently investigating the potential role of serum protein S100B as an indicator of muscle damage. Therefore, the objective of this review was to discuss the current knowledge about the relationship between physical exercise and serum protein S100B and its possible leakage from muscle cells injured by exercise.

Key words: Central nervous system; Protein S100B; Physical exercise; Muscle damage.

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Escola de Educação Física. Porto Alegre, RS, Brasil.

² Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Departamento de Bioquímica. Porto Alegre, RS, Brasil.

Recebido em 11/09/08
Revisado em 20/11/08
Aprovado em 06/02/09

INTRODUÇÃO

A participação em exercícios físicos regulares vem se tornando cada vez mais frequente em nossa sociedade. Os benefícios do exercício têm sido amplamente reportados na literatura e incluem melhoras em parâmetros relacionados aos sistemas cardiorrespiratório¹, imunológico² e ao sistema nervoso central (SNC)³. No entanto, alguns estudos têm investigado os possíveis efeitos deletérios que a atividade física poderia provocar no organismo. Como qualquer fator estressante, o exercício provoca modificações humorometabólicas agudas que, sob repetição do estímulo, tendem a favorecer uma adaptação dos sistemas biológicos a uma demanda de trabalho físico aumentada^{4, 5}. No entanto, a manutenção do equilíbrio funcional dos sistemas biológicos e as suas inter-relações são fatores determinantes nos resultados do exercício.

Recentemente, alguns estudos têm relacionado a proteína S100B aos efeitos do exercício no SNC. A S100B pertence a uma família de proteínas conhecida genericamente como S100. Elas são parcialmente solúveis em sulfato de amônia 100% saturado em pH neutro. A forma beta (S100B) está localizada predominantemente nos astrócitos. Essa proteína tem atividades funcionais intracelulares como a regulação do metabolismo de energia, crescimento e divisão celular, comunicação celular e manutenção homeostase do cálcio⁶. Ela também pode ser secretada ativamente pelos astrócitos e exercer funções extracelulares como, por exemplo, estimular a proliferação de células neurais e a plasticidade a sináptica⁷. Considerando estes efeitos tróficos da S100B sobre as células nervosas, estudos sugerem que esta proteína tem um papel destacado nas fases iniciais de desenvolvimento cerebral em roedores⁸ e também em humanos⁹.

Por outro lado, a elevação dos níveis extracelulares da S100B está associada com dano e/ou disfunção do SNC. Assim, vários estudos clínicos e experimentais têm investigado os níveis séricos e líquóricos da proteína S100B como um marcador bioquímico de patologias agudas e crônicas que cursam com o comprometimento do SNC¹⁰, como trauma crânio encefálico¹¹, acidente vascular cerebral¹², mielopatia associada ao vírus HTLV-1¹³, doença de Parkinson^{14,15} e doenças psiquiátricas como esquizofrenia e transtorno bipolar^{16,17}.

Mais recentemente, alguns estudos têm demonstrado aumentos séricos de S100B após exercício físico¹⁸⁻²⁴. Os poucos estudos conduzidos, até o momento, sobre S100B e exercício têm especulado

diferentes mecanismos para explicar este aumento como, por exemplo: i) um aumento da atividade trófica dos astrócitos que se refletiria numa maior secreção da proteína; ii) a lesão de células neurais e ainda; iii) uma possível contribuição de fontes extracerebrais como o tecido adiposo^{25,26} e tecido muscular esquelético^{22,23}.

O objetivo da presente revisão é apresentar o atual estado de conhecimento sobre a relação entre a proteína S100B como indicador de lesão e/ou atividade cerebral durante o exercício físico. Pretende-se, também, abordar a possível influência de fontes extracerebrais, com ênfase no tecido muscular esquelético nos níveis séricos desta proteína.

A proteína S100B e o exercício físico

A ideia proposta, inicialmente, por alguns autores é de que tipos específicos de exercício poderiam causar injúria cerebral e, portanto, levar a aumentos séricos de S100B. No estudo de Otto e colaboradores¹⁸, foram analisadas modalidades diferentes de exercício como boxe, corrida de fundo (25km e 10km) e provas de velocidade (corrida e bicicleta, 3 séries de 2 min). Com exceção das modalidades bicicleta, todos os grupos apresentaram um aumento significativo entre os valores séricos basais e os valores pós-exercício de S100B. Os autores sugeriram que a vibração axial do cérebro, durante a corrida, poderia causar lesão cerebral. Já no boxe, parece haver uma relação direta entre a quantidade de golpes na cabeça e o aumento nos níveis séricos de S100B. Além disso, boxeadores que não usavam protetores de cabeça apresentaram níveis mais elevados de S100B em relação a boxeadores com protetores e que receberam o mesmo número de golpes¹⁸.

Da mesma forma, Stalnacke e colaboradores^{19,20} observaram aumentos séricos da S100B, no pós-exercício, nas modalidades hóquei no gelo, basquetebol e futebol e também, nos níveis de NSE (enolase específica neuronal), uma enzima predominantemente encontrada nos neurônios e que pode ser detectada na corrente sanguínea após dano neuronal. Nas três modalidades estudadas, foram também avaliados eventos de aceleração e desaceleração (quedas, colisões, pulos e cabeçadas na bola – no caso do futebol) e estes se correlacionaram com os níveis aumentados de S100B (valores pós-jogo menos valores pré-jogo). Entretanto, o efeito da aceleração/desaceleração parece não ser relevante uma vez que a prática de bungee jumping não afetou a liberação de S100B²⁷. Mais uma vez, houve uma correlação positiva entre S100B e o número de cabeçadas na bola. Coincidentemente,

após o futebol, também houve um aumento nos níveis de NSE.

Portanto, no nosso entendimento, o que os estudos de Otto¹⁸ e Stalnacke^{19,20} sugerem é que os exercícios físicos que têm um alto impacto no cérebro são, potencialmente, capazes de causar dano às células neurais e se refletir no aumento dos níveis do marcador astrocitário (S100B) e neuronal (NSE). Entretanto, essa proposta parece não se aplicar a modalidades esportivas que apresentam baixo impacto ao cérebro e nem tampouco ao efeito aceleração/desaceleração. Nesse sentido, nosso grupo questionou a ideia de que os exercícios físicos como ciclismo e corridas poderiam causar dano cerebral^{21,28}. Assim, analisamos os níveis séricos de S100B pré e pós, de atletas que participaram de uma modalidade de exercício físico de baixo impacto e longa duração: a natação modalidade de travessia (7600m). Os resultados demonstraram que os níveis séricos de S100B coletados, imediatamente após, estavam mais elevados que antes da prova. Existem evidências de que a ativação dos receptores serotoninérgicos aumenta a secreção de vários hormônios do hipotálamo, dentre eles a prolactina, que tem sido usada como um marcador periférico de estimulação do sistema serotoninérgico^{29,30}. No estudo já citado com os nadadores, os níveis de prolactina também estavam aumentados logo após a prova, indicando uma alta atividade serotoninérgica estimulada pelo exercício²¹. Estudos experimentais demonstram que a estimulação do receptor de serotonina 5HT1A, em astrócitos, promove um aumento na secreção de S100B³¹. Assim, postulamos que o mecanismo celular envolvido no aumento de S100B pós-exercício poderia ser o resultado da

estimulação serotoninérgica nos receptores 5HT1A astrocitários^{32,33}. Considerando as evidências experimentais, recentes, de que o exercício^{3,34,35} estimula a síntese e liberação de fatores tróficos no cérebro e que isso desencadeia processos que aumentam a plasticidade e resistência cerebral, nosso grupo^{21,28,36} propõe que o aumento dos níveis de S100B está mais relacionado à ação trófica desta proteína no cérebro do que a possíveis lesões de células neurais. As recentes observações de que o exercício físico eleva a concentração sérica de S100B, suscitaram indagações sobre os mecanismos envolvidos nessa elevação. Os principais estudos realizados, até o momento, referente a esse tema, são apresentados na tabela abaixo.

Fontes extracerebrais de S100B no exercício

A ideia inicial de que a S100B era uma proteína específica do cérebro não tem se sustentado nos últimos anos. Apesar de estar presente em maior quantidade no cérebro (95%), essa proteína pode ser detectada em adipócitos, condrócitos e cardiomiócitos, embora ela não seja secretada ativamente por estas células³⁷⁻³⁹. Trabalhos recentes sugerem que os níveis sanguíneos de S100B podem ter origem em outros tecidos que não somente o cérebro. Assim, estudos experimentais demonstraram que os adipócitos secretam S100B sob estímulo da adrenalina^{25,26}. Falta, contudo, esclarecer se durante o exercício, os adipócitos podem ser uma importante fonte de S100B.

Em estudo conduzido com atletas de maratona, o aumento do nível sérico da S100B, após a prova, teve uma forte correlação com a atividade da enzima creatinaquinase (CK)²³, reconhecidamente,

Tabela 1. Diferenças nos níveis de S100B antes e após exercício em diferentes modalidades esportivas.

Autor	Modalidade	Amostra n	Δ S100B (valores médios)
Otto et al. ¹⁸	Boxe	25	↑ 89 ng/L
	Corrida 25 km	11	↑ 66 ng/L
	Cross-country 10km	12	↑ 38,3 ng/L
	Corridas curtas (3 x 2 min)	12	↑ 23 ng/L
Stalnacke et al. ¹⁹	Futebol	28	↑ 51 ng/L
Stalnacke et al. ²⁰	Hóquei no gelo	26	↑ 72 ng/L
	Basquetebol	18	↑ 76 ng/L
Dietrich et al. ²¹	7600 m natação (travessia)	16	↑ 33,3 ng/L
Hasselblatt et al. ²³	Maratona	18	↑ 70 ng/L
Schulpis et al. ²²	Basquetebol	10	↑ 170 ng/L
Cheuvront et al. ²⁴	Caminhada de 100 min.	9	↑ 20 ng/L**

Δ=refere-se à diferença entre os níveis séricos de S100B pré e pós-exercício.

↑= indica valores aumentados de S100B pós-exercício

** Aumento não significativo

um marcador de lesão muscular. O mesmo foi demonstrado em atletas de basquete após uma sessão de treinamento²². A forte correlação entre CK e S100B encontrada no estudo com maratonistas ($r = 0,7$) e no estudo com jogadores de basquete ($r = 0,5$) pode indicar que a S100B, apesar de não ser secretada ativamente pelo músculo esquelético, poderia estar sendo extravasada como resultado do processo de lesão ocorrido no músculo. Recentemente, demonstramos, experimentalmente, que o coração isquêmico libera S100B, corroborando a hipótese anterior³⁷.

É reconhecido que a realização de contrações excêntricas causa maior dano à estrutura muscular esquelética do que as contrações concêntricas^{40,41}. Neste caso, postulamos que o tipo de contração realizado, predominantemente, durante o exercício, poderia ter um impacto no nível de lesão muscular e conseqüentemente, na liberação de S100B. Para tanto, estamos desenvolvendo protocolos em que atletas realizam exercícios de mesma intensidade na esteira (onde predominam as contrações excêntricas) e em bicicleta ergométrica (onde predominam as contrações concêntricas). Em ambas situações, serão avaliados os níveis séricos das proteínas marcadoras de lesão muscular (CK, mioglobina) e também, da S100B. Pretendemos, com isso, determinar o potencial valor da S100B como indicador de lesão muscular.

A quantificação de marcadores bioquímicos para prescrição e monitoramento do treinamento físico de atletas de competição tem sido uma proposta constante, no meio esportivo, para auxiliar nos ajustes de carga de treinamento. Assim, acreditamos que a avaliação dos níveis séricos de S100B, após o exercício, possa configurar em uma ferramenta complementar na avaliação bioquímica de lesões musculares e da participação dos sistemas muscular e nervoso durante o exercício.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Aumentos nos níveis séricos da proteína S100B observados após exercício físico podem estar relacionados a diferentes mecanismos centrais e periféricos. As principais considerações sobre a relação entre S100B e exercício, com base nos estudos já abordados, são: (i) O exercício físico estimula, no cérebro, a liberação de fatores tróficos como S100B que melhoram a função cerebral; (ii) Impacto causado ao cérebro por exercícios como boxe aumentam os níveis de S100 devido à lesão em células nervosas cerebrais; e (iii) Fontes

extracerebrais podem contribuir para os níveis sanguíneos, embora em humanos isso seja ainda especulativo, uma vez que não é possível isolar a fonte cerebral.

Propomos avançar na investigação da S100B como um marcador bioquímico de lesão muscular, o que poderia ser útil como parâmetro adicional no monitoramento do treinamento físico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Daussin FN, Zoll J, Dufour SP, Ponsot E, Lonsdorfer-Wolf E, Doutreleau S, et al. Effect of interval versus continuous training on cardiorespiratory and mitochondrial functions: relationship to aerobic performance improvements in sedentary subjects. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;295(1):R264-R272.
2. Rogers CJ, Colbert LH, Greiner JW, Perkins SN, Hursting SD. Physical activity and cancer prevention: pathways and targets for intervention. *Sports Med* 2008;38(4):271-296.
3. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002;25(6):295-301.
4. Coffey VG, Hawley JA. The molecular bases of training adaptation. *Sports Med* 2007;37(9):737-763.
5. Huonker M, Halle M, Keul J. Structural and functional adaptations of the cardiovascular system by training. *Int J Sports Med* 1996;17 Suppl 3:S164-S172.
6. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33(7):637-668.
7. Nishiyama H, Knopfel T, Endo S, Itohara S. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(6):4037-4042.
8. Tramontina F, Conte S, Goncalves D, Gottfried C, Portela LV, Vinade L, et al. Developmental changes in S100B content in brain tissue, cerebrospinal fluid, and astrocyte cultures of rats. *Cell Mol Neurobiol* 2002;22(3):373-378.
9. Portela LV, Tort AB, Schaf DV, Ribeiro L, Nora DB, Walz R, et al. The serum S100B concentration is age dependent. *Clin Chem* 2002;48(6 Pt 1):950-952.
10. Portela LV, Brenol JC, Walz R, Bianchin M, Tort AB, Canabarro UP, et al. Serum S100B levels in patients with lupus erythematosus: preliminary observation. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9(1):164-146.
11. Nylen K, Ost M, Csajbok LZ, Nilsson I, Hall C, Blennow K, et al. Serum levels of S100B, S100A1B and S100BB are all related to outcome after severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 2008;150(3):221-227; discussion 227.
12. Petzold A, Michel P, Stock M, Schlupe M. Glial and axonal body fluid biomarkers are related to infarct volume, severity, and outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17(4):196-203.

13. Walz R, Portela LV, Tort AB, Neto EC, Fernandes LN, Goncalves CA, et al. Serum S100B levels in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Neurology* 2000;54(10):2021-2022.
14. Portela LV, Tort AB, Walz R, Bianchin M, Trevisol-Bittencourt PC, Wille PR, et al. Interictal serum S100B levels in chronic neurocysticercosis and idiopathic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003;108(6):424-7.
15. Schaf DV, Tort AB, Fricke D, Schestatsky P, Portela LV, Souza DO, et al. S100B and NSE serum levels in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11(1):39-43.
16. Lara DR, Gama CS, Belmonte-de-Abreu P, Portela LV, Goncalves CA, Fonseca M, et al. Increased serum S100B protein in schizophrenia: a study in medication-free patients. *J Psychiatr Res* 2001;35(1):11-14.
17. Machado-Vieira R, Lara DR, Portela LV, Goncalves CA, Soares JC, Kapczinski F, et al. Elevated serum S100B protein in drug-free bipolar patients during first manic episode: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12(3):269-272.
18. Otto M, Holthusen S, Bahn E, Sohnchen N, Wiltfang J, Geese R, et al. Boxing and running lead to a rise in serum levels of S-100B protein. *Int J Sports Med* 2000;21(8):551-555.
19. Stalnacke BM, Tegner Y, Sojka P. Playing soccer increases serum concentrations of the biochemical markers of brain damage S-100B and neuron-specific enolase in elite players: a pilot study. *Brain Inj* 2004;18(9):899-909.
20. Stalnacke BM, Tegner Y, Sojka P. Playing ice hockey and basketball increases serum levels of S-100B in elite players: a pilot study. *Clin J Sport Med* 2003;13(5):292-302.
21. Dietrich MO, Tort AB, Schaf DV, Farina M, Goncalves CA, Souza DO, et al. Increase in serum S100B protein level after a swimming race. *Can J Appl Physiol* 2003;28(5):710-716.
22. Schulpis KH, Moukas M, Parthimos T, Tsakiris T, Parthimos N, Tsakiris S. The effect of alpha-Tocopherol supplementation on training-induced elevation of S100B protein in sera of basketball players. *Clin Biochem* 2007;40(12):900-906.
23. Hasselblatt M, Mooren FC, von Ahsen N, Keyvani K, Fromme A, Schwarze-Eicker K, et al. Serum S100beta increases in marathon runners reflect extracranial release rather than glial damage. *Neurology* 2004;62(9):1634-1636.
24. Chevront SN, Chinevere TD, Ely BR, Kenefick RW, Goodman DA, McClung JP, et al. Serum S-100beta Response to Exercise-Heat Strain before and after Acclimation. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40(8):1477-1482.
25. Netto CB, Conte S, Leite MC, Pires C, Martins TL, Vidal P, et al. Serum S100B protein is increased in fasting rats. *Arch Med Res* 2006;37(5):683-686.
26. Scaccianoce S, Del Bianco P, Pannitteri G, Passarelli F. Relationship between stress and circulating levels of S100B protein. *Brain Res* 2004;1004(1-2):208-211.
27. Woertgen C, Rothoerl RD, Sauer K, Brawanski A. Does bungee jumping release S-100B protein? *J Clin Neurosci* 2002;9(1):51-52.
28. Dietrich M, O., Souza DO, Portela LV. Serum S100B protein: what does it mean during exercise? *Clin J Sport Med* 2004;14(6):368; author reply 368-369.
29. Van de Kar LD, Rittenhouse PA, Li Q, Levy AD. Serotonergic regulation of renin and prolactin secretion. *Behav Brain Res* 1996;73(1-2):203-208.
30. Struder HK, Weicker H. Physiology and pathophysiology of the serotonergic system and its implications on mental and physical performance. Part I. *Int J Sports Med* 2001;22(7):467-481.
31. Azmitia EC. Neuronal instability: implications for Rett's syndrome. *Brain Dev* 2001;23 Suppl 1:S1-S10.
32. Blomstrand E, Perrett D, Parry-Billings M, Newsholme EA. Effect of sustained exercise on plasma amino acid concentrations and on 5-hydroxytryptamine metabolism in six different brain regions in the rat. *Acta Physiol Scand* 1989;136(3):473-481.
33. Chaoulloff F. Effects of acute physical exercise on central serotonergic systems. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29(1):58-62.
34. Berchtold NC, Chinn G, Chou M, Kesslak JP, Cotman CW. Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. *Neuroscience* 2005;133(3):853-861.
35. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 2007;30(9):464-472.
36. Dietrich Mde O, Souza DO, Portela LV. Serum S100B protein: what does it mean during exercise? *Clin J Sport Med* 2004;14(6):368; author reply 368-369.
37. Mazzini GS, Schaf DV, Oliveira AR, Goncalves CA, Bello-Klein A, Bordignon S, et al. The ischemic rat heart releases S100B. *Life Sci* 2005;77(8):882-889.
38. Snyder-Ramos SA, Gruhlke T, Bauer H, Bauer M, Luntz AP, Motsch J, et al. Cerebral and extracerebral release of protein S100B in cardiac surgical patients. *Anaesthesia* 2004;59(4):344-349.
39. Suzuki F, Kato K, Nakajima T. Regulation of nervous system-specific S-100 protein and enolase levels in adipose tissue by catecholamines. *J Neurochem* 1984;42(1):130-134.
40. Balnave CD, Thompson MW. Effect of training on eccentric exercise-induced muscle damage. *J Appl Physiol* 1993;75(4):1545-1551.
41. Nosaka K, Clarkson PM. Muscle damage following repeated bouts of high force eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27(9):1263-1269.

Endereço para correspondência

Luis Valmor Portela
 Departamento de Bioquímica, ICBS
 Universidade Federal do Rio Grande do Sul
 Rua Ramiro Barcelos 2600, anexo
 CEP 90035-003 – Porto Alegre, RS. Brasil
 E-mail: roskaortela@gmail.com