



NÚCLEO DE
PÓS-GRADUAÇÃO

Imunologia e Treinamento

Curso de Pós-Graduação
Coordenação Pedagógica – IBRA

Sumário

1. Introdução ao Sistema Imunológico	5
Estrutura do Sistema Imunológico	6
Os Órgãos do Sistema Imunológico	8
Componente Solúvel Imunoglobulinas	9
Complemento	9
Citocinas	9
Fatores que Modificam os Mecanismos Imunológicos	10
Efeitos do Exercício Físico	10
Efeitos do Exercício Sobre o Sistema Imunológico	11
2. Regulação Neuroendócrina do Sistema Imunológico	14
Significado das Alterações do Sistema Imunológico	15
Exercícios Físicos e Sistema Imunológico: Mecanismos e Interações	16
Exercício Físico e a Imunidade	17
Exercício Físico e a Integração Entre os Sistemas Nervoso, Endócrino e Imune	23
Importância das Alterações do Sistema Imunológico	28
3. O Efeito do Exercício Físico Agudo e Crônico na Resposta Imunológica de Indivíduos Portadores do HIV	32
Sistema Imune e Exercício Físico	37
Efeitos do Exercício Físico Sobre as Células do Sistema Imune	37
Exercício Agudo e Crônico de Parâmetros Imunes Selecionados Resposta Aguda	38
Efeitos do Exercício Físico Sobre as Células do Sistema Imune	39

Sumário

Respostas Aguda Frente a Series Repetidas de Exercício	41
Resposta Imunológica ao Exercício Físico	43
Exercício Físico e Respostas Imunológicas	44
Exercício Físico e Alterações nos Níveis de Leucócitos e Linfócitos	45
Efeito do Exercício no Sistema Imune: Resposta, Adaptação e Sinalização Celular	48
Considerações Básicas na Resposta Imune	49
Citocinas	50
Principais Citocinas Envolvidas no Processo Inflamatório	50
Efeito do Exercício Físico em Células do Sistema Imune	51
Neutrófilos	51
Células Apresentadoras de Antígeno	53
Células NK	53
Subpopulações de Linfócitos	55
Linfócitos T Helper (Th)	56
Efeito do Exercício Físico na Produção de Citocinas	57
4. Efeito do Exercício Físico nas Vias de Sinalização Envolvidas na Resposta Imune	61
Obesidade, Inflamação e Exercício	63
Obesidade e Inflamação	65
IL-10	68
TNF-Alfa e IL-10: Efeitos do Exercício	68
5. Referências Bibliográficas	74



GRUPO EDUCACIONAL
IBRA

1. Introdução ao Sistema Imunológico



Fonte: Dermaflora¹

O sistema imunológico é constituído por uma complexa rede de células e moléculas dispersas por todo o organismo e se caracteriza biologicamente pela capacidade de reconhecer especificamente determinadas estruturas moleculares ou抗ígenos e desenvolver uma resposta efetora diante destes estímulos, provocando a sua destruição ou inativação. Portanto, representa um sistema eficaz de defesa contra microrganismos que penetrem no organismo ou contra a transformação maligna de células. Esta função de defesa é essencial contra o desenvolvimento de infecções e tumores; a mesma tem capacidade de defesa do sistema imunológico e se funda-

menta na ativação das células efetoras que incluem os linfócitos e as apresentadoras de抗ígenos ou acessórias na produção de anticorpos.

Indubitavelmente, a geração inadequada destas respostas efetoras pode produzir efeitos deletérios para o organismo, provocando reações inflamatórias e dano orgânico em maior ou menor intensidade. Estudos recentes indicam que a realização de exercícios de intensidade moderada pode estimular a eficiência do sistema imunológico, enquanto que o estresse gerado pelo treinamento de alta intensidade dos atletas pode alterar a sua função.

¹ Retirado em <https://dermaflora.com.br/>

A atividade física está associada com variações do comportamento fisiológico, psicológico e do sistema neuroendócrino. Diversos estudos observaram que, em consequência da realização de exercícios, ocorrem variações dos leucócitos, da distribuição das populações linfocitárias e da função imunológica (neutrófilos, células acessórias, células citotóxicas espontâneas ou Natural Killer, linfócitos T e B). A qualidade e a intensidade dessas alterações parecem depender da intensidade e da duração do exercício, que podem modificar a intensidade, a atividade, a resposta metabólica e a liberação de neurotransmissores e hormônios. A prática regular de exercícios (de caráter não competitivo ou competitivo) traz diversos benefícios, entre os quais se podem destacar: benefícios ao nível do sistema cardiovascular, da função respiratória e do tônus muscular; diminuição do estresse, melhora do estado de ânimo e favorecimento da estabilidade emocional; promoção de um melhor controle metabólico, otimização da massa corporal, etc., todos esses fatores, resultando em uma maior produtividade no trabalho e para atividades do cotidiano. Há ainda outras consequências complexas como a facilitação da função imunológica e a maior resistência dos desportistas a infecções.

De fato, os esportes de competição geram uma grande ansiedade que é acompanhada por alterações neuroendócrinas e cardiovasculares, que contribuem por sua vez para o surgimento de distúrbios do sistema imunológico.

Os atletas submetidos a um treinamento de alta intensidade e grande volume, apresentam uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de infecções leves; qualquer doença infecciosa, por mais clinicamente leve que seja, está associada com uma queda de desempenho em atleta.

Alterações fisiopatológicas pelo exercício intenso:

- Alterações metabólicas e hidro eletrolíticas;
- Distúrbios neurológicos;
- Alterações neuroendócrinas;
- Tendência a lesão celular e inflamação muscular;
- Alterações do sistema imunológico com aumento do risco de doenças.

Estrutura do Sistema Imunológico

O sistema imunológico comprehende as vias principais, através das quais o ser humano responde se adaptando aos desafios exógenos e endógenos. Está formado por uma série de células e moléculas, distribuídas pelo organismo, imprescin-

díveis para a sua defesa frente a infecções e/ou situações que comprometam a sua integridade. As proteínas do sistema imunológico representam 20 a 25% da concentração de total de proteínas plasmáticas e o seu componente celular representa aproximadamente 15% das células corporais.

O sistema imunológico é um conjunto de estruturas e processos biológicos formados por uma rede de células, tecidos e órgãos, que atuam na defesa do organismo contra as doenças. Estes invasores externos, chamados de antígenos, podem ser microrganismos como bactérias, fungos, protozoários, vírus ou agentes nocivos como substâncias tóxicas.

Os antígenos são combatidos por substâncias que o próprio sistema imune produz, chamadas de anticorpos. Estes reagem de maneira específica aos antígenos, assim, quando o sistema imune não está totalmente inteiro para combater os invasores de forma eficaz, o corpo acaba por reagir com doenças, infecções ou alergias, específicas do patógeno invasor.

As células do sistema imune pertencem a dois grupos principais: os linfócitos e os macrófagos. Na sequência, um resumo do sistema imunológico quanto às células principais e suas respectivas funções.

Um dos agentes mais importantes na regulação da resposta imune são os macrófagos. Essas células estão presentes nos tecidos conjuntivos e no sangue, chamados de monócitos, e no sistema imune. Como são as primeiras a perceber a presença dos agentes invasores, têm como função detectar e fagocitar esses microrganismos.

Ainda, desempenham o papel de limpadores (fazem a limpeza do tecido necrosado ou inflamado) e de produtores de interleucinas (responsáveis pela ativação dos linfócitos e na indução da divisão de outras células). Produzidos na medula óssea e no timo, são um tipo de leucócito (glóbulo branco) e podem ser classificados em três tipos principais:

Linfócitos B: responsáveis pela produção de anticorpos. Reconhecem o receptor do antígeno e transformam-se em plasmócitos. Estes produzem e secretam os anticorpos necessários que se ligam com o antígeno;

Linfócitos T auxiliadores: tem como função comandar a defesa do organismo. São os responsáveis por interagir com os linfócitos B e auxiliá-los na produção de anticorpos;

Linfócitos T matadores: o próprio nome já diz: são responsáveis pela destruição de células anormais,

infectadas ou estranhas ao organismo.

Os Órgãos do Sistema Imunológico

Os tecidos e órgãos do sistema imunológico podem ser classificados em dois grupos: primários e secundários. Os primeiros são os principais locais de formação e amadurecimento dos linfócitos.

Já os segundos fornecem o ambiente necessário para que os linfócitos possam interagir entre si, após a sua produção e seu amadurecimento com células acessórias e com抗ígenos. Órgãos imunitários primários:

Medula óssea: corresponde a um tecido conjuntivo que está presente no interior de ossos longos. Além da produção de células sanguíneas e plaquetas, a medula produz organismos importantes relacionados à imunidade como os linfócitos B e os linfócitos T, que são glóbulos brancos do sangue. É nesse órgão, também, que os linfócitos B são amadurecidos;

Timo: responsável pelo amadurecimento dos linfócitos T, é produzido na medula óssea, para, em seguida, ser liberado para o sangue. Durante toda a vida, o timo faz o processo inverso (involução), ou seja, ele diminui de tamanho. Por isso, é substituído pelo tecido adiposo nos ido-

sos, contribuindo para a diminuição da produção de linfócitos T.

Órgãos imunitários secundários:

Linfonodos: também chamados gânglios linfáticos, são pequenos órgãos que se encontram nos vasos linfáticos. É nesse local que a linfa será filtrada, em seu caminho para o coração, para permitir que partículas invasoras sejam fagocitadas pelos linfócitos e macrófagos existentes nos linfonodos;

Tonsilas: sua função é bastante parecida com a dos linfonodos. São responsáveis pela produção dos linfócitos e estão localizadas na parte posterior da boca e acima da garganta;

Baço: responsável por filtrar o sangue para remover os microrganismos, substâncias estranhas e resíduos celulares. Também atua na produção dos linfócitos;

Adenoides: constituídos por um conjunto de tecidos linfoides protetores, estão localizados no fundo da cavidade nasal. A sua principal função é ajudar na proteção do organismo contra bactérias e vírus que causam doenças transmitidas pelo ar;

Apêndice cecal: é um pequeno órgão tubular localizado na primeira porção do intestino grosso (ceco). É dotado de grande quantidade de glóbulos brancos e é responsável pela defesa do organismo.

Componente Solúvel Imunoglobulinas

O componente molecular próprio do sistema imunológico é formado pelas imunoglobulinas (sistema de imunidade humoral). Estas moléculas são um produto da diferenciação dos linfócitos B em células plasmáticas. A sua produção é induzida pela exposição das células B a um antígeno, que é reconhecido de forma específica. Todas as células B, derivadas da que foi estimulada pelo antígeno secretam imunoglobulinas, cuja região de interação com o antígeno é semelhante. As regiões constantes das imunoglobulinas são limitadas e pode-se identificar cinco tipos: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Cada clone de células B pode secretar os diferentes tipos. A resistência às infecções é devida, em parte, à presença de níveis séricos suficientes de imunoglobulinas, tanto em nível plasmático quanto tissular. As concentrações dessas moléculas também são importantes nas mucosas, principalmente os de IgA secretora. As imunoglobulinas séricas aumentam durante a fase de recuperação de infecções. A resistência à reinfeção é atribuída geralmente à presença adequada de níveis de antígeno específico de imunoglobulinas no soro ou nas secreções respiratórias.

Complemento

O sistema complemento é um conjunto de proteínas séricas que são sintetizadas principalmente no fígado e que ao serem ativadas interagem entre si de forma sequencial, originando uma série de reações em cascata com produção de diferentes fragmentos proteicos, que são capazes de provocar diferentes efeitos biológicos, entre os quais podemos destacar a destruição de membranas celulares, o aumento da atividade fagocitária celular e a indução de reações inflamatórias.

Citocinas

O estado funcional dos linfócitos e das células acessórias é regulado preferencialmente por uma série de moléculas não antígeno específicas ou citocinas, que incluem principalmente as linfocinas e as monocinas.



Fonte:
<https://www.technologynetworks.com/>

As linfocinas e as monocinas são moléculas produzidas respectivamente por linfócitos ou monócitos e que regulam a proliferação e a diferenciação das células do sistema imunológico. Estas moléculas são liberadas pela ativação dos linfócitos e dos monócitos, atuando sobre receptores de membrana e dando lugar à blastogênese e/ ou à produção de células efetoras.

A composição bioquímica destas moléculas é independente do antígeno, que induz a ativação celular, de tal modo que para cada uma delas a sua estrutura é a mesma nos diferentes linfócitos ou células acessórias que as sintetizam. Comprovou-se recentemente que nem a síntese e nem os efeitos das linfocinas e monocinas são limitadas ao sistema imunológico. Dessa forma, estas moléculas podem regular a função das células de outros órgãos e tecidos, englobando-se no conceito geral de citocinas. Por outro lado, também é evidente na atualidade que o estado funcional das células do sistema imunológico está modulado por células pertencentes, aparentemente, a outros sistemas, como o nervoso e o endócrino.

Foi incorporado às citocinas outro grande grupo de media dores representados pelas quimiocinas, moléculas que regulam o tráfego

leucocitário e a distribuição tissular destas células.

Fatores que Modificam os Mecanismos Imunológicos

Efeitos do Exercício Físico

Fatores gerais: São vários os fatores capazes de modificar o comportamento do sistema imunológico, como a idade, os fatores genéticos, metabólicos, ambientais, anatômicos, fisiológicos, nutricionais e microbiológicos.

Nos indivíduos mais jovens e nos idosos é observada uma maior suscetibilidade às infecções, que está relacionada com a capacidade imunológica limitada nessas faixas etárias. O apogeu funcional do sistema imunológico é adquirido após o nascimento, durante um período mais ou menos longo de vida. Por outro lado, o envelhecimento provoca modificações estruturais e funcionais em diferentes sistemas celulares, incluindo o imunológico, mas além disso, os fatores genéticos são importantes na eficácia da resposta imunológica e demonstraram estar relacionados em determinados níveis de suscetibilidade a certas infecções na população. Existem ainda outros fatores metabólicos que condicionam a depressão de alguns sis-

temas hormonais e originam uma maior suscetibilidade às infecções.

Nesse sentido, são exemplos os níveis reduzidos de secreção hormonal pancreática, suprarrenal e tireoidiana.

Os fatores nutricionais também estão relacionados com reduções da capacidade imunológica. Os efeitos prejudiciais dos déficits dietéticos específicos, de minerais, aminoácidos e vitaminas do complexo B estão implicados no desenvolvimento da imunidade adquirida, tanto humoral quanto celular. Entretanto, em determinadas circunstâncias, uma redução da ingestão de proteínas pode originar uma potenciação da resposta imunológica. A deficiência de ferro está associada a um aumento da prevalência de infecções, e o déficit de zinco e magnésio estão relacionados com quedas de imunidade. Em indivíduos mal nutritidos, foram descritas reduções da produção de interleucina-1, bem como dos fatores do complemento e uma redução importante da elevação das proteínas de fase aguda em processos infecciosos e inflamatórios.

Efeitos do Exercício Sobre o Sistema Imunológico

Tanto o “estresse” psicológico quanto o produzido pelo exercício

físico são acompanhados por um aumento da descarga de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), que exercem influência sobre uma série de processos fisiológicos, sendo um fator a mais na modulação da imunidade. A resposta ao “estresse” se reflete em modificações bioquímicas, endocrinológicas, hematológicas, fisiológicas, etc., que pretendem levar o organismo à sua situação homeostática ideal.



Fonte:

<https://www.jequieurgente.com/>

A hipertermia provocada pelo exercício estimula a síntese de mediadores imunológicos (citocinas), que são capazes de produzir um aumento das proteínas da fase aguda e da proliferação de linfócitos (células específicas da imunidade). O sistema imunológico pode se alterar secundariamente ao “estresse” e desencadear repercussões metabólicas, sistêmicas e locais, implicadas nessa redução do desempenho físico.

As alterações da função imunológica podem ser acompanhadas por alterações gerais e tissulares locais, que cursam com doença inflamatória. Diversos estudos realizados sobre a influência do exercício físico agudo sobre o sistema imunológico mostraram um aumento do número de leucócitos circulantes (leucocitose). O grau de leucocitose parece estar relacionado com diversas variáveis, entre as quais se encontra o grau de “estresse” sofrido pelo indivíduo.

Observa-se que a leucocitose é proporcional à concentração plasmática das catecolaminas, que aumenta com a intensidade e duração do exercício físico. Com o exercício físico, além de variar o número de linfócitos no sangue, é modificada também a sua função. A controvérsia sobre as características dessas variações linfocitárias é grande, mas a maioria dos autores descreve um efeito supressor do exercício sobre as células T.

Efeitos do exercício intenso e sustentado sobre o sistema imunológico:

- Leucocitose;
- Granulocitose;
- Redução de imunoglobulinas;
- Redução de linfócitos NK (natural killer);
- Aumento de citocinas;
- Redução do complemento;

- Aumento das proteínas reacionais da fase aguda;
- Redução da proteína C reativa.

Foram detectadas também alterações dos níveis séricos das imunoglobulinas, assim como na capacidade funcional das células B17. Estes achados deixam clara a existência de modificações do sistema imunológico após vários meses de atividade desportiva intensa.

2



2. Regulação Neuroendócrina do Sistema Imunológico



Fonte: Science²

Parece clara a relação entre o sistema imunológico e o neuroendócrino. Tanto é assim que há células imunocompetentes que contêm uma importante concentração de peptídeos, hormônios e receptores, associados classicamente com o tecido neuronal e/ou endócrino. A intervenção dos fatores metabólicos, psicológicos e destas células imunocompetentes é produzida em consequência aos distúrbios provocados pelo exercício físico intenso. A resposta mais imediata ao esforço é o aumento da atividade simpática, que provoca um grande aumento

das catecolaminas circulantes. As catecolaminas possuem o seu papel na modulação imunológica com o exercício, já que provocam leucocitose e linfocitose, afetando também a sua distribuição e função de suas respectivas populações celulares.

Em geral, a descarga de catecolaminas, como resposta ao componente de “estresse” originado pela atividade física de alta intensidade, se comporta como elemento imunossupressor. Além disso, como se estimulou todo o eixo simpático adrenal, se produz uma liberação de corticosteroides, que também se

² Retirado em <https://www.zmescience.com/>

comportam como imunossupressores. Os corticosteroides produzem uma redução da proliferação de linfócitos, uma redução da produção de interleucina-2 (IL-2) e uma diminuição dos receptores para IL-2. Estes efeitos dependem da intensidade e duração do exercício, já que a liberação de corticosteroides e seus níveis circulantes está relacionada com a duração e a intensidade do exercício. Por outro lado, a secreção adrenocortical, em resposta ao componente inflamatório do exercício, produz uma ativação das células imunocompetentes.

Estas células, por sua vez, são diretamente afetadas pelo hormônio do crescimento (GH) e a prolactina. Os linfócitos apresentam receptores para o GH, observando-se que deficiências desse hormônio provocam um estado imunodeficiente (por atrofia do timo), que é reversível quando se realiza o tratamento com o GH³⁹.

A prolactina se une a receptores específicos de vários tipos de linfócitos, sendo a sua proliferação estimulada por citocinas e a sua secreção por linfócitos, constituindo por sua vez um fator de crescimento para as células linfóides. Por outro lado, as citocinas possuem um importante efeito neuro imunomodulador, como se observa na resposta inflamatória.

De fato, em pacientes com distúrbios não endócrinos, as citocinas atuam na ativação do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal e provocam inibição dos eixos hipofisário-tireoidiano e hipofisário gonadal. Outros componentes que interferem na regulação do sistema imunológico são as prostaglandinas, principalmente a E2 (PGE2), produzidas e liberadas pelos monócitos e neutrófilos.

Significado das Alterações do Sistema Imunológico

O sistema imunológico é capaz, não somente de proteger o organismo pela detecção e bloqueio de componentes estranhos, mas também de atuar como comunicador de informações ao cérebro e ao sistema neuroendócrino. Por essa razão, e como consequência do estado inflamatório gerado pelo exercício, as alterações da função imunológica são acompanhadas por modificações sistêmicas caracterizadas por hipertermia, astenia, predisposição a infecções, fadiga e alterações tissulares, que levam a uma redução do desempenho desportivo.

Recentemente, vários estudos realizados em atletas de elite demonstraram que o treinamento diário de alto nível, ao longo da tempo-

rada de competição, provoca marcadas alterações no sistema imunológico, tanto em condições basais quanto durante o exercício máximo.

As alterações imunológicas observadas nos atletas parecem poder estar associadas com reduções da capacidade de resistência e do desempenho. Estes dados sugerem que alterações do sistema imunológico podem estar implicadas no mecanismo de fadiga muscular. No nosso grupo de trabalho, observamos que atletas em plena atividade de treinamento e competição apresentam modificações importantes na distribuição linfocitária e no seu estado de ativação. Esta alteração do sistema imunológico pode produzir danos tissulares e uma redução do desempenho.

A etiologia destas lesões pode se relacionar com a infiltração tissular de células do sistema imunológico, com capacidade inflamatória, ou pelos efeitos das citocinas e quimiocinas sobre células residentes nos tecidos. A relação entre os níveis de enzimas hepáticas e musculares que refletem um comprometimento desses tecidos e alterações do sistema imunológico observadas em atletas, contribuem para apoiar esta relação patogênica. Estas variações imunológicas observadas nos desportistas podem estar relacionadas

com a patogenia das lesões musculares e no estado sistêmico de inflamação. Por sua vez, as alterações tissulares podem perpetuar e ampliar a disfunção do sistema imunológico, que estaria inicialmente desencadeada por variações hormonais, metabólicas e neuropsicológicas.

Exercícios Físicos e Sistema Imunológico: Mecanismos e Interações

Diferentes tipos e cargas de EF podem provocar alterações distintas nos parâmetros imunes. Alguns estudos vêm demonstrando que o EF moderado (<60% do VO₂máx) parece estar relacionado ao aumento da resposta dos mecanismos de defesa orgânica, enquanto que o EF mais intenso e prolongado (>65% do VO₂max) ou o treino excessivo parecem enfraquecê-la.

Na base desta influência poderá estar a inter-relação existente entre o sistema nervoso (SN), o sistema endócrino (SE) e o SI. De fato, durante a atividade física ocorre ativação inicial do sistema nervoso simpático (SNS), que estimula a produção e a liberação de catecolaminas, hormonas e neurotransmissores relacionados ao stress. Além disso, há também ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA)

que parece possuir uma relação intrínseca com as componentes do SI, não só pela presença de receptores hormonais em leucócitos, mas também pela relação anatômica observada entre os três sistemas.

Esta revisão tem por objetivo abordar os pontos relevantes da influência dos diferentes tipos de EF sobre a concentração e a funcionalidade de alguns componentes do SI. Para uma compreensão mais abrangente, serão relatados também estudos evidenciando a integração entre o SN, o SE e, em particular, o SI, observados durante o EF.

Exercício Físico e a Imunidade

Diferentes tipos e cargas de EF podem provocar alterações distintas no SI. Neste sentido, é importante conhecer como o exercício agudo (carga súbita de EF), moderado (entre 50 a 65% do VO₂máx) ou intenso (acima de 65% do VO₂máx) podem influenciar alguns parâmetros da imunidade tanto celular como humorai.

Um estudo pioneiro nessa área foi realizado no início do século XX (1902) por Larrabee, o qual verificou uma leucocitose em corredores a seguir uma maratona, decorrente, sobretudo, do aumento do número de neutrófilos na circulação. Contudo, a relação entre EF e SI tornou-se

mais sólida a partir de observações realizadas por pesquisadores acerca do aumento da incidência de infecções do trato respiratório superior (IRTS), em atletas após treinamentos intensos ou prolongados, e/ou competições exaustivas.



Fonte:

<http://www.academia24horas.com.br>
r/

Os efeitos do EF sobre as componentes do SI são empiricamente conhecidos, apesar de só recentemente estarem a ser estudados os mecanismos subjacentes a estas influências.

De forma geral, o EF agudo provoca um aumento na concentração de leucócitos na circulação. A leucocitose observada durante e após o exercício, decorre principalmente do aumento da concentração de neutrófilos. Este aumento parece resultar da migração de células do tecido endotelial para o sangue ou como parte da resposta inflamatória às lesões no tecido muscular.

Os neutrófilos polimorfo nucleares (PMN) compreendem a subpopulação de leucócitos de maior número na circulação. Para desempenhar suas funções nos tecidos, os PMN migram na direção de partículas a serem ingeridas (quimiotaxia)⁷⁸. Daí então podem reconhecer, aderir e engolofar muitos microbios, bactérias e vírus (fagocitose) e descarregar o conteúdo de seus grânulos citoplasmáticos nos vacúolos fagocíticos (desgranulação). Para além disso, os PMN são mediadores da lesão tecidual durante a inflamação, via libertação de espécies reativas de oxigênio e outros fatores tóxicos (atividade oxidativa). Os estudos sobre o efeito do EF moderado na função de PMN ainda são conflitantes. Muitos pesquisadores verificaram que o EF moderado parece auxiliar a quimiotaxia, a desgranulação e a atividade oxidativa dos PMN a seguir 1 hora de EF a 60%.

Entretanto, Pyne et al encontraram uma diminuição na atividade oxidativa de PMN em atletas a seguir 40 minutos de EF aeróbico a 65% do VO₂máx. Um estudo verificou um aumento na atividade oxidativa de PMN, tanto em atletas quanto em sujeitos não treinados antes e a seguir 1 hora de EF aeróbico a 60% do VO₂máx.

Muns et al verificaram um aumento da atividade fagocítica dos

PMN em homens treinados 24 horas a seguir uma corrida de 20 km a 60% do VO₂máx. Por outro lado, Ortega et al não encontraram alteração significativa na atividade fagocítica de PMN imediatamente a seguir 1 hora de bicicleta a 50% do VO₂máx em homens sedentários. A variabilidade do tempo de avaliação da função destas células a seguir o EF, o nível de aptidão física individual e os diferentes protocolos experimentais utilizados podem justificar os diversos resultados encontrados.

Contrariamente ao EF moderado, os estudos referentes à resposta funcional de PMN ao EF intenso parecem mais consistentes. Com exceção da atividade fagocítica e da desgranulação, as funções dos PMN parecem diminuir a seguir um EF intenso. Alguns estudos verificaram que a capacidade oxidativa destas células é temporariamente atenuada durante uma carga aguda de EF intenso (>85% do VO₂máx) e no período de recuperação. Pedersen e Bruunsgaard relatam que a imunossupressão observada é apenas evidente quando o EF é intenso e de longa duração (60 min ou mais). Robson et al compararam o efeito de um EF a 80% VO₂máx (durante 1 hora) com um EF a 55% VO₂máx (durante 3 horas) em indivíduos ativos. Estes autores verificaram, con-

tudo, que durante e após o esforço, houve um aumento similar na contagem de PMN nas duas intensidades. Curiosamente, a diminuição da atividade oxidativa e antibactericida destas células foi mais pronunciada a seguir o EF moderado.

Assim, as alterações nas funções dos neutrófilos parecem ser dependentes não somente da intensidade, mas também da duração do esforço. Aliás, as alterações funcionais destas células em resposta a diferentes cargas de EF podem ser clinicamente significativas refletindo um estado de stress ou imunossupressão associados ao EF, assim como um indicativo de overtraining. Outra linhagem de células fagocíticas inclui os mononucleados: monócitos e macrófagos. Os monócitos são células disponíveis no sangue periférico que continuamente se diferenciam em macrófagos após migrarem para os tecidos. Os macrófagos estão presentes em vários tecidos, órgãos e cavidades. O EF agudo, independente da intensidade e da duração, parece provocar uma monocitose temporária. Por outro lado, a quantificação de macrófagos nos tecidos em resposta a um EF é relativamente inacessível em humanos.

Os fagócitos mononucleares são importantes células efetoras, al-

tamente regulados por outras células (linfócitos T e B) e por mediadores químicos produzidos pelo SNS e pelo eixo HPA. Estão envolvidos na fagocitose e na atividade microbicida e antitumoral, manifestam uma função celular acessória como apresentadores de抗原 (antigen) e promovem o desenvolvimento da imunidade mediada por linfócito. São também uma fonte de citocinas mediadoras das reações inflamatórias e fisiopatológicas que acompanham a lesão celular. Aspectos característicos dos macrófagos incluem a capacidade de aderência, a quimiotaxia, a produção de óxido superóxido e a citotoxicidade. Estas células também possuem a capacidade de manifestar efeitos pró e anti-inflamatórios sobre a função de outros tipos celulares.

O stress provocado pelo EF parece ter um efeito estimulador na função de macrófagos. Tanto o EF moderado como o intenso podem aumentar várias funções destas células incluindo a quimiotaxia, a aderência, a produção de óxido superóxido, a taxa de metabolismo do nitrogênio, a atividade citotóxica e a capacidade fagocítica. Os mecanismos subjacentes a estas respostas ainda permanecem desconhecidos, mas podem estar associados a fatores neuroendócrinos. Ademais, ain-

da são necessários estudos que investiguem a significância fisiológica das alterações funcionais destas células. Em animais, Woods et al observaram que tanto uma corrida exaustiva num tapete (18-35 m/min, 5% de inclinação, durante 2-4 h) quanto uma moderada (18 m/min, 5% de inclinação, durante 30 min) podem provocar um aumento da citotoxicidade antitumoral de macrófagos peritoniais. Outro estudo observou um aumento no processo fagocítico de macrófagos peritoneais de ratos submetidos à natação até a exaustão ou submetidos ao treino (90 minutos de nado durante 20 dias).

Entretanto, Davis et al¹⁵ verificaram recentemente que um EF extenuante de longa duração (2.5-3.5 h) pode provocar diminuição na atividade antiviral de macrófagos alveolares e aumentar a susceptibilidade de infecções em ratos. Woods et al também verificaram que o EF muito intenso e de curta duração induziu a uma redução na capacidade de apresentação de抗énios por macrófagos peritoneais em camundongos. De forma geral, o EF provoca alterações nestas células, contudo o efeito modulador parece depender do parâmetro a ser avaliado, da intensidade, do tipo e mais pronunciadamente da duração do

exercício. Todavia, a localização tecidual específica do macrófago estudado parece ser mais determinante. Nos tecidos também são encontradas outras tipos de células do SI. Os linfócitos teciduais estão em equilíbrio dinâmico com aqueles do sangue e recirculam continuamente através de canais vasculares e linfáticos, de um órgão linfóide para o outro.

O aumento da concentração destas células durante o EF agudo, moderado ou intenso, decorre do recrutamento de todas as suas populações (células natural killer (NK), linfócitos T e linfócitos B) para o compartimento vascular, constituindo uma resposta altamente estereotipada. Portanto, durante o exercício, é verificado um aumento de linfócitos em cerca de 50% a 100% em relação ao valor basal. No período de recuperação (30 minutos após o exercício), a contagem de linfócitos diminui de 30% a 50% abaixo dos níveis pré exercício, permanecendo assim durante 3 a 6 horas.

Dentre as populações de linfócitos, as células NK parecem ser as mais responsivas imediatamente após uma carga súbita de EF. As células NK são conhecidas por desencadearem defesa precoce contra certas infecções intracelulares. Desse modo, elas participam da extermi-

nação de células tumorais e células infectadas por vírus (atividade citolítica), sem necessidade prévia de imunização ou ativação.

Exercícios de vários tipos, durações e intensidades induzem o recrutamento de células NK para o sangue, assim como provocam alterações na atividade citolítica destas células. Tvede et al estudaram a resposta das populações de linfócitos em ciclistas dinamarqueses durante 1 hora de EF em três diferentes intensidades de esforço (25, 50 e 75% do VO₂máx). Neste estudo, linfócitos e posterior linfopenia foram observadas durante o EF a 50% e 75% do VO₂máx. Foi ainda verificado que a atividade citolítica de células NK e da linfocina ativadora de células NK (LAK) aumentou durante todas as instâncias de esforço e foi suprimida 2 horas pós esforço apenas a seguir o EF a 75% do VO₂máx.

De fato, a seguir 1 ou 2 horas de EF intenso de longa duração (>75 % durante 1 hora), a concentração de células NK e a atividade citolítica diminuem em cerca de 25 – 40% do nível basal. E esta redução pode prolongar-se por até 2 – 4 horas a seguir o EF. Um estudo demonstrou que o EF exaustivo de força (sets de 10 repetições a 65% de 1- RM até a fadiga) em atletas treinados também provoca uma diminuição na função

citolítica das células NK no período de recuperação (2 horas pós- esforço). Da mesma forma, alguns pesquisadores observaram uma diminuição da atividade citolítica destas células em atletas remadores submetidos a um EF muito intenso de curta duração (6 minutos). Neste sentido, a intensidade, mais do que a duração, parece ser responsável pelo grau de incremento de células NK na circulação e pelas alterações funcionais destas células. Vale salientar que a diminuição da atividade citolítica das células NK no período de recuperação pode suscetibilizar o indivíduo a infecções. Durante um EF agudo ocorre também um aumento da concentração dos linfócitos T, seguido de uma diminuição no período de recuperação⁷⁶. Os linfócitos T podem ser divididos em subpopulações de acordo com as moléculas antigénicas de superfície co-receptoras: células T auxiliares (CD4+) e células T citotóxicas ou supressoras (CD8+) ³⁵. As células T CD8+, entre outras funções, são responsáveis pela destruição de células infectadas por vírus ou de células tumorais³⁵. As células T CD4+ atuam na libertação de LAK, além de interferirem na estimulação, proliferação e maturação de linfócitos B³⁵. Um EF a 50% do VO₂máx parece não alterar

a concentração de células T CD4+ e T CD8+^{40,76,91,92}.

Um estudo não verificou modificação na percentagem de células T CD4+ e T CD8+ em 18 adultos jovens sedentários submetidos a cinco cargas repetidas de EF submáximo em cicloergômetro. Contudo, alguns estudos têm observado que um EF a 75% do VO₂máx tende a provocar uma diminuição na concentração de células T CD4+, sem alterar a concentração de células T CD8+^{3,25,76}. Dessa forma, a proporção de CD4+/CD8+ diminui refletindo um maior aumento de células T CD8+³. E este aumento pode estar associado com estados de imunossupressão. Um linfócito ativado deve proliferar antes que sua prole se diferencie em células efetoras para a produção de linfócitos específicos em número suficiente para combater uma infecção. A duração e a intensidade do EF parecem ser determinantes na resposta proliferativa de linfócitos. Em humanos, a resposta proliferativa de linfócitos T em resposta a um EF a 50% e 75% do VO₂máx (durante 1 hora) parece diminuir no período de recuperação^{91,93}. Contudo, durante e após um EF máximo de curta duração (6 minutos) não ocorreu alteração da resposta proliferativa de linfócito. Da mesma forma, não foi encontra-

do alteração na proliferação de linfócitos a seguir um EF de resistência de força. Estes resultados decorrem, provavelmente, da presença de fatores neuroendócrinos e de mediadores libertados por células imunes. A seguir exercícios intensos de longa duração (ex. ciclismo, natação, maratona) ocorre uma diminuição em cerca de 70% na concentração salivar da imunoglobulina A (IgA) por várias horas pós esforço.

As Ig são glucoproteínas secretadas por linfócitos B. Elas combinam-se especificamente com a substância que induziu sua produção e formam o braço humoral da resposta imune. A IgA constitui 10% a 15% do total de imunoglobulinas, sendo a principal classe de anticorpo das mucosas.

Alguns estudos relatam a não ocorrência de alterações na concentração salivar de IgA e de IgE, no soro, durante um exercício moderado. Contrariamente, Blannin et al encontraram baixas concentrações de IgA após uma corrida de 31 Km a 65% do VO₂máx. Outros estudos encontraram também uma diminuição na concentração de IgA, tanto na saliva quanto na mucosa nasal a seguir um EF intenso de longa duração.

Dessa forma, os pesquisadores estão a associar a coincidência desta

redução com o aumento da prevalência de ITRS em atletas. De fato, os estudos epidemiológicos relatam uma alta incidência de ITRS em maratonistas uma ou duas semanas a seguir uma prova ou um treinamento intenso. Um estudo verificou que os sintomas de ITRS ocorridos em maratonistas foram na ordem de 33.3%, enquanto os ocorridos no grupo controle foram de 15.3%. Embora os estudos revelem um aumento dos sintomas de ITRS após um exercício intenso e de longa duração, não existem informações se esses sintomas são decorrentes do processo infeccioso em si, ou se são devidos a uma inflamação local ou sistêmica causada pelo exercício.



Fonte:

<http://globoesporte.globo.com/>

Muitos aspectos da relação existente entre exercício físico e imunidade ainda não estão totalmente esclarecidos. Fatores como: o período de avaliação da alteração e

da resposta imunológica, o nível de aptidão física e nutricional do indivíduo, o estado psicológico, o over-training, as condições climáticas e os precedentes alérgicos e inflamatórios no trato respiratório, merecem ser considerados. Ademais, a natureza transitória das alterações observadas pode, simplesmente, refletir uma auto modulação das células imunes em busca da homeostase.

Exercício Físico e a Integração Entre os Sistemas Nervoso, Endócrino e Imune

Durante e a seguir uma carga súbita de EF ocorrem alterações na concentração e na funcionalidade de células do SI⁷⁶. Todavia, essas alterações não devem ser vistas isoladamente, mas como parte de uma complexa rede bidirecional de sistemas interligados. Durante o exercício, é verificado um aumento nas concentrações de dopamina e nora-drenalina a nível cerebral⁷. Em consequência, há secreção da hormona libertadora da corticotropina (CRH) a nível hipotalâmico. A corticotropina (ACTH) e as b-endorfinas são então libertadas pela pituitária anterior. A descarga de ACTH estimula o córtex adrenal a produzir glucocorticóides e aminas biogênicas⁷. De fato, a ativação do SNS e os eventos

sequenciais do eixo HPA parecem possuir uma relação intrínseca com as componentes do SI, não só pela presença de receptores hormonais em leucócitos, mas também pela relação anatômica observada entre os três sistemas. As células do SI parecem possuir receptores para as b-endorfinas, catecolaminas, cortisol, hormona do crescimento (GH) e diversos outros mediadores envolvidos na reação ao stress.

Em resposta tanto a um EF prolongado e intenso ($>70\%$ do VO₂ max) quanto a um exercício de curta duração e muito intenso ($>85\%$ do VO₂max) ocorre um aumento das concentrações de b-endorfinas na circulação. É interessante notar que os leucócitos expressam receptores para as β-endorfinas. Esta constatação levanta a hipótese de uma possível influência desses mediadores na função de células do SI durante o exercício.

Estudos com humanos sugerem que as b-endorfinas podem diminuir a produção de imunoglobulinas. Recentemente foi verificado em ratos que as b-endorfinas inibem a proliferação de linfócitos e parecem estar envolvidas no aumento da quimiotaxia e da fagocitose de macrófagos peritoneais. Da mesma forma, parece aumentar a atividade citolítica de células NK durante o stress

crônico, mas não o recrutamento destas células para circulação.

O recrutamento de PMN e das populações de linfócitos para o compartimento vascular durante o EF parece ser mediado pela adrenalina, e em menor grau pela noradrenalina. Durante o EF, a adrenalina e a noradrenalina são libertadas da medula adrenal e a noradrenalina dos terminais nervosos simpáticos. A concentração sanguínea desses mediadores aumenta linearmente com a duração do exercício e exponencialmente com a intensidade do mesmo. A expressão de receptores nas diferentes células imunes fornece a base molecular para ação das catecolaminas.

Contudo, a densidade de receptores adrenérgicos e a eficiência do sistema de transdução AMPc diferem nos vários tipos de células imunocompetentes. Os PMN e as células NK parecem apresentar maior número de receptores em comparação a outras células imunes. Neste sentido, é provável que a resposta imediata destas células aos efeitos do EF agudo, moderado ou intenso, decorra do efeito modulador das catecolaminas.

Quando o exercício se prolonga, prossegue o aumento da concentração de PMN e linfócitos devido, provavelmente, a elevação das

concentrações de cortisol no plasma.

O cortisol, em pequenas quantidades, melhora a função imune, visto que um dos papéis deste hormônio no SI é o de estimular a migração de células da medula para a circulação, assim como, dos linfonodos para os tecidos lesionados.

Contudo, o aumento da concentração de cortisol no sangue pode causar linfocitopenia, monocitopenia e neutrofilia em humanos. Esta hormona inibe a migração de células inflamatórias para locais lesionados, proliferação de linfócitos, e é inibidora da função de macrófagos e limitadora da atividade das células NK^{34,74,90,101}. Para, além disso, parece induzir baixa na regulação de receptores de linfócitos Te aumentar a taxa de catabolismo, reduzindo as reservas de aminoácidos que são necessários para proliferação de linfócitos B e síntese de imunoglobulina. Alguns estudos relatam ainda, que EF intenso de longa duração parece induzir a apoptose de linfócitos decorrente do aumento dos níveis de cortisol. Portanto, os efeitos do aumento da concentração do cortisol podem estar relacionados à imunossupressão evidenciada após treinamentos exaustivos ou EF intensos e de longa duração.

Ainda relacionado com a intensidade do esforço, a GH é tam-

bém libertada da pituitária anterior durante o EF. Nos mononucleares podem-se verificar receptores para a GH. É interessante notar que em resposta ao stress físico, a GH quando combinada com a adrenalina provoca neutrofilia.

Contudo, parece não atuar no recrutamento de linfócitos para a circulação. As células imunocompetentes parecem, portanto, possuir não só receptores hormonais, mas também a capacidade para produzir e secretar algumas hormonas e neuropeptídeos. De forma idêntica ao que acontece em células da pituitária, a produção destes peptídeos por células do SI respondem, na maioria dos casos, a fatores inibitórios ou estimuladores do hipotálamo, bem como a hormonas envolvidas na regulação do feedback negativo.

Entretanto, a quantidade de hormonas e neuropeptídeos produzidos pelas células do SI é pequena, sugerindo que estas substâncias atuam de forma parácrina e autocrina. O braço recíproco da relação bidirecional entre os sistemas neuroendócrino e imune é constituído por mensageiros libertados das células imunes ativadas, chamados citocinas. As citocinas são pequenas proteínas solúveis secretadas por leucócitos, e outras células, e que

têm por função modular a resposta imune.

A resposta local para uma infecção ou tecido lesionado envolve a produção desses mediadores que vão facilitar o influxo dos vários tipos de leucócitos para a região atingida. Para além da sua ação mediadora no SI, as citocinas podem também atuar no SN e SE, modificando as suas funções. Assim, o estímulo induz as células do SI a produzirem citocinas que, em resposta, parecem atuar nos três níveis: hipotalâmico, pituitário e adrenal. De forma idêntica, os diferentes tipos de células do SN (neurônios, astrócitos e microglíócitos) também sintetizam citocinas e/ou respondem a elas. A lista de citocinas é longa e inclui uma variedade de moléculas cuja origem, estrutura e função têm sido revisadas.

De forma geral, o EF agudo intenso afeta a produção tecidual e sistêmica de citocinas, especificamente as interleucinas (IL) e o fator de necrose tumoral (TNF), assemelhando-se à resposta inflamatória a algum trauma ou infecção. Particularmente os EF excêntricos, os EF muito intensos de curta duração ($>100\%$ VO₂máx) ou os intensos de longa duração ($>80\%$ VO₂max por mais de 60 min) provocam alterações metabólicas (redução da saturação da hemoglobina arterial e um

aumento na temperatura corporal) e lesões musculares. A hipoxemia e as lesões teciduais associadas a estes tipos de exercício induzem a alterações na resposta imune com liberação de citocinas pró-inflamatórias incluindo a IL-1, a IL-6 e o TNF-α. Entretanto, mais estudos são necessários para afirmar se essas alterações contribuem para imunomodulação relacionada ao exercício.

Neste sentido, a concentração plasmática de IL-1 parece aumentar significativamente em resposta tanto a um EF de longa duração a 60% do VO₂máx, quanto a um EF de curta duração a 75% do VO₂máx. Da mesma forma, um estudo verificou um aumento de IL-1 a seguir um EF de resistência de força excêntrico (4x10 repetições a 100% -1RM). A IL-1 é produzida em resposta à infecção nos tecidos periféricos por monócitos e macrófagos e no cérebro por microglíócitos e astrócitos. É suposto que a IL-1 opere como sinal aferente, estimulando o hipotálamo a libertar CRH. A sua administração aumenta consideravelmente as concentrações de ACTH no plasma, constituindo-se como um importante estimulador do eixo HPA4. A IL-1 estimula a ativação de linfócitos T e induz a proliferação de células.

Assim, o aumento da concentração desta citocina pode estar as-

sociado à resposta proliferativa de linfócitos T a seguir uma carga súbita de EF. Outro potente mediador da resposta orgânica de fase aguda é a IL-6. Esta citocina é produzida por várias células imunes (linfócitos e monócitos) e por células não-imunes (condrócitos, astrócitos e células gliais). A sua administração aumenta a produção de ACTH pela pituitária, estimulando o córtex adrenal a libertar glucocorticóides. A IL-6 funciona como um fator coestimulador da ativação de linfócitos T em resposta a um抗énio e é fundamental para maturação de linfócitos B2. De forma geral, o EF associado a lesões musculares induz um aumento transitório na concentração de IL-6 no plasma. Um estudo observou um aumento de IL-6 (29 vezes acima do valor basal) durante 2.5 horas de tapete ergométrico a 75% do VO₂ máx. Em homens sedentários foi relatado um aumento dos níveis de IL-6 a seguir um EF a 75% do VO₂máx por 60 min. Moldoveanu et al verificaram um aumento desta citocina (18 vezes acima do valor basal) em jovens atletas submetidos a 3 horas de EF a 65% do VO₂máx. Outro estudo também verificou um aumento de IL-6 no plasma a seguir um EF de força excêntrico (100% de 1RM).

A magnitude da resposta depende da intensidade, do tipo e da

duração do esforço. Todavia parece não estar associada ao nível de aptidão física individual. Muitos dos papéis fisiológicos do TNF-a assemelham-se àqueles da IL-1 e da IL-6⁴⁷. O TNF-à é produzido por linfócitos T, células de Kuppfer, células neurais e células endoteliais, contudo, os fagócitos mononucleares são os principais produtores de TNF- a. A presença desta citocina também está associada ao aumento nos níveis de ACTH no sangue. O TNF-a induz a expressão de moléculas de adesão na superfície das células endoteliais, promovendo, assim, a migração de leucócitos para os locais de inflamação.

Apesar de existir alguma controvérsia devido ao período de avaliação dessa citocina no plasma, muitos investigadores encontraram um aumento de TNF-a a seguir 2 – 3 horas de um EF intenso de longa duração (ex maratona, ciclismo) 8, 19,52,64. Um estudo verificou um aumento de TNF-a em resposta a 2 horas de ciclismo a 60% do VO₂ máx⁸. Outro estudo observou um aumento de 90% a seguir 3 horas de um EF aeróbico a 65% do VO₂ máx⁴⁶.

Assim, a resposta desta citocina a um EF parece ser influenciada pela intensidade e duração do esforço. Todavia, mais estudos são ne-

cessários na avaliação do papel fisiológico do aumento da concentração de TNF-a em resposta a um EF. Muitas áreas da imunologia do exercício ainda não estão totalmente elucidadas, incluindo o padrão da resposta imunológica do exercício agudo em outros tecidos que não o sangue; a integração entre o músculo esquelético e as células imunes; e, se, as mudanças neuroendócrinas são transitórias após frequentes séries de EF agudo, ou se refletem adaptações hormonais persistentes que também estão presentes durante o repouso.

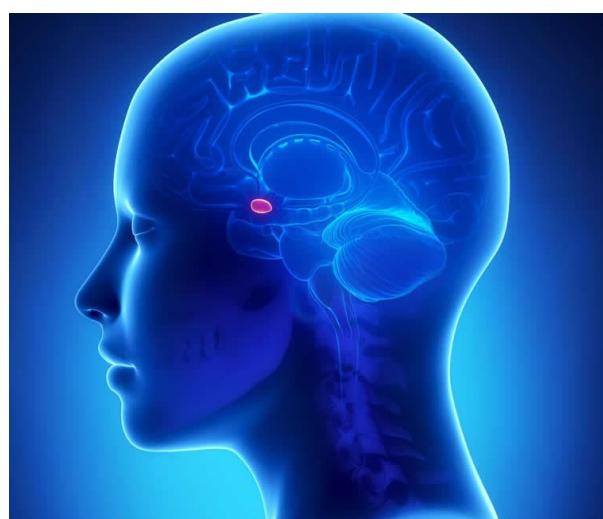
Inúmeros estudos têm evidenciado alterações na concentração e na função de alguns componentes do SI provocadas pelo exercício físico. As evidências disponíveis demonstram que o EF tem efeitos modulatórios importantes sobre a dinâmica de células imunes e, possivelmente, sobre sua função. Os fatores neuroendócrinos que atuam na redistribuição de células e a libertação de citocinas em resposta ao exercício físico parecem mediar a relação entre o SI e o EF. Apesar dos aspectos multifatoriais e das lacunas ainda existentes, essa nova área de investigação a “imunologia do desporto” vem se desenvolvendo nos últimos anos.

O grande desafio dos investigadores, portanto, seria estabelecer

um modelo baseado na intensidade, na duração, na frequência e nos diferentes tipos de esforço físico de forma a instituir o binômio exercício/saúde.

Importância das Alterações do Sistema Imunológico

O sistema imunológico não só protege o organismo, detectando e bloqueando componentes estranhos, mas também atua como comunicador de informações ao cérebro e ao sistema neuroendócrino. (Costa Rosa et al., 2002).



Fonte: <https://boaeboasaude.com.br/>

Estudos de observação evidenciam uma correlação negativa entre o volume da atividade física e níveis de mediadores inflamatórios circulantes, ou seja, quanto mais ativo fisicamente for o indivíduo, menor a possibilidade dos efeitos indesejados.

veis de citocinas pró-inflamatórias. Sugere-se que ajustes adaptativos, em fibras musculares e no sistema imunitário inato, ao exercício regular contribuem com a redução dos níveis basais de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o TNF- α , IFN- γ e IL-1 β . (Costa Rosa et al., 2002).

Embora o mecanismo pelo qual o EF modifica a resposta imunitária seja pouco conhecido, acredita-se que a libertação aguda de citocinas derivadas de fibras musculares (miocinas), particularmente IL-6, regule a produção de mediadores inflamatórios libertados por células mononucleares periférica e, indiretamente, por ação no metabolismo de tecidos e órgãos. (Costa Rosa et al., 2002).

Há estudos que mostram que a atividade física em geral pode promover modificações na concentração, na proporção e nas funções das células brancas do sangue, especialmente nos leucócitos polimorfonucleares, nas células NK e nos linfócitos, afetando também as imunoglobulinas e outros fatores. (Costa Rosa et al., 2002).

Dados obtidos em estudos experimentais demonstram que animais treinados têm menor proliferação de células tumorais, assim como melhor evolução em alguns modelos de infecção, o que sugere que o

exercício físico, quando praticado dentro de limites fisiológicos, acarreta benefícios para todos os sistemas orgânicos, incluindo o sistema imunológico.



Fonte: <http://www.defesanet.com.br/>

Atualmente, o conhecimento permite considerar que as alterações no sistema imunológico dependem de parâmetros inerentes ao exercício, como o volume e a intensidade, que devem ser observados para a obtenção de melhores resultados. De um modo geral, o exercício de intensidade moderada direciona a resposta imune para a predominância de células Th1, o que promove proteção contra infecções por microrganismos intracelulares. O aumento das concentrações de citocinas anti-inflamatórias (Th2), decorrente de exercício de alta intensidade visa diminuir danos no tecido muscular resultantes da inflamação, no entanto, pode resultar em aumento da suscetibilidade a infecções. (Costa Rosa et al., 2002).

No esquema da figura 4 estão resumidos os principais efeitos do exercício físico de intensidade moderada e intensa no sistema imunológico. (Terra et al., 2012). Sistema cardiovascular, da função respiratória e do tônus muscular, diminui os níveis de estresse, favorecendo a estabilidade emocional, promove o controlo metabólico, otimização da massa corporal e melhoria da função imunológica. Uma menor incidência de infecções bacterianas e virais, e também menor incidência de neoplasias têm sido verificadas em indivíduos que habitualmente praticam exercício.

No entanto, o exercício de competição nem sempre representa equilíbrio para o organismo, já que alterações fisiológicas e desgastes nutricionais podem conduzir ao limiar da saúde e da doença. Através dos estudos realizados atualmente, podemos afirmar com certeza que as alterações no sistema imunológico dependem de parâmetros inerentes ao exercício, tais como, o volume e a intensidade, que devem ser observados para a obtenção de melhores resultados. Resumindo, podemos afirmar que o exercício de intensidade moderada direciona a resposta imune para a predominância de células Th1 promovendo assim, a proteção contra infecções por microrganismos intracelulares. Por sua

vez, o aumento das concentrações de citocinas anti-inflamatórias (Th2), decorrente de exercício de alta intensidade, visa diminuir danos no tecido muscular resultantes da inflamação, no entanto, pode resultar em aumento da suscetibilidade a infecções.

75



3. O Efeito do Exercício Físico Agudo e Crônico na Resposta Imunológica de Indivíduos Portadores do HIV



Fonte: Dra. Keilla Freitas³

ASíndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é considerada hoje uma epidemia mundial, teve seus primeiros casos relatados na literatura médica no início de 1981 nos Estados Unidos, porém a AIDS já vinha afetando algumas populações há pelo menos duas décadas, em países da Europa, África e também Estados Unidos (Veronesi e Focaccia, 2002 e Parker e Camargo Jr., 2000).

Segundo, o Boletim Epidemiológico – AIDS e DST (Doenças Sexu-

almente Transmissíveis) de janeiro a junho de 2005, do Programa nacional de DST e AIDS, da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, foram registrados desde 1980 a 2004, 171.923 óbitos por AIDS no Brasil, chegando a uma taxa de mortalidade em 2004 de 6,1 por 100.000 habitantes. A infecção pelo vírus da AIDS, o HIV, afeta diretamente o sistema imunológico destruindo suas células de defesa, principalmente os linfócitos T - CD4. O exercício físico relacionado à

³ Retirado em <https://www.drakeillafreitas.com.br/>

saúde aparece como um dos fatores que poderia modificar o risco dos indivíduos adoecerem. Existem evidências bastante significativas da influência do exercício físico na melhora da eficiência do sistema imunológico, fato que pode melhorar a resistência e elevar a qualidade de vida de indivíduos com AIDS (Pitanga, 2002 e Santos e Florindo, 2002).

O presente estudo de revisão tem por objetivo identificar o efeito do exercício físico agudo e crônico na resposta imunológica de indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana, o HIV. Para isso, o trabalho aborda: uma visão geral do Sistema Imune, seus componentes e funções; maiores explicações sobre a AIDS; como o exercício físico agudo e crônico afeta a imunidade de pessoas saudáveis e, por fim, como o exercício físico agudo e crônico afeta o sistema imunológico de indivíduos portadores do HIV.

O Sistema Imune é extremamente complexo e um estresse físico pelo exercício pode influenciar a função imune de diversas formas. O corpo humano possui a capacidade de resistir a quase todos os tipos de microrganismos ou toxinas que tendem a lesar os tecidos e órgãos. Essa capacidade chama-se imunidade, que pode ser inata ou adaptativa. A imunidade inata ou resistência na-

tural é a primeira linha de defesa do organismo e opera na fase inicial de uma resposta imune. Seus componentes têm as seguintes características:

- São pré-formados;
- São padronizados;
- Não possuem memória e não são específicos.

Como segunda linha de defesa do organismo, temos a imunidade adaptativa que, se desenvolve durante a vida e possui a capacidade de reconhecer especificamente抗ígenos estranhos eliminando-os seletivamente. Seus componentes possuem memória e são específicos e apenas se desenvolvem após uma primeira exposição a um antígeno estranho. A imunidade adaptativa é extremamente importante como proteção contra organismos invasores, para os quais o corpo não possui imunidade inata (Guyton, 2002 e Freire, 2001). Portanto, o sistema imune (SI) tem como principal função prevenir e/ou combater a infecção produzida por microrganismos patogênicos através das imunidades inata e adaptativa (Mackinnon, 2004).

Para esse combate, o sistema imune utiliza barreiras químicas e físicas, dentre outros mecanismos, que irão justamente proteger o organismo e combater a infecção. A pele

e as membranas mucosas são exemplos de barreiras físicas, substâncias contidas em líquidos corporais como na saliva e nas lágrimas mantêm a integridade estrutural do organismo com a finalidade de prevenir a entrada da maioria dos patógenos, e são exemplos de barreiras químicas (Mackinnon, 2004).

O sistema imune é composto por órgãos e células. Os órgãos que compõem o sistema imune dividem-se em órgãos linfóides primários: timo e medula óssea, nos quais ocorrem o desenvolvimento e maturação das células da resposta imune e, órgãos linfóides secundários: linfonodos, baço, tecido linfóide, os quais organizam a resposta imune (Guyton, 2002).

As células do sistema imune são conhecidas como leucócitos, também chamadas de glóbulos brancos e são unidades móveis. São formados, em parte, na medula óssea (os granulócitos e os monócitos, bem como alguns linfócitos) e, em parte no tecido linfóide (linfócitos e plasmócitos). Após a sua formação são transportados, pelo sangue, para as diferentes partes do corpo onde precisam ser utilizados.

Normalmente estão presentes no sangue seis tipos de leucócitos: os neutrófilos polimorfonucleados, os eosinófilos polimorfonucleados, os basófilos polimorfonucleados, os

monócitos, os linfócitos e, por vezes, os plasmócitos. Além disso, existe um grande número de plaquetas, que são fragmentos de um outro tipo de célula semelhante aos leucócitos e encontrada na medula óssea, chamada de megacariócito. Os leucócitos polimorfonucleados também são chamados de granulócitos, em razão da sua aparência granular (Guyton, 2002). A maioria dos leucócitos é transportada, de forma específica, para as áreas de inflamação e de infecção grave, promovendo uma defesa rápida e poderosa contra qualquer agente invasor que possa estar presente. Os granulócitos e os monócitos protegem o indivíduo contra os microrganismos invasores, através do processo de fagocitose, que consiste na ingestão celular do agente agressor.

Os neutrófilos representam o granulócito mais prevalente. Os monócitos (no sangue) e os macrófagos (monócitos localizados nos tecidos) são células fagocíticas relativamente grandes, fundamentais para a resposta inicial a uma infecção. As atividades dos monócitos e macrófagos incluem a ingestão e a destruição de microrganismos, processo descrito anteriormente como fagocitose, a apresentação do antígeno e posteriormente, a estimulação das células T e a secreção de citocinas que tam-

bém estimulam a atividade de outras células imunes.

São, basicamente, os neutrófilos e os macrófagos que atacam e destroem as bactérias, os vírus e outros agentes invasores. Os neutrófilos são células maduras, capazes de atacar e destruir as bactérias até mesmo no sangue circulante. Já os macrófagos começam sua vida como monócitos sanguíneos, que são células imaturas enquanto estão no sangue e que, nesse estágio tem pouca capacidade de combater os agentes infecciosos. Porém, após penetrarem nos tecidos, começam a aumentar de tamanho podendo chegar até cinco vezes seu tamanho inicial, tornando-se macrófagos e potentialmente capazes de combater os agentes infecciosos nos tecidos.

Outro tipo de célula do sistema imune, classificada também no subgrupo dos leucócitos, são os linfócitos, que são divididos em linfócitos B e T ou células B e T respectivamente. Ambos os tipos de linfócitos originam-se no embrião, a partir das células-tronco-hematopoiéticas pluripotentes. Os linfócitos destinados a formar células T migram da medula óssea para o timo, onde são pré-processados. Após, diferentes tipos de linfócitos T deixam o timo e disseminam-se através da corrente sanguínea para todo o corpo, alojando-se nos tecidos linfoides. Em

resumo, os linfócitos T saem da medula óssea para o timo para amadurecerem e se tornarem imunocompetentes.

Os linfócitos T estão divididos em células auxiliares, que produzem substâncias (linfocinas) que ativam os linfócitos B e outras células; células supressoras, que inibem a atividade dos linfócitos B e T e ajudam no controle da resposta imune; células extermadoras, que matam o antígeno, e células de memória, que “lemboram-se” do antígeno em encontros futuros. As células T são responsáveis pela imunidade celular.

Os linfócitos B são pré-processados no fígado, durante a parte média da vida fetal e na medula óssea, durante a parte final da vida fetal e após o nascimento. Os linfócitos B mantêm-se na medula óssea e após tornarem-se imunocompetentes saem e circulam pelos tecidos linfoides através da corrente sanguínea e dos vasos linfáticos, alojando-se perto dos linfócitos T. As células B são diferentes das células T, pois sua reação imune é mediada por anticorpo, produzem células plasmáticas que secretam anticorpo. São responsáveis pela imunidade humoral. Por fim, compõem também o sistema imune, as células assassinas naturais ou natural killer (NK), que são outro tipo de linfócito e são capazes de reconhecer e matar

certos tumores e células infectadas por vírus. Acredita-se que essas células funcionam na defesa inicial do organismo contra o crescimento tumoral e a infecção viral.

O sistema imune também é composto por fatores solúveis, que são encontrados no sangue ou em outros líquidos corporais. Os fatores solúveis atuam como mediadores de várias funções imunes e podem atingir diretamente, matando ou neutralizando os patógenos, ou indiretamente, como mensageiros químicos entre os diferentes tipos de células imunes. Compõem os fatores solúveis: as citocinas, as imunoglobulinas, o anticorpo, as proteínas da fase aguda e o complemento. As citocinas são moléculas mensageiras polipeptídicas, que possibilitam a produção de citocinas se dá principalmente pelas células imunes. Os principais tipos de citocinas relacionadas a imunologia e exercício são as interleucinas (IL-), os interferons (IFN-) e o fator de necrose tumoral (TNF).

As imunoglobulinas (Ig) são uma classe de glicoproteínas produzidas por linfócitos B em repouso e maduros. O anticorpo é uma molécula de Ig que se fixa especificamente em um determinado antígeno; cada anticorpo se fixa especificamente em um único tipo de antígeno. Todos os anticorpos são molécu-

las de Ig, mas nem todas Ig possuem função de anticorpo. Existem cinco classes de Ig: IgA, IgD, IgG, IgE, IgM, cada uma delas com estruturas e funções diferentes. Já as proteínas da fase aguda são glicoproteínas liberadas pelo fígado em resposta a infecção ou inflamação. Concluindo, o sistema complemento representa um grupo complexo de diversas proteínas plasmáticas produzidas em resposta a infecção ou inflamação. TH = Linfócito T auxiliar (CD4); TC = linfócito citotóxico (CD8); NK = célula assassina natural (Mackinnon, 2004).

A resposta imune é iniciada quando um patógeno (corpo estranho) penetra nas barreiras químicas e físicas e acaba sendo engolhido pelas células fagocíticas, que degradam as proteínas estranhas, denominadas antígenos. A partir daí, parte destes antígenos é exposta sobre a superfície dos fagócitos, juntamente com proteínas especiais de auto reconhecimento. Após a apresentação dos antígenos estranhos, os linfócitos T são ativados e produzem fatores que estimulam os linfócitos B a produzirem anticorpo para a proteína estranha, outros linfócitos T podem destruir diretamente as células estranhas, as células NK, citadas anteriormente (Figura 1). Durante o encontro inicial com o patógeno, são produzidas células B e

T especiais de “memória”, as quais respondem rapidamente a uma infecção posterior produzida pelo mesmo patógeno (Mackinnon, 2004).

Sistema Imune e Exercício Físico

O tema vem sendo estudado há bastante tempo, publicações sobre imunologia do exercício começaram a partir do século 19, conforme cita Boros, Koch e Nieman citado por Nieman e Pedersen (1999). Entretanto foi a partir de 1990 que as pesquisas tornaram-se mais frequentes. Conforme Pedersen e Hoffman-Goetz (2000), nos últimos 15 anos uma variedade de estudos tem demonstrado que o exercício físico induz consideráveis mudanças fisiológicas no sistema imune.

O exercício tem sido sugerido como um relevante modelo de estresse físico, assim como, outros estresses físicos da área clínica: cirurgia, trauma, queimadura, etc; os quais induzem ao organismo um padrão de respostas hormonais e imunológicas similares ao exercício (Pedersen e Hoffman-Goetz, 2000).

Segundo Eischner (1999), o exercício pode aumentar ou diminuir o processo imunitário, e o que parece mediar essa capacidade, é o nível do estresse, ou seja, o nível da

intensidade do exercício. Como, o exercício é um estresse para o organismo, ele gera um desvio do estado homeostático, levando a reorganização da resposta de diversos sistemas, inclusive o imune (Costa Rosa e Waisberg, 2002). Conforme, Nieman e Nehlsen-Cannarella citado por Costa Rosa e Waisberg (2002), Nieman e Pedersen (1999) e Pedersen e Hoffman-Goetz (2000), a resposta ao exercício é dividida em resposta aguda e adaptação crônica. Segundo os autores acima, entende-se por resposta aguda, as alterações temporárias da resposta imune causadas por uma sessão de exercício, e entende-se por adaptações crônicas, as modificações na resposta imune causadas por várias sessões de exercício, caracterizando um treinamento.

Mecanismos hormonais, metabólicos e mecânicos também modulam a resposta do sistema imune ao exercício, porém não serão abordados neste trabalho.

Efeitos do Exercício Físico Sobre as Células do Sistema Imune

O sistema imune é bastante complexo e um estresse pelo exercício pode influenciar a função desse sistema em inúmeros pontos. E, ainda, as respostas podem variar entre

diferentes parâmetros imunes, entre o exercício agudo e crônico e entre os indivíduos treinados e não-treinados. O quadro abaixo apresenta o resumo das respostas ao exercício agudo e crônico de parâmetros imunes selecionados.

Exercício Agudo e Crônico de Parâmetros Imunes Selecionados Resposta Aguda

Parâmetro imune Pós – exercício 1 a 5 horas pós exercício Resposta crônica Tipos de Células Leucócitos Grande aumento mais que o dobro em repouso Grande aumento mais que o dobro dos valores em repouso não muda ou não pode reduzir neutrófilo grande aumento mais que o dobro dos valores em repouso grande aumento mais que o dobro dos valores em repouso não muda Linfócitos grande aumento mais que o dobro dos valores em repouso Aumento. Não muda célula NK Grande aumento mais que o dobro dos valores em repouso Aumento Não muda ou pode aumentar Função Celular atividade dos Neutrófilos aumento redução atividade citotóxica das células NK. Aumento não muda ou pode aumentar Proliferação de linfócitos redução não muda pós-exercício: imediatamente após o exercício, 1-5 horas depois do exercício = 1-5 horas pós exercício.

Resposta aguda = após exercício prolongado e intenso. Resposta crônica = valores em repouso em atletas, em comparação com não atletas ou com as normas clínicas (Adaptado de Mackinnon, 2004).

Como vimos, no quadro acima, o exercício agudo desencadeia fortes alterações no número e na distribuição relativa dos subgrupos de leucócitos circulantes. Também vimos que o exercício crônico parece não alterar significativamente o número de leucócitos circulantes, pois atletas em geral exibem contagens de células clinicamente normais em repouso (Mackinnon, 2004) Porém, há estudos que mostram, que os números totais de leucócitos e células NK podem diminuir durante períodos prolongados de treinamentos com exercícios muito intensos. Lehmann e colaboradores citado por Machinnon (2004), relatou em estudo que o número de leucócitos diminuiu e alcançou níveis baixos clinicamente após quatro semanas de treinamento intenso em corredores de longa distância, e complementando, Gleeson e colaboradores citado por Mackinnon (2004) verificou que o número de células NK declinou após sete semanas de treinamento de natação em nadadores de elite, apesar de não ocorrerem modificações nas contagens de outras células.

Apesar de algumas divergências, os estudos relatam que tanto o exercício agudo quanto o crônico exercem efeitos sob a função das células imunes. As funções dos neutrófilos, dos monócitos, a citotoxicidade das células NK e a proliferação dos linfócitos são todas afetadas pelo exercício intenso (Machinnon, 2004 e Pedersen e Hoffman-Goetz, 2002).

Efeitos do Exercício Físico Sobre as Células do Sistema Imune

O sistema imune é bastante complexo e um estresse pelo exercício pode influenciar a função desse sistema em inúmeros pontos. E, ainda, as respostas podem variar entre diferentes parâmetros imunes, entre o exercício agudo e crônico e entre os indivíduos treinados e não-treinados. O quadro apresenta o resumo das respostas ao exercício agudo e crônico de parâmetros imunes selecionados. O exercício agudo desencadeia fortes alterações no número e na distribuição relativa dos subgrupos de leucócitos circulantes. Também vimos que o exercício crônico parece não alterar significativamente o número de leucócitos circulantes, pois atletas em geral exibem contagens de células clinicamente normais em repouso (Ma-

ckinnon, 2004). Porém, há estudos que mostram, que os números totais de leucócitos e células NK podem diminuir durante períodos prolongados de treinamentos com exercícios muito intensos. Lehmann e colaboradores citado por Machinnon (2004), relatou em estudo que o número de leucócitos diminuiu e alcançou níveis baixos clinicamente após quatro semanas de treinamento intenso em corredores de longa distância, e complementando, Gleeson e colaboradores citado por Mackinnon (2004) verificou que o número de células NK declinou após sete semanas de treinamento de natação em nadadores de elite, apesar de não ocorrerem modificações nas contagens de outras células. Apesar de algumas divergências, os estudos relatam que tanto o exercício agudo quanto o crônico exercem efeitos sob a função das células imunes. As funções dos neutrófilos, dos monócitos, a citotoxicidade das células NK e a proliferação dos linfócitos são todas afetadas pelo exercício intenso (Machinnon, 2004 e Pedersen e Hoffman-Goetz, 2002). O exercício também provoca alterações nos fatores solúveis.

Várias citocinas (IL-1, IL-6, TNF, IFN) tem sua liberação aumentada, induzidas pelo exercício intenso e prolongado, de um modo geral são liberadas somente após um

exercício intenso e prolongado ou após um exercício que requer componente excêntrico, sugerindo que a liberação está relacionada com o dano tecidual (Machinnon, 2004 e Pedersen e Hoffman- Goetz, 2002).

As imunoglobulinas (Ig) séricas e das mucosas desempenham funções diferentes e são reguladas de maneira independente, o exercício parece afetá-las diferentemente. As concentrações séricas de Ig permanecem relativamente inalteradas após o exercício agudo e crônico, porém a IgA da mucosa, que é importante na defesa do hospedeiro contra os vírus que causam Infecções do Trato Respiratório Superior (ITRS), apresentou baixa concentração em atletas, e baixos de infecções do trato respiratório superior, já que estamos falando de sistema imune e exercício. Tomados juntos, todos os dados já mencionados, sugere-se que o sistema imune é suprimido e estressado, após o exercício intenso e prolongado. Assim, faz sentido (mas ainda permanece sem provas) que o risco de infecção respiratória pode aumentar quando os atletas de endurance fazem repetidos ciclos de esforço intenso, sendo expostos a novos patógenos e vivenciam outros estressores do sistema imune, incluindo falta de sono, estresse mental severo, má nutrição, ou perda de peso (Nieman e Pedersen, 1999).

Conforme revisa Eischner (1999), não está comprovado se os atletas e as pessoas ativas estão mais, ou menos, sujeitos a contraírem infecções do trato respiratório superior que aquelas sedentárias e não atletas. No entanto, revisões de 1994 mostram que os atletas de alto nível estão mais sujeitos a contraírem infecções do trato respiratório superior que a população de uma maneira geral, principalmente em épocas de competições.

Diversos estudos, revisados por Nieman e Pedersen (1999), a respeito dos efeitos do treinamento longo e intenso sobre a função imune de repouso, têm sugerido que o exercício prolongado de endurance cardiorrespiratória leva a mudanças transitórias, mas significativas na função imunológica. Durante o período de imunidade alterada (o qual pode durar entre 3 e 72 horas após um esforço intenso), viroses e bactérias podem ganhar espaço, aumentando o risco e infecção clínica. Porém, nenhum estudo demonstrou que atletas mostrando a mais extensa imunossupressão seguida de exercício intenso, são aqueles que adquirem uma infecção durante 1 e 2 semanas.

Foram realizados com o objetivo de investigar a resposta aguda frente a séries repetidas de exercício. Nos quais, observa-se uma diversi-

dade de resultados que podem refletir uma melhora ou uma diminuição da resposta imune, que depende diretamente da intensidade do exercício e da duração do descanso entre as sessões. Por fim, Nieman e Nehsen-Cannarella citados por Mackinnon (2004) sugerem que o risco de infecções do trato respiratório superior é reduzido pelo exercício moderado regular, porém aumentado pelo exercício intenso.

Respostas Aguda Frente a Series Repetidas de Exercício

Estudo tipos de series participantes resultado Hoffman-Goetz, 1990 1 hora por dia no ciclo ergómetro, a 65% do VO_{2max}, durante 5 dias Voluntários saudáveis. O aumento do % de células NK para 5 repetidas séries de ciclismo em 5 dias (cada 1 separada pelo descanso de 24h) não foi diferente daqueles que ocorreram após a 1^a série de 1h. Field Gougeon e Marliss, 1991 2 séries de exercício exaustivo no ciclo ergômetro. Cada uma com 12,9 e 13,2 minutos, respectivamente separados por 1 hora. Voluntários saudáveis Grande aumento de leucócitos, neutrófilos e linfócitos após a 1^a série de exercício, aumento na concentração de leucócitos e neutrófilos para o mesmo nível em ambas as séries, mas as concentrações

após 1hora depois da 2^a série de exercício foram maiores que 1 hora depois da 1^a série. A concentração de linfócitos aumentou menos imediatamente após a 2^a série. 1hora após a 2^a série a concentração de linfócitos diminuiu para valores abaixo dos pré-valores.

Essa redução foi similar com a ocorrida depois da 1^a série. Nielsen Pedersen, 1996 2 séries de exercício exaustivo no cicloergômetro. Cada uma com 12,9 e 13,2 minutos, respectivamente separados por 1 hora. Comparados com níveis de descanso, a primeira série de exercício aumentou a concentração de leucócitos; neutrófilos; linfócitos e atividade celular de NK. Durante a última série até mesmo alta níveis foram notados para leucócitos; neutrófilos, linfócitos e atividade celular NK. Durante a recuperação, todos os valores voltaram aos valores de descanso ou diminuíram mais ainda, e elevadas concentrações de leucócitos, neutrófilos, linfócitos, e atividade celular NK foi também notada no dia depois da última série.

Rohde Maclean Pedersen 1998 3 séries de exercícios em bicicleta durante 60,45, e 30 min em 75% do V_{2max}, separados por 2 horas de descanso. Homens saudáveis a concentração de linfócitos diminuiu 2 horas depois de cada série de exercício. A concentração de neutrófilo

aumentou continuamente no final de cada série do exercício. Os artigos da tabela foram revisados por Pedersene Hoffman-Goetz, 2000.

Vários estudos sobre resposta imune ao exercício agudo foram realizados, porém muito menos é conhecido a respeito dos efeitos do exercício crônico na função imune. Esse fato justifica-se por causa das dificuldades de separar os efeitos da aptidão física do verdadeiro efeito do exercício físico na função imunológica, e devido ao longo tempo de duração que esses estudos necessitam para serem realizados. Assim, as mudanças induzidas pelo exercício físico intenso podem durar pelo menos 24 horas e até mesmo o exercício moderado induz mudanças significantes por diversas horas. Por não ser fácil persuadir os atletas para absterem-se de seu programa normal de treinamento físico, mesmo por somente um dia, pode ser difícil obter resultados da função imune no seu verdadeiro estado de descanso (Pedersen e Hoffman-Goetz, 2000). Comparando o quadro 3 com o quadro 1, observamos semelhança na resposta aguda, ambas apontam aumento de leucócitos, neutrófilos, linfócitos e atividades das células NK.

Em outros estudos, foi relatado que a função no neutrófilo ficou inalterada em atletas durante pe-

ríodos de treinamento de baixa intensidade, mas diminuiu durante períodos de alta intensidade de treinamento (Baj e colaboradores e Hack e colaboradores citados por Pedersen e Hoffman-Goetz, 2002). Em resumo, as alterações em resposta ao exercício crônico podem ser revistas no quadro 1.

Porém, Nieman e Pedersen (1999), numa revisão, mencionam três estudos que indicaram que caminhar ao ar fresco diariamente reduziu o número de dias sob as infecções do trato respiratório superior pela metade em um período de 12 a 15 semanas, quando comparado com a inatividade. Entretanto, em nenhum dos três estudos o treinamento com exercícios causou alguma mudança significativa na função imune de repouso. Reforçando, Simonson (2001) também em estudo de revisão, menciona que parece não ter nenhum efeito em longo prazo o treinamento de resistência aeróbica sobre função imune de repouso em populações jovens e velhas. Com base nos dados já relatados, podemos dizer que o sistema imune é influenciado agudamente e em menor extensão cronicamente pelo exercício. Os dados experimentais e Epidemiológicos sugerem que o exercício moderado melhora a imunidade e a proteção contra infecções do trato respiratório superior, en-

quanto o exercício realizado por atletas de endurance conduz a um estado de imunossupressão transitória e ao risco aumentado de infecção (Nieman e Pedersen, 1999).

Resposta Imunológica ao Exercício Físico

O corpo humano tem a capacidade de resistir a quase todos os tipos de organismos ou toxinas que tendem a lesar os tecidos e órgãos. Essa capacidade é denominada imunidade (GUYTON, 1998). Dessa forma, o sistema imunológico tem como objetivo reconhecer os organismos invasores, impedir sua disseminação e finalmente eliminá-los do corpo (PARHAM, 2001).

Segundo Parham (2001), o sistema imunológico divide-se em dois componentes: o inato e o adaptativo. O componente inato caracteriza-se por responder aos estímulos de maneira não específica, onde ele utiliza um mecanismo de reconhecimento molecular geral para detectar a presença de bactérias e de vírus. Além disso, o sistema imune inato inclui ainda uma diversidade de barreiras físicas, químicas e também as defesas fixas que estão de pronto para interromper as infecções antes que elas possam se concretizar. Já o componente adaptativo, focaliza o patógeno em questão e leva uma

condição de proteção duradoura denominada imunidade adaptativa somente aquele patógeno, sendo assim, essa resposta do sistema imune é mais lenta e específica.

O sistema imunológico comprehende vários órgãos, incluindo a medula espinhal, o baço, o timo, e os gânglios linfáticos (HOCKENBURY & HOCKENBURY, 2003). Além disso, Abbas e Lichtman (2003) relatam que os linfócitos, produzidos na medula óssea, são as células mais importantes desse sistema. Da medula óssea eles migram para outros órgãos do sistema imune, como o timo e o baço, onde se desenvolvem completamente e são armazenados até serem utilizados (TIRARD, 1992; O'LEARY, 1990 apud HOCKENBURY e HOCKENBURY, 2003).

Segundo Peakman e Veiga (1999), as barreiras físicas englobam a pele, mucosas, e as secreções que lavam e limpam as mucosas e os cílios que atuam removendo resíduos e as substâncias estranhas. Segundo esse mesmo autor os componentes celulares desse sistema são o neutrófilo, o eosinófilo e o mastócito, bem como a células natural killer (NK).

Os leucócitos são células denominadas de glóbulos brancos, responsáveis pela defesa do organismo contra agentes patogênicos (ABBAS & LICHTMAN, 2003). Os leucócitos

têm suas origens distintas, e os granulócitos e monócitos, considerados de linhagem mielocítica, são formados e armazenados na medula óssea (PEAKMAN & VERGANI, 1999). Segundo os mesmos autores, os linfócitos são considerados de linhagem linfocítica, tendo sua formação na medula óssea e nos tecidos linfogênicos, local onde são armazenados.

Exercício Físico e Respostas Imunológicas

Segundo Leandro et al (2002), o exercício físico pode proporcionar diferentes respostas no sistema imunológico. O exercício de intensidade moderada, praticado regularmente, melhora a capacidade de resposta do sistema imunológico, enquanto o exercício com alta intensidade praticado sob condições estressantes provoca um estado transitório de imunossupressão (COSTA ROSA & VAISBERG, 2002).

Mackinnon (1992) apud Sharkey (1998) relata que os treinamentos moderados traz respostas imunológicas saudáveis. Além disso, Hockenbury e Hockenbury (2003) afirmam que o exercício físico de baixa intensidade ajuda a diminuir a ação estressante após o exercício, dessa forma não sobrecarrega o sistema imunológico do organismo hu-

mano. Sendo assim, Barra Filho et al (2002) afirmam que é importante a necessidade do controle das variáveis do treinamento desportivo para evitar o estresse excessivo. Kapasi et al (2003) buscaram verificar possíveis alterações do sistema imunológico em indivíduos idosos, sendo inserido um programa de treinamento resistido, associado ao treinamento aeróbio. O programa foi realizado com a frequência de cinco dias por semana, ao longo de oito meses, não sendo observadas após trinta e oito e duas semanas de intervenção, alguma alteração significativa, no sentido positivo ou negativo dos parâmetros imunes avaliados. Importante ser frisado não ter havido alterações na incidência de infecções do grupo treinado, quando comparado ao grupo controle. Sharkey (1998) relata que o sistema imunológico é consistido de linfócitos, células T, células eliminadoras naturais, anticorpos, imunoglobulinas e outros. De acordo com este autor, o sistema serve para proteger o corpo de ataques externos, contudo, quando exposto à estresse prolongado, o sistema tende a falhar, permitindo a proliferação de microrganismos invasores.

O super treinamento pode acarretar um enfraquecimento do sistema imunológico, aumentando as possibilidades de infecção do

organismo (POWERS & HOWLEY, 2000). Maughan e Gledson (2000), afirmam que quando as cargas de treinamento são elevadas, pode ocorrer uma diminuição da função global do sistema imunológico. A intensidade, duração, frequência excessiva de treinamento pode proporcionar um mau funcionamento do sistema imunológico, devido à sobrecarga imposta ao organismo, que pode ocasionar fadiga (SHARKEY, 1998). Portanto, o super treinamento prolongado provoca alterações que se manifestam como redução crônica do desempenho, acompanhada de um ou mais sintomas físicos, como elevação da frequência cardíaca de repouso, perda de peso, diminuição da libido, alterações no sono entre outros (FAHRNER & HACKNEY, 1998; FOSS & KETEYAN, 1998 apud FRANÇA et al 2006).

Exercício Físico e Alterações nos Níveis de Leucócitos e Linfócitos

Os leucócitos, denominados como glóbulos brancos, são responsáveis pela defesa do organismo contra agentes patogênicos, e os que estão presentes no sangue periférico são: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos (Dacie & LEWIS, 1995). De acordo com

Abbas e Lichtman (2003), os linfócitos são as únicas células com receptores específicos para antígenos e, portanto são os principais mediadores da imunidade adaptativa. Estes por sua vez representam 20 a 30% dos leucócitos na circulação (DACIE & LEWIS, 1995).

A leucopenia e linfopenia estão relacionados com o aumento do cortisol que pode ser provocado pelo exercício intenso (BERK, 1990). Assim, Wilmore e Costill (2001) afirmam que supertreinamento parece estar associado à depressão da função imunológica. Entretanto, o exercício pode provocar a leucocitose, um aumento da quantidade de leucócitos, como efeito agudo (ÁVILA, 2006). A leucocitose pode ser uma resposta a infecções ou a substâncias estranhas, ou ser resultante de um câncer, de um traumatismo, do estresse ou de determinadas drogas (PARHAM, 2001). Santos, Candeias e Magalhães (s.d.) verificaram alterações imunológicas em um estudo de caso com um canoísta que participou de uma ultra maratona (UM) de 42 quilômetros em Kayak. Foram medidos o número de leucócitos e o número e porcentagens de linfócitos, monócitos, neutrófilos, eosinófilo e basófilos. As alterações mais significativas após a UM incidiram na redução das células CD4+CD45 RA+ (-14.8%), CD94+ (-40%), da

ratio CD4+/CD8+ (-15.7%) e no aumento das CD4+CD25+ (28%), CD8+ (19%), CD8+CD25+ (36%), CD25+ (29%). Com exceção das células totais CD25+, cujos valores se mantiveram elevados, e das células NK, em que se acentuou a depressão pós-esforço (-13.6%), ao 10º dia após esforço todos os valores de partida foram recuperados e por vezes ultrapassados. A evolução dos indicadores imunológicos, neste estudo, indicou uma boa capacidade adaptativa do sujeito a este tipo de esforços. As alterações provocadas pela UM parecem ter um caráter transitório e não se exprimiram por qualquer crise infecciosa das vias respiratórias superiores em todo o tempo do estudo.

Em um estudo de caso realizado por Rodrigues (2007), que abordava um paciente com HIV/AIDS, sexo masculino, 43 anos, solteiro, natural de Montes Claros- MG que foi encaminhado para um programa de treinamento resistido de 36 sessões, onde foram realizados exames laboratoriais das variáveis dependentes pré e pós-treino da 13º, 25º e 36º sessões e também 48 horas após a 36º sessão. Os níveis de cortisol aumentaram nas sessões coletadas: 1.8 mcg/dl (13º sessão), 4.3 mcg/dl (25º sessão) e 6.5 mcg/dl (36º sessão). Já o cortisol da última coleta quando comparada com a pri-

meira diminuiu 1.1 mcg/dl. Ocorreu também aumento dos níveis de leucócitos totais (LET) e linfócitos totais (LIT) nas sessões: 2.300 mm³ LET e 2.169 mm³ LIT (13º sessão), 400 mm³ LET e 18 mm³ LIT (25º sessão) e 700 mm³ LET e 739 mm³ LIT (36º sessão). Além disso, ocorreu aumento dessas variáveis na última coleta: 800 mm³ LET e 426 mm³ LIT. Portanto, o programa de treinamento resistido realizado pelo paciente produziu respostas positivas, já que ocorreu a leucocitose na resposta aguda como explicitado pela literatura. Apesar de o cortisol aumentar durante o exercício proposto, ao final do estudo a resposta crônica dessa variável diminuiu e não ocorreu o evento da leucopenia e da linfopenia, pois os níveis de leucócitos totais e os linfócitos totais aumentaram 48 horas após a 36º sessão.

Assim o treinamento proposto trouxe respostas saudáveis para o indivíduo. Foss e Keteyian (2000) relatam que o treinamento moderado aeróbio mostrou resultados de melhora significativa nas contagens das células CD-4. De acordo com Coutinho (2004), o treinamento moderado em natação melhorou o metabolismo de macrófagos de ratos envelhecidos. Nos macrófagos obtidos da cavidade peritoneal, ocorreu uma melhora da capacidade funcio-

nal, através do aumento das funções de aderência, quimiotaxia e produção de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e óxido nítrico (NO-), que foram acompanhados pelo aumento do metabolismo de glicose (aumento de consumo e da enzima hexoquinase), contribuindo para melhoria do sistema imunológico no envelhecimento.

O estudo de Oliveira, Rogatto e Luciano (2002) teve como objetivo verificar os efeitos de um treinamento físico de alta intensidade sobre a contagem total e diferencial de leucócitos em ratos diabéticos. Ratos machos jovens Wistar foram distribuídos em quatro grupos: controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT).

O diabetes foi induzido por aloxana (35mg/kg de peso corporal). Durante seis semanas os animais dos grupos CT e DT realizaram um protocolo de treinamento físico, que consistiu na realização de quatro séries de 10 saltos (intercaladas por um minuto de intervalo) em piscina, com o nível da água correspondendo a 150% do comprimento corporal e sobrecarga equivalente a 50% da massa corporal dos animais. Ao final do período experimental, amostras de sangue foram coletadas para a contagem total e diferencial dos leucócitos. A glicemia foi aumentada entre os diabéticos e a

insulinêmica diminuída. Não foram observadas diferenças significativas na contagem diferencial dos linfócitos, neutrófilos, eosinófilos e contagem total de leucócitos entre os grupos estudados. Houve aumento dos monócitos entre os treinados ($CS = 10,0 \pm 4,5$, $CT = 25,4 \pm 7,9$, $DS = 19,75 \pm 7,4$, $DT = 25,8$ e pelo diabetes ($CS = 125,0 \pm 37,7$, $CT^* = 74,6 \pm 8,2$, $DS^* = 47,5 \pm 12,2$, $DT^* = 40,1 \pm 16,9\text{mg}/100\text{g}$).

Esses resultados permitem concluir que o treinamento físico de alta intensidade não alterou o estado geral do diabetes, mas aumentou os monócitos, o que pode representar um efeito positivo sobre a resposta imunológica desses animais.

De acordo com Potteiger et al (2001), Ramel, Wagner e Elmadfa (2003) e Natale et al (2003), o treinamento de força muscular tem menor influência sobre a imunossupressão dos leucócitos, quando comparados ao treinamento aeróbico. Wilmore e Costill (2001) relatam que o exercício excessivo supriu a função imunológica, aumentando a suscetibilidade do atleta que apresenta a infecção. A imunossupressão é caracterizada por níveis anormalmente baixo de linfócitos (WILMORE & COSTILL, 2001).

Além disso, Wilmore e Costill (2001) sugerem que a principal

ameaça à função imunológica de um indivíduo pode ocorrer durante o período de transição do estado de não-treinamento para o estado treinado; se o atleta está adaptado às demandas imunológicas é normal.

Efeito do Exercício no Sistema Imune: Resposta, Adaptação e Sinalização Celular

Durante o último século, a população dos países desenvolvidos e em desenvolvimento tornou-se menos ativa fisicamente, seja pela mudança no tipo de trabalho, seja por adoção de novos hábitos cada vez mais sedentários. Esta mudança tem levado a um pronunciado aumento na incidência de doenças crônicas, tais como doenças cardiovasculares e diabetes do tipo 2, assim como tem promovido um aumento na obesidade, em desordens musculoesqueléticas, em doenças pulmonares, em certos tipos de câncer e em desordens neurológicas. Independentemente do estado de higidez, o sedentarismo também vem afetando a qualidade e a expectativa de vida dessas populações.

As respostas promovidas pelo exercício, tanto agudamente quanto em sua cronicidade, afetam diversos componentes do sistema imune. O exercício de intensidade moderada

pode estimular parâmetros relacionados à imunidade celular e assim diminuir o risco de infecção, enquanto o exercício de alta intensidade pode promover um decréscimo destes mesmos parâmetros, aumentando assim o risco de doenças infecciosas.

Segundo o Colégio Americano de Medicina Esportiva (ACSM) atividades aeróbias variando entre 40 e 59% do $O_2\text{máx}$, 55 e 69% da frequência cardíaca máxima e 12-13 na escala de percepção subjetiva de esforço de Borg são consideradas de intensidade moderada, enquanto que atividades aeróbias variando entre 60 e 84% do $O_2\text{máx}$, 70 e 89% da frequência cardíaca máxima e 14-16 na escala de percepção subjetiva de esforço de Borg são consideradas de alta intensidade. A Sociedade Internacional de Exercício e Imunologia (ISEI), em seu posicionamento oficial, preconiza que a disfunção imune observada após o exercício é mais pronunciada quando o exercício é contínuo, prolongado ($> 1,5\text{h}$) e realizado em intensidade variando de moderada a alta (55 e 75% do $O_2\text{máx}$). Apesar dessas recomendações, nem todos os artigos utilizados nesta revisão utilizam estes parâmetros para o controle do exercício O_2 , FC, percepção subjetiva de esforço) e os indivíduos avalia-

dos apresentam uma grande diversidade (atletas, não atletas), além de muitos estudos serem realizados com animais experimentais. Esses estudos foram classificados em relação à intensidade do exercício (moderado e intenso) segundo sua descrição no artigo original. O presente estudo tem como objetivo revisar de forma sistemática os efeitos do exercício em células do sistema imunológico, bem como nas possíveis vias de transdução de sinais que direcionam a resposta imune.

Considerações Básicas na Resposta Imune

A resposta imunológica pode ser compreendida em duas etapas: resposta inata e resposta adaptativa. A resposta inata inclui barreiras físicas (ex.: pele), químicas (ex.: lágrima, sistema complemento) e a participação de células como macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células natural killers (NK) e moléculas microbicidas como o óxido nítrico (NO) e ânion superóxido (O_2^-). A resposta imune adaptativa envolve principalmente linfócitos T (TCD4+ e TCD8+) e B e seus produtos, citocinas e anticorpos, respectivamente. Pode ser dividida em resposta imune humoral (mediada por anticorpos) e resposta imune celular (mediada por células, tais

como linfócitos T e macrófagos). Os linfócitos TCD4+ (auxiliares/helper -Tho) podem se diferenciar em diversas subpopulações dentre as quais destacam-se as células Th1 (T helper tipo 1) e as células Th2 (T helper tipo 2), que produzem padrões diferentes de citocinas. A diferenciação de linfócitos TCD4+ em Th1 pode ser estimulada pela interleucina 12 (IL-12), produzida por células apresentadoras de抗ígenos (macrófagos e células dendríticas), enquanto que a diferenciação em Th2 é induzida por ação autócrina da IL-4, produzida por TCD4+. As células Th1 produzem predominantemente interferongama (IFN- γ) e estão relacionadas à resposta imune celular e ao controle de infecções causadas por microrganismos intracelulares. As células Th2 produzem principalmente IL-4 e são correlacionadas com a resposta imune humoral e controle das infecções extracelulares. Vários fatores, tais como citocinas predominantes no microambiente de ativação, moléculas co-estimulatórias, o tipo de antígeno e eventos precoces que ocorrem durante a resposta imune inata envolvendo as células dendríticas e as células NK podem direcionar o tipo de resposta predominante, determinando assim o controle ou não de uma infecção.

Citocinas

As citocinas são glicoproteínas, que, em geral, apresentam baixo peso molecular (entre 5.000 e 30.000) e desempenham um papel central na mediação e regulação das respostas imunológicas. Elas atuam como mensageiras entre as células do sistema imune, hematopoietico e neuroendócrino.

As citocinas têm sido classificadas como pró ou anti-inflamatórias, de acordo com as funções desempenhadas. As principais citocinas anti-inflamatórias são IL-10 e TGF beta (fator de transformação de crescimento β) as quais podem, entre outras funções, inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias. Dentro as citocinas pró inflamatórias podemos citar IL-1, IL-2, IL-12, IL-18, IFN- γ e TNF- α . Alguns antagonistas competitivos são ditos anti-inflamatórios, tais como o antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra) que impede a ligação de IL-1 ao seu receptor. Já a IL-12, que é reconhecidamente uma citocina pró-inflamatória, apresenta uma subunidade chamada p40, que, quando livre, pode inibir a ação da IL-12, apresentando indiretamente uma propriedade anti-inflamatória. A quimiocina, proteína quimiotática de monócitos (MCP-1), também pode agir

indiretamente como anti-inflamatória por inibir a produção de IL-12.

A produção de citocinas anti-inflamatórias é regulada por uma variedade de fatores. Catecolaminas e glicocorticoides estimulam a produção de IL-4, IL-10 e IL-13 in vitro, assim como prostaglandina E2 (PGE 2) também aumenta a produção de IL-10, IL-12p40 e IL-13. Já in vivo, catecolaminas promovem um aumento da síntese de IL-10 e IL-1ra. A IL-6, também conhecida como “citocina gp130”, é uma citocina que participa do processo inflamatório, sendo considerada uma interleucina responsiva à inflamação²⁶. Entretanto, apresenta ação anti-inflamatória indireta por estimular a síntese de IL-1ra e de IL-10. Esta citocina tem sido denominada miocina, visto que a contração de músculos esqueléticos durante exercícios prolongados libera grandes

Principais Citocinas Envoltas no Processo Inflamatório

Citocina/ quimiocia receptor principais efeitos principais células produtoras referências IL-1- α e β IL-1RI e IL-1RII pró-inflamatória, ativa a liberação de TNF-alfa e IL-6, move a fase aguda da inflamação Monócito, macrófago, neutrófilo 95,100 IL-1ra IL-1 RI Anti-inflama-

tório, competidor antagonista da IL-1 Monócito, macrófago, neutrófilo 25,100 IL-2 IL-2Ra,β,γ pró-inflamatória, proliferação de linfócitos T e B, induz produção de IFN-γ Th0, Th1 100 IL-12 IL-12R pró-inflamatória, aumenta produção de IFN-γ e induz diferenciação Th0-Th1 Macrófago, célula dendrítica e NK 100 IL-18 (superfamília IL-1) IL18Ra,β pró inflamatória, induz Th1 Macrófago, célula dendrítica 100 IL-17 IL-17R pró- inflamatória, induz IL-6 e IL-8 Th17 100 IFN-γ IFN-γR Th1, NK e células musculares 46,100 TNF-α membros da superfamília TNF-R pró-inflamatória, induz proteínas de choque, IL-1, apoptose monócito, macrófago 95,96,100 IL-4 IL-4R anti-inflamatória, inibe produção de IL-1 α/β, TNF- α e IL-6; induz diferenciação de Th0-Th2, proliferação e diferenciação de linfócitos B, Th2, mastócito e basófilo 100 IL-10 IL-10RAnti-inflamatória, inibe IL-1, IL-6 e TNF- α Treg, Th2 e macrófago 25,100 IL-13 IL-13R Anti-inflamatória, inibe produção de IL-1, IL-6, TNF-α Th2 100 TGF-β TGFβRI, TGF-βRII complexo anti-inflamatória, inibe IFN-γ Treg, macrófago 99,100 IL-6 IL-6R pró/anti-inflamatória, ativa explosão respiratória em neutrófilos, produção de proteínas de fase aguda; inibe IL-1 e TNFα; captação de glicose no músculo esquelético;

lipólise no tecido muscular e adiposo; gliconeogênese hepática monócito, macrófago e célula muscular 28,29,30,37,100 IL-8 (CXCL8) IL-8R (CXCR1) Pró-inflamatória, fator quimiotático para neutrófilo e basófilo; induz desgranulação e explosão respiratória em neutrófilo; angiogênese Monócito, macrófago, neutrófilo e célula muscular 28,37, 100 IL-15 IL-15Ra e IL-2Rβ,γ pró-inflamatório, quimiotático para linfócito T e NK, induz IFN-γ e TNF-α; hipertrofia muscular Mo Monócito, fibroblasto e célula muscular 37,100

Efeito do Exercício Físico em Células do Sistema Imune

Neutrófilos

Neutrófilos são fagócitos que desempenham um importante papel na resposta imune inata, sendo geralmente a primeira célula recrutada para o sítio da infecção. Portanto, estão envolvidos em diversos processos inflamatórios, inclusive o do tecido muscular promovido pelo exercício. A sequência de eventos que ocorre na resposta neutrofílica inclui aderência, quimiotaxia, fagocitose, burst oxidativo, desgranulação e eliminação do microrganismo.

Diversos elementos estão envolvidos no comportamento dos neutrófilos e na resposta imune ao exercício, influenciando mediadores neuroendócrinos, liberação de esteroides, produção de citocinas e processos de oxirredução associados com a produção de radicais livres. A ativação da fibra muscular aumenta a liberação de cálcio (Ca^{2+}), levando à síntese de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e IL-1 β , que regulam a expressão de seletinas pelas células endoteliais, atrairindo neutrófilos para a região. As cito-cinas IL-6 e IL-8, secretadas após o dano tecidual, estimulam a via de sinalização que ativa a NADPH-oxidase culminando com a liberação de espécies reativas de oxigênio.

Wolach et al. examinaram o efeito do exercício anaeróbico (teste de Wingate) e aeróbico, realizado a 70-80% do FCmáx, na função neutrofílica em mulheres judocas e sedentárias. Houve um decréscimo significativo na quimiotaxia de neutrófilos 24h após exercício aeróbico, em ambos os grupos, mas não houve diferença na atividade bactericida ou na liberação de superóxido. Os autores também não observaram mudanças significativas na função neutrofílica após exercício anaeróbico, em ambos os grupos. O decréscimo na rede quimiotática, somente

em exercício aeróbico, sugeriu que esta é alterada devido à interdependência existente entre volume e intensidade e não somente pela intensidade em si.

Embora o efeito na redução da ação quimiotática de neutrófilos seja transitório e revertido em 48h após exercício, é possível gerar uma “janela de oportunidade” na qual o risco de infecção aumentado deve ser considerado. O exercício físico intenso promove desgranulação de neutrófilos aumentando a concentração de enzimas como a mieloperoxidase (MPO), que funciona como marcador de migração de neutrófilos para o músculo e da desgranulação destes no soro. A infiltração de neutrófilos, em ratos submetidos a cinco semanas de atividade nátoria, foi mais pronunciada em fibras oxidativas (vermelhas) do que em fibras glicolíticas (brancas). Não foi observada diferença significativa na concentração de marcadores proteicos de ação neutrofílica (MPO), em repouso, entre animais treinados e não treinados. Porém, uma única sessão de exercício exaustivo produziu um aumento significativo de MPO em animais não treinados comparado com o grupo treinado, sugerindo um possível efeito protetor do treinamento no tecido muscular.

Células Apresentadoras de Antígeno

Linfócitos T reconhecem抗ígenos apenas quando células apresentadoras (células dendríticas, macrófagos e linfócitos B) expõem抗ígenos em sua superfície associados a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC – major histocompatibility complex). Exercícios aeróbios prolongados e extenuantes diminuem a expressão de receptores do tipo Toll (Toll-like receptor – TLRs) em macrófagos e comprometem a apresentação de抗ígenos para os linfócitos T, impedindo, sobretudo, a resposta inflamatória Th1. Esse efeito anti-inflamatório impede o dano tecidual causado pelos mediadores inflamatórios e reduz o risco de doenças inflamatórias crônicas, mas aumenta a susceptibilidade de infecções por micro-organismos intracelulares macrófagos de camundongos submetidos a treinamento aeróbio de intensidade moderada realizado em esteira rolante aumentaram sua capacidade microbicida e a produção de IFN- γ , TNF- α e NO, sendo capazes de diminuir a infecção por Listeria monocytogenes. Observou-se também uma redução na produção de IL-10. Ainda nestas células, o treinamento promoveu uma diminuição de receptores $\beta 2$ -adrenér-

gicos ($\beta 2$ AR), assim como já foi visto em linfócitos após treinamento de resistência. O $\beta 2$ AR é um membro da família de receptores acoplados à proteína G e funciona como chave de ligação para regulação do sistema imune via sistema nervoso simpático e está envolvido com a inibição da enzima NO sintase induzida (iNOS). A diminuição desses receptores é um dos fatores que contribuem para o aumento da atividade microbicida de macrófagos promovida pelo treinamento moderado.

Células dendríticas têm a capacidade de internalizar抗ígenos e expressar um grande número de moléculas co-estimulatórias sendo uma importante célula apresentadora de抗ígenos para as células T, estimulando a sua expansão clonal. Chiang et al. observaram em roedores que, após cinco semanas de treinamento na esteira com incrementos na velocidade e inclinação ao longo das semanas, houve um aumento no número de células dendríticas, em sua expressão de MHC de classe II e produção de IL-12, sugerindo a capacidade de indução de resposta imune celular.

Células NK

As células NK são linfócitos com citotoxicidade natural para cé-

lulas infectadas por vírus e células tumorais, dispensando sensibilização primária e independente de apresentação via MHC. Essas células apresentam como marcadores de superfície o receptor III para região constante (Fc) de IgG, o Fcg (CD16) e uma molécula de adesão de células neuronais (CD56), responsável por adesão homotípica⁵². Baseado na expressão de CD56, essas células podem ser divididas em duas subpopulações: CD56, as quais apresentam altos níveis de CD16, são mais citotóxicas e correspondem a 90% das células NK presentes na circulação periférica; e CD56, cujos níveis de CD16 são menores ou inexistentes e correspondem a cerca de 10% do total de células NK circulantes. O fenótipo CD56bright apresenta a capacidade de produzir uma variedade de citocinas (principalmente IFN- γ e TNF- α) que estão envolvidas na interface entre a resposta imune inata e adaptativa, principalmente pela produção de IFN- γ que induz a polarização de TCD4+ em Th1. Uma vez ativadas, as células CD56bright tornam-se tão citotóxicas quanto as da subpopulação CD56dim, sugerindo que as células CD56bright sejam as precursoras imediatas das CD56dim. O repertório de moléculas de adesão e de receptores de quimiocinas expressos

por essas subpopulações é peculiar, o que ocasiona diferentes sítios de migração. CD56dim migra preferencialmente para os sítios de inflamação aguda, enquanto CD56bright para os órgãos linfoides secundários.

As células NK apresentam notável sensibilidade ao estresse promovido pelo exercício físico, o qual promove sua redistribuição do sangue periférico para os outros tecidos, sugerindo que a NK pode ser um potencial elo entre a atividade física regular e o estado de saúde geral. A mobilização da circulação periférica pode ocorrer via mecanismos que incluem estresse por aumento substancial do fluxo sanguíneo periférico e expressão diminuída de moléculas de adesão induzida por catecolamina, cuja produção é estimulada pelo exercício físico. Entretanto, durante exercício muito prolongado (maior que 3h) a concentração de células NK circulantes pode retornar ao nível pré-exercício, ou mesmo tornar-se ainda menor do que este. Uma hipótese para essa diminuição seria a migração dessas células para sítios de injúria muscular. Alguns estudos demonstram que os dois subgrupos, CD-56bright e CD56dim, aumentam durante o exercício; entretanto,

existe uma mobilização diferencial entre eles.

A razão CD56bright:CD56dim varia entre o período de repouso, durante o exercício e no período de recuperação, sendo menor nos dois primeiros momentos e aumentando no terceiro. Isso demonstra que este balanço durante a recuperação do estresse fisiológico favorece o subgrupo CD56bright. É neste período que ocorre a recuperação da homeostase e adaptação tecidual, sugerindo que este subgrupo pode ter um importante papel neste processo.

Embora as células NK CD56 bright sejam principalmente encontradas em órgãos linfoides secundários, estas células também são encontradas em sítios inflamatórios, o que pode ser explicado por possuírem uma grande capacidade de produção de citocinas e por apresentarem expressão de moléculas de adesão, que podem direcioná-las ao tecido que sofreu injúria. Além da produção de citocinas a CD56bright libera vários fatores de crescimento angiogênicos na circulação uterina, sugerindo que, somado a outros fatores, estes podem contribuir para a angiogênese, que é uma adaptação fisiológica ao exercício regular. Apesar desses achados, é necessária uma melhor investigação do papel das células NK associado ao exercício.

Subpopulações de Linfócitos

A concentração de todas as subpopulações linfócitos aumenta no compartimento vascular durante o exercício e diminui, a níveis menores que aqueles apresentados no período pré-exercício, após trabalho físico de longa duração. Durante o exercício, a razão CD4+:CD8+ diminui, refletindo um maior aumento nas células TCD8+ em relação a TCD4+. Embora a concentração de todas as subpopulações de linfócitos aumente, a percentagem de células TCD4+ declina pelo fato de as células NK aumentarem mais do que qualquer outra subpopulação.

O decréscimo na concentração de linfócitos no período pós-exercício pode ser consequência, pelo menos em parte, de um mecanismo de apoptose. Um percentual maior de apoptose de linfócitos em humanos tem sido descrito imediatamente após a realização de exercícios de alta intensidade.

O índice de apoptose de linfócitos quando o exercício é realizado a 38% O₂máx ($6,9 \pm 0,5\%$) é semelhante aos níveis basais ($6,2 \pm 0,2\%$) e aumenta significativamente quando a intensidade do exercício alcança 61% O₂máx ($10,4 \pm 0,6\%$). Um aumento significativo nos índices de apoptose induzida pelo exercício é observado com o incre-

mento gradual da carga, alcançando o pico máximo imediatamente após exercício exaustivo (100% O₂máx), atingindo um percentual de apoptose de $22,4 \pm 0,4\%$. Após 20 minutos de recuperação, o índice apoptótico é significativamente menor, caindo ainda mais após 40 min, e chegando aos níveis basais após 60 min pós-exercício.

O exercício intenso também é capaz de diminuir a concentração de glutationa (GSH) de linfócitos, induzindo o estresse oxidativo, enquanto o conteúdo de caspases 8, 9 e 3 ativas e a fragmentação de DNA parecem ser aumentados.

Alguns autores tendem a associar o exercício intenso à apoptose devido à ação dos altos níveis de catecolaminas produzidos, enquanto outros associam ao aumento do estresse oxidativo. Kruger et al. Mostraram que a redistribuição de leucócitos, mecanismo fundamental de regulação da hematopoiese, está ativa durante a alteração na concentração de linfócitos promovida pelo exercício.

O aumento de catecolaminas promovido pelo exercício pode estar associado a essa redistribuição, uma vez que os linfócitos apresentam receptores α e β adrenérgicos, sugerindo assim uma regulação neura hormonal.

Linfócitos T Helper (Th)

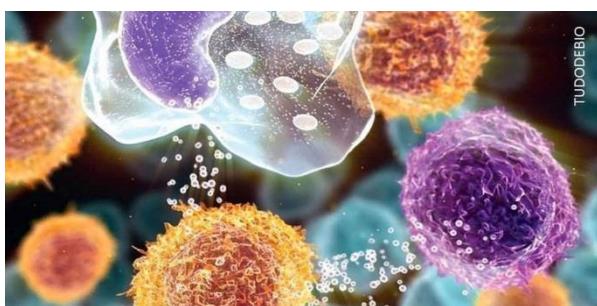
Os linfócitos TCD4+ virgens expressam a molécula co-estimulatória CD28 em sua superfície que interage com seu ligante, a molécula B7, na superfície da célula apresentadora de antígeno. A ligação CD28-B7 dispara a sinalização para a síntese de IL-2 e a expressão de seu receptor (IL-2R) pela célula T, ocasionando assim a sua proliferação e diferenciação. Com o avanço da idade dos indivíduos o número absoluto de linfócitos T diminui, assim como a expressão de moléculas CD28 e a produção de citocinas do padrão Th1 (IL-2 e IFN-γ), enquanto há um aumento da produção de citocinas do tipo Th2 (IL-4). Esta alteração no balanço Th1/Th2 pode contribuir para a vulnerabilidade maior dos idosos a certas infecções.

Um estudo feito com 28 idosos mostrou que após seis meses de treinamento com exercício de intensidade moderada o número absoluto de linfócitos TCD4+ (CD28+CD4+) aumentou, assim como o das células produtoras de IFN-γ (Th1), enquanto as células T produtoras de IL-4 (Th2) não sofreram alterações significativas⁸¹. Outros estudos corroboraram estes dados demonstrando que o número absoluto de linfócitos T e de células TCD4+ e a expressão de

IL-2R em células T aumentou em idosos submetidos a exercícios de intensidade moderada combinados (resistência e força) ou programa de treinamento de resistência. Assim sendo, esta expressão aumentada favoreceria uma resposta do tipo Th1, prevenindo infecções principalmente aquelas causadas por microrganismos intracelulares.

Efeito do Exercício Físico na Produção de Citocinas

A produção de citocinas pode ser modulada por uma série de estímulos, dentre os quais podemos citar estresse hormonal, estresse oxidativo e exercício extenuante.



Fonte: <https://profes.com.br/>

O primeiro estudo sugerindo que o exercício físico induzia um aumento das concentrações plasmáticas de citocinas foi publicado em 1983 e mostrou que o plasma obtido de seres humanos após a prática de exercício, quando injetado intra-peritonealmente em ratos, promovia

o aumento da temperatura retal destes animais.

Vários autores têm relatado um aumento nas concentrações séricas de citocinas anti-inflamatórias após diferentes formas de exercício. O aumento de IL-6 foi associado ao exercício extenuante em um maratonista, assim como em resposta a outros tipos de exercícios, nos quais foi observado um aumento de cerca de 100 vezes em sua concentração plasmática. O aumento de IL-6 está intimamente ligado à intensidade do exercício, a qual representa indiretamente a massa muscular envolvida na atividade contrátil²⁸. Exercícios que envolvam uma massa muscular limitada, como, por exemplo, músculos das extremidades superiores, podem ser insuficientes para aumentar as concentrações plasmáticas de IL-6 acima dos níveis pré-exercício. Por outro lado, a corrida, que envolve uma grande quantidade de grupos musculares, é a modalidade de exercício em que observou-se o mais pronunciado aumento de IL-6. O pico dos níveis séricos desta citocina é alcançado no final da realização do exercício ou em um curto período após este, seguido por um rápido decréscimo voltando para os níveis do período pré-exercício. Deste modo, a combinação entre a modalidade, a intensidade e a dura-

ção da atividade física determinam a magnitude do aumento da concentração plasmática de IL-6 induzido pelo exercício.

Além de seu efeito imunomodulador, esta miocina também apresenta importantes efeitos metabólicos, tais como o aumento da captação de glicose e da oxidação de ácidos graxos pelo músculo esquelético, aumento da gliconeogênese hepática e lipólise no tecido adiposo. Na mesma linha, a miocina IL-8 parece exercer efeitos angiogênicos e a IL-15, também produzida pela contração muscular, parece ter efeitos anabólicos e na redução da adiposidade. Apesar de alguns estudos não mostrarem aumentos significativos na IL-15 plasmática após o exercício, Tamura et al. observaram este aumento em indivíduos submetidos a 30 minutos de exercício na esteira com intensidade de 70% da FCmáx predita pela idade ($FCmáx = 220 - \text{idade}$). Os autores atribuem a falta de consenso na literatura aos diferentes desenhos experimentais e principalmente aos momentos da medida da IL-15 após o exercício.

O aumento nas concentrações de IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-12p40 e MCP-1 foi observado após a realização de exercício máximo, exercício de resistência, corridas do tipo downhill, ciclismo intenso, corridas

e ciclismo de resistência. Em um estudo realizado envolvendo indivíduos do sexo masculino, corredores e triatletas, foi observado um aumento de 60% na concentração plasmática de IL-1ra imediatamente após a realização de exercício de intensidade moderada (EIM) (1h de corrida na esteira, 60% O₂máx), enquanto que a corrida downhill (CD) (45min [-10% de gradiente], 60% O₂máx) promoveu um aumento de 100% nesta concentração e a atividade física de alta intensidade (EAI) (1h de corrida na esteira, 85% O₂máx) promoveu um aumento de 120%. Estes valores foram ainda maiores após uma hora do final da atividade física, sendo 1,3 vezes maiores que a concentração plasmática pré-exercício, no caso de EIM, 2,4 vezes maiores, na CD e cinco vezes maiores no EAI. A concentração de IL-10 aumentou apenas imediatamente após o EAI (6,3 vezes) e uma hora após esta atividade (sete vezes), permanecendo inalterada nos dois outros tipos de treinamento, EIM e CD.

Os níveis plasmáticos de IL-12p40 foram 30% maiores imediatamente após a realização do EAI, enquanto 1h após a realização dos três tipos de exercício, aumentaram apenas 10%, no caso de EIM, 15%, na CD e 25% no EAI. O aumento da

produção de citocinas anti-inflamatórias durante o exercício possivelmente se dá para restringir reações pró-inflamatórias em resposta ao dano na musculatura esquelética causadas pelo exercício, podendo ainda inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias associadas ao desenvolvimento de estados patológicos, tais como diabetes do tipo 2, doenças cardiovasculares e síndrome metabólica.

Por outro lado, a produção de citocinas anti-inflamatórias durante o exercício pode resultar no aumento da susceptibilidade à infecções. Entretanto, vários trabalhos têm mostrado que a prática de exercícios de intensidade moderada induz uma resposta do tipo Th1, com produção de citocinas pró-inflamatórias. Exercícios de resistência de intensidade moderada induzem uma resposta inflamatória sistêmica leve, que é caracterizada, pelo menos em parte, pela elevação dos níveis séricos de citocinas inflamatórias, tais como IL1 β e TNF- α . Keller et al. mostraram que a superexpressão de TNF- α retornou às concentrações normais após 1h de exercício nátorio agudo em camundongos cujo gene do receptor de TNF- α (TNFR) foi deletado. Além disso, exercício crônico parece suprimir citocinas

pró-inflamatórias, tais como TNF- α e IL-6, e aumentar citocinas anti-inflamatórias incluindo IL-4, IL-10 e TGF- β



GRUPO EDUCACIONAL
IBRA

4. Efeito do Exercício Físico nas Vias de Sinalização Envolvidas na Resposta Imune



Fonte: Huffpost Brasil⁴

As interações moleculares que ocorrem na superfície das células, tipo interação ligante-receptor, dispara uma cascata de sinalizações bioquímicas citoplasmáticas envolvendo diversas vias de transdução de sinais. Essas sinalizações podem resultar na produção de proteínas, citocinas, expressão de receptores e proliferação. Durante a ligação antígeno/receptor em linfócitos, a agregação do receptor de antígeno leva à ativação de proteínas tirosinas cinases associadas aos receptores na porção citoplasmática da membrana

celular. Isso inicia a sinalização intracelular pela fosforilação de resíduos de tirosina nas caudas dos receptores agregados. Outras tirosinas cinases do citosol podem ser ativadas e passam a fosforilar novos alvos, até que fatores de transcrição sejam ativados e atuem no núcleo, induzindo a transcrição de determinados genes.

A sinalização de IL-6 se assemelha à de leptina devido ao receptor de leptina (LRb) e a gp130R β compartilharem um alto grau de homologia em suas sequências e am-

⁴ Retirado em <https://www.huffpostbrasil.com/>

bos ativarem a via de sinalização do complexo formado pela proteína cinase ativada por Janus (JAK)-transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT). Quando a IL-6 se liga ao receptor homodimerizado IL-6Ra/gp130R β , resulta em uma cascata de sinalização que é iniciada por auto fosforilação e ativação de JAK, seguido de recrutamento de domínio SH2, que contém a proteína tirosina fosfatase SHP2, que leva a ativação da cascata de sinalização Ras-ERK1/2. A IL-6 pode exercer funções no sistema imunológico, estimulando a síntese de IL-1ra e de IL-10, assim como pode interferir em vários processos metabólicos via sinalização por AMPK e PI3KAKT. A proteína mTOR (proteína alvo de rapamicina em mamíferos – droga imunossupressora) é uma serina/treonina cinase envolvida em vários processos celulares, os quais incluem metabolismo, crescimento (hipertrofia e hiperplasia), sobrevivência, envelhecimento, plasticidade sináptica e memória. A via de sinalização desta enzima pode ser ativada por:

- Prática de exercício físico;
- Baixos níveis de energia na célula, via AMPK (proteína cinase ativada por AMP);
- Fatores de crescimento como insulina e IGF-1;
- Aminoácidos, via Rag GTPases;

- Sinais da família Wnt via glicogênio sintase cinase 3 (GSK3).

No sistema imunológico, a sinalização envolvendo mTOR é disparada pela ligação de抗ígenos a seus receptores específicos em células T e B ou à TLR e pela ligação de interleucinas a seus receptores. Esta enzima cinase pode apresentar-se na forma de dois complexos: mTORC1 e mTORC2. A mTOR e a LST8 (também chamado G β L), juntamente com a proteína associada reguladora de mTOR (RAPTOR) formam o complexo mTORC1. RAPTOR é essencial para a atividade de mTORC1. O complexo mTORC2 também apresenta LST8, mas, ao invés de RAPTOR, está associado com RICTOR (uma estrutura insensível ao imunossupressor rapamicina) e possivelmente a uma MAPKAP1 (proteína cinase ativada por mitógenos associada à proteína 1, também conhecida como SIN1).

O complexo mTORC1 estimula a síntese de proteína e a proliferação celular, enquanto o complexo mTORC2, a organização do citoesqueleto. O complexo de esclerose tuberosa 1 (TSC1) e 2 (TSC2) juntos formam um complexo funcional que age como um inibidor de mTORC1. A prática de exercícios pode gerar a produção de fatores de crescimento e

citocinas, estas últimas, juntamente com moléculas co-estimulatórias e receptores de抗ígenos ativam PI3 K, que ativa subsequentemente AKT (PKB). Esta enzima completamente ativada inibe TSC2 por fosforilação da mesma, permitindo a ativação de mTORC1. Alternativamente, estresse celular e danos no DNA, os quais também podem se promovidos por atividade física, podem inibir mTOR C1 por promover a capacidade reguladora de TSC1-TSC2. Este complexo age via inibição de RHEB (uma GTPase homóloga a Ras, abundante no cérebro), que é um estimulador de mTORC1 e principal regulador negativo de mTOR. Ativação PI3-K – AKT resulta em fosforilação inibitória de TSC2 e remove a repressão de RHEB (homólogo de Ras), o qual é estimulador de mTORC1. Baixos níveis de nutrientes e energia e condições de hipoxia (promovidos por exercício físico) aumentam a inibição de mTORC1 mediada por TSC1-TSC2. MTORC2, ativada por PI3K, fosforila diretamente AKT e também regula a dinâmica do citoesqueleto de actina¹⁰⁵.

A prática regular de exercício físico pode ser benéfica para a saúde, porém, parâmetros como volume e intensidade devem ser observados em sua prescrição para que dele se obtenha melhores resultados. De uma maneira geral, o exercício de

intensidade moderada promove proteção contra infecções causadas por microrganismos intracelulares, pois direciona a resposta imune para a predominância de células Th1. Em contrapartida, atividades de alta intensidade geram aumento das concentrações de citocinas anti-inflamatórias (padrão Th2), visando diminuição dos danos no tecido muscular resultantes da inflamação, embora isto possa resultar no aumento da susceptibilidade a infecções. O exercício moderado move alterações em parâmetros do sistema imunológico, resultando em uma melhor resolução de infecções por microrganismos intracelulares, enquanto no exercício intenso estas alterações resultam no aumento da susceptibilidade à infecções por esses microrganismos. MØ – macrófagos, Nφ – neutrófilos.

Obesidade, Inflamação e Exercício

Nas últimas décadas, a prevalência de obesidade tem aumentado em todo o mundo.

Dados recentes estimam que aproximadamente 500 milhões de pessoas adultas (acima de 20 anos) sejam obesas no mundo, das quais 205 milhões são homens (9,8%) e 297 milhões são mulheres (13,8%). No Brasil, segundo dados divulga-

dos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) a incidência de obesidade é de 12,4% e 16,9% em homens e mulheres, respectivamente.



Fonte:

<https://globoesporte.globo.com/>

A obesidade foi definida pela Organização Mundial de Saúde, em 2000, como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura [índice de massa corporal (IMC) 30 kg/m²] que representa risco à saúde.

Contudo, o aumento exponencial na prevalência da obesidade e o consequente interesse dos pesquisadores em estudar essa doença permitiram a ampliação desse conceito. Hoje, essa enfermidade pode ser definida como de origem multifatorial, resultante de fatores genéticos, fisiológicos, ambientais e psicológicos, proporcionando o acúmulo excessivo de energia sob a forma de gordura no organismo.

Recentes investigações associam a obesidade a outras doenças crônico degenerativas, tais como dislipidemia, hiperinsulinemia, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hiper-

tensão arterial, aterosclerose e, mais recentemente, a esteatose hepática não alcoólica e alguns tipos de câncer, que, em conjunto, contribuem para o aumento da morbimortalidade em todo o mundo. Essas alterações, com exceção do câncer, coletivamente, compreendem o diagnóstico da síndrome metabólica (SM). Assim como a obesidade, a SM tem sua etiologia associada a fatores genéticos e ambientais. Além disso, sua prevalência também vem crescendo de forma alarmante.

Gerald Reaven foi o primeiro autor a descrever a SM. Na oportunidade, o autor propôs que a resistência à ação da insulina seria o alvo central da etiologia do DM2, da doença coronariana e da hipertensão arterial. No entanto, evidências mais recentes apontam para uma relação muito próxima entre SM e obesidade, especialmente a “obesidade visceral”. Nesse contexto, uma revisão apontou diversos biomarcadores comuns entre obesidade e SM: IMC (obesidade), circunferência de cintura (obesidade abdominal), área e volume dos adipócitos viscerais (obesidade visceral), gordura hepática (gordura ectópica), leptina (desordens endócrinas), fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa – inflamação) e acúmulo de macrófagos (modificações histológicas). Além disso, a obesidade visceral associada a

fatores genéticos e ambientais, como fumo e estresse, é componente essencial na fisiopatologia da SM.

Em contrapartida, outros achados afirmam que ainda não está claro qual é o principal desencadeador da SM¹¹ e que não existe um consenso sobre sua definição, o que coloca em risco seu diagnóstico.

O real impacto do exercício como estratégia não farmacológica de tratamento da obesidade ainda merece esclarecimento, principalmente em relação aos seus efeitos sobre citocinas pró-inflamatórias, como o TNF-alfa e a interleucina-10 (IL-10). Desse modo, o presente trabalho tem como objetivo demonstrar e discutir a relação entre obesidade e inflamação, com foco principal no TNF-alfa e IL-10, bem como demonstrar os efeitos do exercício sobre estas citocinas. Para tanto, foi realizada uma revisão de literatura, através de busca científica on-line, de caráter descritivo e exploratório, a partir de trabalhos relacionados à obesidade, inflamação e exercício, com foco em TNF-alfa e IL-10. Foram consultadas as bases de dados PubMed, MEDLINE, SciELO, LILACS, Periódicos Portal Capes, Highwire e Isi Web of Knowledge. Uma análise semi quantitativa do material encontrado na literatura foi realizada, baseada nos principais focos do trabalho.

Obesidade e Inflamação

Durante décadas, o tecido adiposo foi considerado como um órgão com papel crucial apenas na regulação da homeostase dos ácidos graxos do organismo. Em períodos de abundância de calorias, os ácidos graxos livres são armazenados na forma de triacilglicerol através da sua esterificação com glicerol e, em tempos de escassez de energia, estes são liberados de volta para a circulação. Foi com a descoberta da leptina, hormônio regulador da ingestão de alimentos e do balanço energético, e a confirmação da secreção de proteínas envolvidas na regulação do metabolismo, como o TNF-alfa, identificada como um regulador negativo da transdução do sinal de insulina, que o tecido adiposo branco passou a ser considerado um órgão secretor.

Sabe-se hoje que o tecido adiposo possui, além de capacidade de regulação do armazenamento e da distribuição de gordura, comunicação com o sistema nervoso central e o trato gastrintestinal, desempenhando importante papel na resposta inflamatória em condições tanto autócrinas quanto parácrinas ou endócrinas.

Atualmente, mais de cinquenta produtos derivados dos adipócitos já foram isolados e caracteri-

zados. Nesse sentido, estudos experimentais mostraram que ratos obesos aumentam não apenas os níveis de TNF-alfa, mas também de outras adipocinas pró-inflamatórias incluindo as interleucinas 6 e 1-beta, quimiocina ligante CC 2 (CCL2), entre outras. Em contrapartida, ratos obesos diminuem os níveis de adipocinas anti-inflamatórias, como a IL-10. Segundo Heber, a localização da gordura corporal também tem implicações significativas para os riscos à saúde, sendo que riscos maiores estão associados à obesidade abdominal. Este aumento é infinito, podendo ultrapassar a capacidade de suprimento de sangue para estas células, com a possibilidade de interação com monócitos atraídos a partir da medula óssea.

Estudos recentes mostram que a hipertrofia dos adipócitos, isto é, o aumento do volume da célula adiposa, decorrente do acúmulo excessivo de triacilgliceróis, é altamente correlata com a obesidade e acarreta uma infiltração e ativação de macrófagos no tecido adiposo. Isso, por sua vez, culmina no aumento do processo inflamatório crônico de baixa intensidade.

A hipertrofia dos adipócitos, especialmente os viscerais, que são mais ativos, está relacionada com a resistência ao efeito antilipolítico da insulina e aumento da ação das ca-

tecolaminas. Isso se deve ao aumento da expressão de beta-adrenorreceptores (beta-3) e à diminuição da expressão de alfa-2-adrenorreceptor, aumentando o fluxo dos ácidos graxos não esterificados para o fígado, via sistema porta, culminando em maior produção de glicose hepática, redução da degradação de apolipoproteína B e aumento da produção de triacilgliceróis. Todas essas alterações descritas (alteração nos mecanismos de síntese e oxidação de lipídios, bem como sua função secretória) são fatores que indicam o envolvimento do tecido adiposo com a fisiopatologia da SM.⁹

A hipertrofia dos adipócitos induz à infiltração de macrófagos e ao aumento da inflamação com produção aumentada de adipocinas pró-inflamatórias, como TNF-alfa e IL-6. Isso é acompanhado por um aumento da liberação de ácidos graxos livres e desregulação da secreção de leptina, adiponectina, resistina e proteína ligante de retinol (RBP4). Juntas, essas substâncias derivadas dos adipócitos e macrófagos podem agir de forma parácrina ou autócrina, agravando a inflamação do tecido adiposo. Em nível sistêmico, a secreção alterada de adipocinas pode levar ao aumento na ingestão alimentar e à redução do gasto energético através de ações no hipotálamo. Além disso, a sensibilidade à

insulina diminui no músculo e no fígado através do aumento ectópico da deposição de lipídios associado ao desenvolvimento da inflamação crônica de baixa intensidade. O resumo destes mecanismos está ilustrado na figura 1. TNF-alfa TNF-alfa é uma citocina pró-inflamatória sintetizada como uma proteína transmembrana com massa molecular de 26 kDa. Ela passa por uma clivagem antes de ser liberada para a circulação como uma molécula solúvel. Estudos indicam que a hipertrófia do tecido adiposo leva ao aumento da expressão de TNF-alfa, tendo ações predominantemente autócrinas e parácrinas.

Originalmente pensava-se que a razão para o aumento observado dos níveis séricos desta citocina em indivíduos obesos fosse a superprodução realizada pelo excesso de tecido adiposo. Entretanto, atualmente tem sido reconhecido que esse aumento é devido à infiltração de macrófagos M1 no tecido adiposo. Independente do agente responsável pelo aumento de TNF-alfa, inúmeros achados demonstram que níveis elevados desta citocina estão relacionados com a resistência à insulina e, consequentemente, com a etiologia do DM2. O TNF-alfa parece ter papel importante na fisiopatologia da resistência à insulina através da diminuição da expressão à super-

fície celular dos transportadores de glicose (GLUT-4), fosforilação do substrato 1 dos receptores de proliferação de macrófagos e alteração na secreção de adipocinas levando à inflamação crônica de baixa intensidade. Este quadro, associado ao aumento de ácidos graxos livres circulantes, provoca aumento de ingestão alimentar, diminuição do gasto energético, além da alteração na homeostase de tecidos periféricos, como músculo e fígado, promovendo acúmulo ectópico de gordura, inflamação e resistência à insulina. Fonte: Adaptada de Galic e colaboradores.

Além disso, demonstra também que o aumento no processo inflamatório está associado a aumentos concomitantes nos níveis de insulina, leptina e glicose, reforçando a relação do processo inflamatório crônico de baixa intensidade com a resistência insulínica.¹⁹ Em humanos também demonstrou-se que o excesso de peso ($IMC > 27 \text{ kg/m}^2$) contribui para o aumento dos níveis séricos de TNF-alfa, apresentando correlação inversa entre o aumento desta citocina e o metabolismo da glicose. Adicionalmente, o TNF-alfa parece ativar o fator de transcrição nuclear kB (NF-kB), o que leva a uma série de alterações inflamatórias no tecido vascular. Essas alterações inflamatórias do tecido vascular

cular resulta em ativação endotelial, com disfunção endotelial e hipertensão. Entretanto, diversos estudos demonstraram que a redução de peso e a redução de gordura visceral, especificamente, pode aumentar os níveis de adipocinas anti-inflamatórias, como adiponectina e IL-10, e reduzir os níveis de adipocinas pró-inflamatórias, como TNF-alfa, resistina e IL-6.¹

IL-10

A IL-10 é uma citocina anti-inflamatória, com massa molecular de 17 kDa em sua forma solúvel, sendo produzida principalmente por macrófagos e linfócitos.¹⁷ Evidências apontam que no tecido adiposo a IL-10 é produzida por macrófagos M₂, principalmente em indivíduos magros. Sua principal função parece ser a regulação do sistema imune, inibindo significativamente a expressão e/ ou síntese de citocinas ou adipocinas pró-inflamatórias por meio de contra regulação negativa. Segundo Nishida e colaboradores, a IL-10 tem propriedades anti-inflamatórias multifacetadas, incluindo a inibição da atividade de macrófagos e células T, além de apresentar um efeito protetor contra aterogênese. Foi demonstrado claramente na literatura que a adiponectina, uma importante adipocina anti-inflamató-

ria, induz a expressão de IL-10 em macrófagos humanos. Aparentemente, parte dos efeitos antiaterogênicos da adiponectina são mediados pela IL-10. A diminuição da concentração plasmática de IL-10 tem sido correlacionada positivamente com uma diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Além disso, em animais com insuficiência cardíaca pós-infarto do miocárdio, a taxa de produção de IL-10 foi recentemente demonstrada como um indicador preciso do grau de disfunção ventricular. Recentemente, Ropelle e colaboradores demonstraram que a IL-10 pode exercer importante ação anti-inflamatória no sistema nervoso central. Os achados destes autores sugerem que a infusão de IL-10 diretamente no hipotálamo inibe a ação inflamatória do IkB/NF-kB nessa região do cérebro de ratos obesos, aumentando a sensibilidade à ação da leptina e da insulina nos neurônios dessa região, culminando em diminuição da ingestão calórica e melhora no controle do balanço energético.

TNF-Alfa e IL-10: Efeitos do Exercício

Estudos epidemiológicos e de coorte têm demonstrado forte associação entre obesidade e inatividade física, bem como tem sido descrita a

associação inversa entre atividade física, índice de massa corpórea (IMC), razão cintura-quadril (RCQ) e circunferência de cintura. A recomendação do American College of Sports Medicine é que indivíduos que desejam manter sua massa corporal estável devem realizar de 150 a 200 minutos de exercício físico por semana, gerando um gasto calórico em torno de 1.200 a 2.000 kcal por semana. Já indivíduos que estão com sobre peso ou são obesos devem realizar de 250 a 300 minutos de exercício físico por semana, com gasto calórico estimado de no mínimo 2.000 kcal por semana para obter uma perda de peso significativa. No entanto, é importante ressaltar que para um emagrecimento significativo e duradouro é essencial a associação do exercício físico com uma dieta hipocalórica (500-1.000 kcal/dia). Portanto, parece que somente o gasto calórico advindo do exercício físico não é suficiente para o sucesso de um programa de intervenção para tratar a obesidade. Inúmeras evidências têm apontado o exercício físico como importante agente estimulador de respostas anti-inflamatórias, podendo auxiliar no controle da inflamação crônica de baixa intensidade e, consequentemente, diminuírem os riscos das doenças crônicas associadas, como DM2, hipertensão e aterosclerose.

Petersen e Pedersen, em uma revisão de literatura, afirmaram que o exercício físico regular pode proteger contra doenças associadas à inflamação crônica de baixa intensidade. Esse efeito crônico do exercício pode ser atribuído à resposta antiinflamatória induzida pelo efeito repetido de uma sessão aguda de exercício, que é parcialmente mediada pela IL-6 derivada do músculo esquelético. Essa citocina tem características díbias, podendo ser pró ou anti-inflamatória. Concentrações fisiológicas de IL-6 parecem estimular o aparecimento na circulação das citocinas anti-inflamatórias: receptor antagonista de IL-1 (IL-1ra) e IL-10, além de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF-alfa, podendo reduzir seus efeitos deletérios. Além disso, a IL-6 parece estimular a lipólise, bem como a oxidação das gorduras.

Segundo Pauli e colaboradores, os benefícios do exercício são claros frente aos efeitos deletérios do processo inflamatório no músculo esquelético. Como foi dito anteriormente, o excesso de ácidos graxos livres associados ao processo inflamatório crônico de baixa intensidade, com aumento de TNF-alfa, entre outros marcadores pró-inflamatórios com IL-1-beta, podem desencadear a resistência à ação da insulina no músculo esquelético. Resu-

midamente, os mecanismos que explicam este quadro são a ativação de quinases, especialmente IkKB e JNK. A IkKB pode interferir na sinalização de insulina através de pelo menos duas vias: primeiro, fosforilando diretamente os substratos do receptor de insulina (IRS-1 e IRS-2) em resíduos de serina; segundo, ativando indiretamente o NF-kB, um fator de transcrição que, entre outros alvos, pode estimular a produção de vários mediadores inflamatórios, incluindo o TNF-alfa e a sintase de óxido nítrico induzida (inducible nitric oxide synthase - iNOS). Já a JNK também pode interferir negativamente na sinalização da insulina, fosforilando o IRS-1 e o IRS-2 em serina. O exercício físico parece agir reduzindo a expressão e/ou atividade destas proteínas intracelulares de efeito negativo sobre a via de sinalização da insulina, aumentando a sensibilidade à insulina e melhorando a captação de glicose pelo músculo esquelético.

Assim, Bradley e colaboradores, utilizando camundongos induzidos à obesidade com quatro semanas de dieta hiperlipídica, analisaram o efeito de seis semanas de corrida voluntária na expressão de: TNF-alfa, proteína quimiotática de monócitos-1 (monocyte chemoattractant protein-1-MCP-1), inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1

(plasminogen activator inhibitor-1 - PAI-1) e IkK no tecido adiposo visceral, a fim de verificar a homeostase glicêmica nesses animais. Os resultados desse estudo sugerem que o exercício reduz parcialmente a adiposidade, reverte a resistência à insulina e diminui a inflamação do tecido adiposo visceral, induzida pela dieta hiperlipídica.

Recentemente uma robusta investigação analisou o efeito agudo de uma sessão de exercício de natação ou de corrida na resistência à ação da leptina e da insulina no hipotálamo em ratos Wistar induzidos à obesidade através de três meses de ingestão de uma dieta hiperlipídica. De maneira interessante, os achados dessa investigação apontaram para uma diminuição da ingestão alimentar após uma única sessão de ambas as modalidades utilizadas, sugerindo um aumento da sensibilidade à leptina e à insulina no hipotálamo. Averiguando as razões para tal resposta, os autores observaram que o exercício promove um aumento das citocinas anti-inflamatórias no hipotálamo, como as ILs 6 e 10, induzindo à redução da atividade dos marcadores IKKb/NF-kB e do estresse no retículo endoplasmático no hipotálamo. Nesse sentido, parece que o exercício pode ser importante no combate à obesidade, não apenas na redução da massa corpo-

ral e da adiposidade, mas também na redução da ingestão alimentar induzida por uma resposta anti-inflamatória.

Batista e colaboradores apontam que o exercício físico, principalmente o aeróbio, também tem sido considerado o alicerce dos programas de reabilitação cardíaca e uma importante forma de tratamento não farmacológico. Segundo os autores, a IL10 parece ser afetada pelo exercício físico, podendo atuar como fator central na atenuação e/ou modulação da resposta inflamatória na insuficiência cardíaca. Além do aumento local na produção de IL-10, esse efeito poderia ter impacto sistêmico, reduzindo, ou até mesmo evitando, o aumento de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-alfa, condição que, no caso da insuficiência cardíaca está relacionada à maior severidade dessa doença.

Em contrapartida, um estudo de Lira e colaboradores demonstrou que a falta de um tempo adequado de recuperação entre sessões de exercício físico pode ser prejudicial. Os autores realizaram um protocolo progressivo de exercício em esteira com ratos Wistar, durante 11 semanas, no qual os animais aumentaram gradativamente a intensidade e o volume de exercício ao longo das semanas de treinamento, até chegarem a uma intensidade de 25 m.min-

1 durante 60 minutos na quarta semana. A partir desse momento, a fim de criar um desequilíbrio entre estímulo e recuperação, os períodos de recuperação foram diminuídos gradativamente, passando de 24 horas na oitava semana de treinamento para 4 horas na nona, 3 horas na décima e apenas 2 horas na última semana de treinamento. Os resultados dessa investigação apontaram que o excesso de exercício aeróbio, realizado em esteira, pode contribuir para o aumento das concentrações séricas de TNF-alfa e IL-6, bem como promover o aumento na expressão de outros fatores pró-inflamatórios no tecido adiposo, como receptor do tipo Toll-4 (TLR-4) e NF-kB. Além disso, essa investigação demonstrou que os animais que treinaram de forma excessiva apresentaram concentrações séricas menores de IL-10 quando comparados àqueles que tiveram um período de recuperação adequado entre as sessões de exercício. Em suma, os autores sugerem que o “super treinamento” pode promover um aumento do processo inflamatório crônico de baixa intensidade, mesmo em animais que não foram induzidos à obesidade.

Tendo em vista os fatos apresentados até aqui, é possível sugerir que o exercício físico aeróbio, aplicado de maneira coerente, realmen-

te contribui de forma significativa na melhora do quadro inflamatório crônico de baixa intensidade. No entanto, o efeito direto do treinamento de força na inflamação do tecido adiposo em animais obesos permanece obscuro. Os únicos achados na literatura que utilizaram protocolos de treinamento de força têm demonstrado que ele parece ser eficaz na diminuição dos depósitos de tecido adiposo em ratos.

Nesse sentido, nosso grupo de pesquisa realizou um estudo³⁵ com ratos Wistar adultos induzidos à obesidade com três semanas de dieta hiperlipídica, com o intuito de analisar os efeitos de oito semanas de treinamento de força de alta intensidade/curta duração e do treinamento aeróbio de moderada intensidade/longa duração sobre a expressão gênica de TNF-alfa e IL-10, área de adipócitos e perfil lipídico. Os animais dos grupos de treinamento de força realizaram escaladas em uma escada vertical, com pesos atados às suas caudas. As sessões foram realizadas uma vez a cada três dias, com 4 a 9 escaladas com 8 a 12 movimentos dinâmicos por escala da. Os grupos de natação realizaram 60 min/dia, cinco dias por semana, com uma carga constante de peso de 5%. Os animais treinados em força apresentaram menores valores de área de adipócitos nos tecidos visce-

ral e retroperitoneal, menor expressão de TNF-alfa no tecido adiposo visceral, expressão não alterada de IL-10 no mesmo tecido e benefícios no perfil lipídico. Os grupos de natação apresentaram menor área de adipócitos nos tecidos epididimal e retroperitoneal, menor expressão de TNF-alfa maior expressão de IL-10 e benefícios no perfil lipídico. Os resultados do nosso estudo indicam os potenciais benefícios do treinamento de força e da natação como alternativas não farmacológicas para controlar os efeitos deletérios da dieta hiperlipídica em ratos.

O exercício físico parece contribuir de maneira significativa na redução da atividade de importantes marcadores pró-inflamatórios, como o TNF-alfa, MCP-1, PAI-1, IkK, NF- κ B, entre outros, e no aumento da atividade de marcadores anti-inflamatórios principalmente adiponectina e IL-10. Entretanto, em relação à diminuição do tecido adiposo e da inflamação crônica de baixa intensidade, ainda não está claro qual é a melhor modalidade de exercício, o melhor equilíbrio entre volume e intensidade, além da melhor frequência de exercício para a obtenção de melhores resultados.

5

5. Referências Bibliográficas

Achten J, Jeukendrup AE. Heart rate monitoring: applications and limitations. Sports Med 2003

Alés Martínez J, Alvarez-Mon M, Merino F, et al. Decreased TcR CD3+ cell numbers in healthy aged humans. Evidence that T cell defects are masked by a reciprocal increase in TcR CD3 CD+ natural killer cells. Eur J Immunol 1988; 8:1827-30

Alvarez-Mon M, Kehrl JH, Fauci AS. A potential role for adrenocorticotropin in regulating human B lymphocyte functions. J Immunol 1985

American College of Sports Medicine and Dietitians Canada Joint Position Statement. Nutrition and Athletic Performance. Med Sci Sports Exerc 2000

American College of Sports Medicine. Progression Models in Resistance Training for Healthy Adults. Med Sci Sports Exerc 2002

Armstrong RB, Ogilive RW, Schwane JA (1983). Eccentric exercise-induced injury to rat skeletal muscle. J Appl Physiol 54 (1): 80-93 Baumann H, Gauldie J (1994). The acute phase response. Immunol Today 15: 74-80

Arosa, F.A., Cardoso, E.M. e Pacheco, F.C. (2007). Fundamentos de Imunologia. Lisboa, Lidel. pp. 19-94

Ballor DL, Poehlman ET. Exercise-training enhances fat-free mass preservation during diet-induced weight loss: a meta-analytical finding. Int J Obes Relat Metab Disord 1994

Bellanti JA. Immunology III. Philadelphia: Saunders, 1985.

Berk LS, Nieman DC, Tan SA (1989).

Maximal exercise modifies lymphocytes and subpopulations T helper and T suppressor and ratio in man. Med Sci Sports Exercise 19:S43-S44

Besedovski HO, Del Rey A, Sorkin, E, Dinarello CA (1986). Immunoregulatory feedback between interleukina-1 and glucocorticoid hormones. Science. 223, 625-654

Blalock JE (1994). The syntax of immune-neuroendocrine communication. Immunol Today 15: 504-511

Blalock JE. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. Physiol Rev 1989

Blalock JE. Neuroendocrine peptide receptors on cells of the immune system. In: Neuroimmunoendocrinology. Second ed. Basel, Switzerland: Karger, 1992

Blannin, AK, Robson PJ, Walsh NP, Clark AM, Glennon L., Gleeson M. (1998). The effect of exercising to exhaustion at different intensities on saliva Immuno-globulin A, protein and electrolyte secretion. Int J Sports Med. 19: 547552

Bogden JD, Oleske JM, Lavenhar MA, et al. Effects of one year of Supplementation with zinc and other micronutrients on cellular immunity in the elderly. J Am Col Nutr 1990

Borges, G.F, Teixeira, A.M., Ferreira, J.P. (2012) Meta-analysis of the effect on immune system of carbohydrate supplementation on exercise, Motricidade, 8(2), pp. 83-97

Brenner I, Shek PN, Zamecnik J, and Shephard RJ (1998). Stress Hormones and the immunological responses to heat and exercise. Int J Sports Med 10: 130-143

Brenner IK, Natale VM, Vasiliou P, Moldoveanu AI, Shek PN, Shephard RJ (1999). Impact of three different types of exercise on components of the inflammatory response. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*: 80(5):452-60

Brines R, Hoffman-Goetz L, and Pedersen BK (1996). Can you exercise to make your immune system fitter? *Immunol Today* 17: 252-254

Brito, C. J., et al., (2011) Exercício físico como fator de prevenção aos processos inflamatórios decorrentes do envelhecimento. *Motriz, Rio Claro*, 17 (3), pp.544-555

Bruunsgard H, Galbo H, Halkjaer-Kristensen J, Johansen TL, Mac Lean DA, and Pedersen BK (1997). Exercise-induced increase interleukin-6 is related to muscle damage. *J Physiol* 499: 833-841

Bunt JC. Hormonal alterations due to exercise. *Sports Med* 1986

Bury TB, Luis R, Radermaker MF. Pirnay F (1996). Blood mononuclear cells mobilization and cytokine secretion during prolonged exercises. *Int J Sports Med* 17: 156-160

Cannon JG, Fielding RA, Fiataroni MA, Orencole SF, Dinarello CA, Evans WJ (1989). Increased interleukin 1 beta in human skeletal muscle after exercise. *Am J Physiol.* 257: R451-R455?

Cannon JG. Infammatory cytokines in nonpathological states. *News Physiol Sci* 2000;

Caputo F, Mello MT, Denadai BS. Oxygen uptake kinetics and time to exhaustion in cycling and running: a comparison between trained and untrained subjects. *Arch Physiol Biochem* 2003

Carlson SL, Brooks WH, Roszman TL

(1989). Neurotransmitter-lymphocyte interactions: dual receptor modulation of lymphocyte proliferation and camp production. *J Neuroimmunol.* 24: 155-162

Carrol MC. The role of complement and complement receptors in induction and regulation of immunity. *Ann Rev Immunol* 1998

Carvalho, M.H., et al., (2006) Citocinas, Disfunção Endotelial e Resistência à Insulina Arq Bras Endocrinol Metab, 50(2), pp.304-311.

Catanho da Silva, F.O., Macedo, D.V., (2011) Physical exercise, inflammatory process and adaptive condition: an overview. *Ver.Bras Cineantropom Desempenho Hum*, 13(4), pp.320-328.

Charette SL, Mcevoy L, Pyka G, Snow-Harter C, Guido D, Wiswell RA, Marcus R. Muscle hypertrophy response to resistance training in older women. *J Appl Physiol* 1991

Córdova A, Alvarez-Mon M. Behaviour of zinc in physical exercise: a special reference to immunity and fatigue. *Neurosci Biobehav Rev* 1995

Córdova A, Alvarez-Mon M. Serum magnesium and immune parameters after maximal exercise in elite sportmen. Are they related? *Magnesium Bul* 1996

Córdova A, Sada G, Villarrubia V, Alvarez-Mon M. Effects of training on serum zinc in CD+3 and CD+19 lymphocytes in sportsmen along a season. In: Collery Ph, Cobella J, Domingo JL, Etienne JC, Llobet JM, editors. Metal ions in biology and medicine. Paris: John Libbey, 1996; 667-9.

Córdova A. Compendio de fisiología para ciencias de la salud. Madrid: Ind. ed. Interamericana-McGraw-Hill, 1994.

Córdova A. La fatiga muscular en el rendimiento deportivo. Madrid: Ind. ed. Sintesis, 1997.

Costa Rosa, L. F., Vaisberg M. W. (2002) Influências do exercício na resposta imune. Rev Bras Med Esporte, 8(4) pp.168-172 Ferreira, L.G., et al., (2006) Vegetarian diets and sports performance. Rev. Nutr., Campinas, 19(4) pp.469-477.

DACIE J. V; LEWIS S. M. Practical Haematology. Eight ed. Churchill Livingstone, 1995.

Davis JM, Kohut ML, Hertler-Colbert M, Jackson DA, Ghaffar A, Mayer EP (1997). Exercise, alveolar macrophage function, and susceptibility to respiratory infection. J Appl Physiol 83:1461-1466

De Castro CB, Manhães-de-Castro R, Queirós A, Costa JA. Brandt CT (1999). Estresse: Interações neuroendócrinas e imunológicas. Anais Faculd de Med CCS - UFPE. 44 (2): 132 – 137

De Castro CB., Manhães-de-Castro R, Meireiros AF, Queirós A, Ferreira WT, Lima Filho JL. (2000) Effect of stress on the production of O₂ - in alveolar macrophages. J Neuroimmunol. 108 (1) 68 – 72

De Glisezinski I, Moro C, Pillard F, Marion-Latard F, Harant I, Meste M, et al. Aerobic training improves exercise-induced lipolysis in SCAT and lipid utilization in overweight men. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003

Del Prete G. The complexity of the CD4 T-cell responses: old and new T-cell subsets. Parassitologia 2008

Dinarello CA, Mier JW. Interleukins Annu Rev Med 1986.

Drenth JPH, VanUun SHM, Van Deuren M, Pesman GJ, Van der Ven Jongekrug J,

Van der Meer JW (1995). Endurance run increases circulating IL-6 and IL-1ra but down regulates ex vivo TNF-a and IL-1b production. J Appl Physiol. 79: 1497-1503

Elenkov IJ, Chrousos GP, Wilder RL. Neuroendocrine regulation of IL-12 and TNF-alpha/IL-10 balance. Clinical implications. Ann NY Acad Sci 2000

Ferry A, Weill BL, Rieu M. Immunomodulations induced in rats by exercise on a treadmill. J Appl Physiol 1990

Ferry A. Influences de l'exercice musculaire sur le système immunitaire: exemples d'immunomodulation. Sci Sports 1989

FOSS, L. M.; KETEYIAN, J. S. Fox Bases Fisiológicas do Exercício e do Esporte. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara/Koogan, 2000.

FRANÇA et al. Resposta divergente da testosterona e do cortisol séricos em atletas masculinos após uma corrida de maratona. Arq. Bras. Endocrinol Metab, São Paulo, v.50 n.6, dec, 2006.

Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, Knuttgen HG, Evans WJ. Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. J Appl Physiol 1988

Galbo H. Hormonal and metabolic adaptation to exercise. Stuttgart: Verlag, 1983.

Garrow JS, Summerbell CD. Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. Eur J Clin Nutr 1995

Glisezinski I, Crampes F, Harant I, Berlan M, Hejnova J, Langin D, et al. Endurance training changes in lipolytic responsiveness of obese adipose tissue. Am J Physiol Endocrinol Metab 1998

Goldsby, A.R. et al (2000) Kubby Immunology.4^a edição, New York, W.H. Freeman and Company, pp.25-76Iriart, J. A. B., Andrade, T. M., (2002) Body-building, steroid use, and risk perception among young bodybuilders. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 18(3) pp.1379-1387.

GUYTON, A.C. e HALL, J. E. Fisiologia Humana e Mecanismos das Doenças. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

GUYTON, H. Tratado de Fisiologia Médica. São Paulo: Guanabara Koogan, 2002.

Hackman RM, Ellis BK, Brown RL. Phosphorus magnetic resonance spectra and changes in body composition during weight loss. *J Am Coll Nutr* 1994

Häkkinen K, Kallinen M, Izquierdo M, Jokelainen K, Lassila H, Lätkiä E, et al. Changes in agonist- antagonist EMG, muscle CSA, and force during strength training in middle-aged and older people. *J Appl Physiol* 1998

Häkkinen K, Pakarinen A, Kraemer WJ, Häkkinen A, Valkeinen H, Alen M. Selective muscle hypertrophy, changes in EMG and force, and serum hormones during strength training in older women. *J Appl Physiol* 2001

Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1α in inflammation and chronic disease. *Nature* 2008

Haskell WL, Lee I-M, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical Activity and Public Health: Updated Recommendation for Adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007

Hill JO, Schlundt DG, Sbrocco T, Sharp T, Pope-Cordle J, Stetson B, et al.

Evaluation of an alternating-calorie diet with and without exercise in the treatment of obesity. *Am J Clin Nutr* 1989.

HOCKNBURY, D. H; HOCKNBURY, S. E. Descobrindo a Psicologia. 2 ed. São Paulo: Manole, 2003.

Jensen M, Fossum C. Effects of acute physical stress on immune competence in pigs. *Am J Vet Res* 1993

KAPASI, Z. F. Effects of na exercise intervention on immunologic parameters in frail elderly nursing home residents. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Msd. Sci.*, v. 58 n. 7, p. 636-43, 2003.

Kappel M, Tvede N, Galbo H, et al. Evidence that the effect of physical exercise on NK cell activity is mediated by epinephrine. *J Appl Physiol* 1991

Keats D, Cameron K, Morton AR. Exercise and the immune response. *Sports Med* 1988

Kelley KW, Arkins S, Li YM. Growth hormone, prolactin, and insulin-like growth factors: new jobs for old players. *Brain Behav Immunol* 1992

Kelley KW. Stress and immune function: a bibliographic review. *Ann Rech Vet* 1980

Kraemer WJ, Volek JS, Clark KL, Gordon SE, Incledon T, Puhl SM, et al. Physiological adaptations to a weight- loss dietary regimen and exercise programs in women. *J Appl Physiol* 1997

Ksnig D, Weinstock C, Keul J, Northoff H, Berg A. Zinc, iron, and magnesium status in athletes. Influence on the regulation of exercise- induced stress and immune function. *Exerc Immunol Rev* 1998

Laperriere A, Ironson G, Antoni MH, Schneiderman N, Klimas N, Fletcher MA. Exercise and psychoneuroimmunology. *Med Sci Sports Exerc* 1994

IMUNOLOGIA E TREINAMENTO

Leandro CG, Castro RM, Nascimento E, Pithon-Curi TC, Curi R. Mecanismos adaptativos do sistema imunológico em resposta ao treinamento físico. Rev Bras Med Esporte 2007

LEANDRO, C. et al. Exercício físico e sistema imunológico: mecanismos de integrações. Rev. Portuguesa de Ciência do Desporto, v. 2, n. 5, p.80-90, 2002. Manole, 2000.

Lin SY, Jan MS, Chen HI. The effect of chronic and acute exercise on immunity in rats. Int J Sports Med 1992

Marco JC, Rodriguez H, Navas JF, Córdova A. La fatiga psicológica en el deportista. Selección 1995

Marins JCB, Giannichi RS. Avaliação e prescrição de atividade física. 3^a edição, Rio de Janeiro: Shape; 2003.

Martínez, A. C., Alvarez-Mon M. (1999) O sistema imunológico (I): Conceitos gerais, adaptação ao exercício físico e implicações clínicas. Rev Bras Med Esporte 5, (3). Matijasevich, A., Domingues, M.R. (2010) Physical exercise and preterm birth. Rev. Bras Ginecol Obstet, 32(9), pp.415-419.

MAUGHAN, R.; GLEESON, M.; GREENHAFF, P. L. Bioquímica do Exercício e do Treinamento. São Paulo: Manole, 2000.

Mazzeo RS. The influence of exercise and aging on immune function. Med Sci Sports Exerc 1994

Menicucci, D., et al., (2013) Interactions between immune, stress-related hormonal and cardiovascular systems following strenuous physical exercise. Archives italiennes de Biologie, 151, pp.126-136.

Monteiro R, Riether P, Burini R C. Efeito de um programa misto de intervenção nutricional e exercício físico sobre a

composição corporal e os hábitos alimentares de mulheres obesas em climatério. Rev Nutr 2004 Moretta A, Marcenaro E, Parolini S, Ferlazzo G, Moretta L. NK cells at the interface between innate and adaptive immunity. Cell Death Differ 2008.

Nash MS. Exercise and immunology. Med Sci Sports Exerc 1994

Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL. The effects of acute and chronic exercise on immunoglobulins. Sports Med 1991

OLIVEIRA, C. A. M; ROGATTO, G. P; ELIETE LUCIANO, E. Efeitos do treinamento físico de alta intensidade sobre os leucócitos de ratos diabéticos. Rev Bras Med Esporte, v. 8, n. 6, nov/dez, 2002.

Oliveira, Lílian M.G. Bahia. Imunologia. v. 1 / Lílian M. G. Bahia Oliveira; Milton M. Kanashiro. Rio de Janeiro: Fundação CECIERJ, 2010.

PARHAM, P. O Sistema Imune. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001.

Payan DG, McGillis JP, Goetz EJ. Neuroimmunology. Adv Immunol 1986

Peake JM, Suzuki K, Hordern M, Wilson G, Nosaka K, Coombes JS. Plasma cytokine changes in relation to exercise intensity and muscle damage. Eur J Appl Physiol 2005.

PEAKMAN, M; VERGANI, D. Imunologia Básica e Clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

Pedersen BK, Helle Bruunsgaard H. How physical exercise influences the establishment of infections. Sports Med 1995

Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: Regulation integration and adaption. Physiol Reviews 2000.

Pedersen BK. Influence of physical activity on the cellular immune system: mechanisms of action. *Int J Sports Med* 1991

Pollock ML, Gaesser GA, Butcher JD, Després J-P, Dishman RK, Franklin BA, et al.

ACSM Position Stand: The Recommended Quantity And Quality Of Exercise For Developing And Maintaining Cardiorespiratory And Muscular Fitness, And Flexibility In Healthy Adults. *Med Sci Sports Exerc* 1998

Pollock ML, Wilmore JH. Exercício na saúde e na doença. Rio de Janeiro: Medsi; 1993.

POWERS, S. K; HONWLEY, E.T. Fisiología do Exercício – Teoria e Aplicação ao Condicionamento e ao Desempenho. 3. ed. São Paulo:

Prieto A, Pérez A, Reyes E, Alvarez-Mon M. Moléculas coestimuladoras, tanto solubles como de membrana implicadas en la presentación antigenica y en la respuesta inmune. *Medicine* 1997

Prieto A, Reyes E, Sanz E, Alvarez-Mon M. Activación de las subpoblaciones de linfocitos a sus funciones efectoras. *Medicine* 1997

Reighlin S. Neuroendocrine-immune interactions. *N Engl J Med* 1993

Rice AJ, Scroop GC, Thornton AT, McNaughton NS, Rogers KJ, Chapman MJ, Greville HW, Scicchitano R, Gore CJ. Arterial hypoxaemia in endurance athletes is greater during running than cycling. *Respir Physiol* 2000

RODRIGUES, V. D. Efeitos agudos e crônicos do treinamento resistido nos níveis de cortisol, leucócitos totais e linfócitos totais em um paciente portador de HIV/AIDS. 63p. Monografia (Graduação em Educação Física) - Curso de

Bacharelado e Licenciatura em Educação Física da Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES, 2006.

Romagnani S. Type 1 T helper and type 2 T helper cells: functions, regulation and role in protection and disease. *Int J Clin Lab Res* 1991

Rosa LF, Vaisberg MW. Influências do exercício na reposta imune. *Rev Bras Med Esporte* 2002

Ross R, Janssen I, Dawson J, Kungl AM, Kuk JJ, Wong SL, Nguyen-Duy TB, Lee S, Kilpatrick K, Hudson R. Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. *Obes Res* 2004.

Ross R, Pedwell H, Rissanen J. Effects of energy restriction and exercise on skeletal muscle and adipose tissue in women as measured by magnetic resonance imaging. *Am J Clin Nutr* 1995

Ross R, Rissanen J, Pedwell H, Clifford J, Shragge P. Influence of diet and exercise on skeletal and visceral adipose tissue in men. *J Appl Physiol* 1996

Sancho L, De La Hera A, Nogales A, Martínez C, Alvarez-Mon M. Induction of NK activity in newborns. *N Engl J Med* 1986

Selye H. Stress in health. Boston: Butterworth Inc., 1976.

SHARNEY, B. J. Condição Física e Saúde. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 1998.

Shephard RJ, Rhind S, Pang N. Exercise and the immune system. Natural killer cells. Interleukins and related responses. *Sports Med* 1994

Shinkai S, Shore S, Shek PN, Shephard RJ. Acute exercise and immune function. Relationship between lymphocyte activity

and changes in subset counts. Int J Sports Med 1992

Sigal LH, Ron Y. Immunology and inflammation. Basic mechanisms and clinical consequences. New York: McGraw-Hill, 1994.

Snyder BK, Sigal LH. Nutrition and immunity. In: Sigal LH, Ron Y, editors. Immunology and inflammation. Basic mechanisms and clinical consequences. New York: McGraw-Hill, 1994

Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. J Am Coll Cardiol 2001.

Van Aggel-Leijssen DPC, Saris WHM, Wagenmakers AJM, Senden JM, Van Baak MA. Effect of exercise training at different intensities on fat metabolism of obese men. J Appl Physiol 2002.

Vilcek J, Feldman M. Historical review: cytokines as therapeutic and targets of therapeutics. Trends Pharmacol Sci 2004

Walsh NP, Gleeson M, Pyne DB, Nieman DC, Dhabhar FS, Shephard RJ, et al. Position Statement Part two: Maintaining immune health. Exerc Immunol Rev 2011

Watson RR, Eisinger M. Exercise and disease. Boca Raton: CRC, 1992.

WILMORE, J. H; COSTIL, D. L. Fisiologia do Esporte e do Exercício. 2 ed. São Paulo: Manole, 2001.



Rua Engº Herbert, 135 - Rodoviários - Caratinga - MG
(33) 3062-9299 | 0800-590-1234