

Pedro Nuno de Jesus Gonçalves

Exercício físico
e
Sistema imunológico

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2014

Pedro Nuno de Jesus Gonçalves

Exercício físico
e
Sistema imunológico

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2014

Pedro Nuno de Jesus Gonçalves

Exercício físico
e
Sistema imunológico

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para
obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas, sob a orientação da Prof.
Doutora Raquel Silva e Prof. Doutora Sandra Soares.

RESUMO

Durante o último século, o homem tem vindo a adotar hábitos cada vez mais sedentários. Tais comportamentos têm promovido o aumento de algumas doenças, alterando estados metabólicos e também o sistema imunitário.

A prática regular de exercício físico é essencial para a saúde e para um aumento da qualidade de vida.

O presente trabalho visa relacionar a prática de exercício físico com o desenvolvimento da resposta imunológica.

O atual conhecimento permite considerar que os benefícios inerentes à prática de exercício físico são responsáveis, também, por alterações no sistema imunitário.

Palavras-Chave: Imunidade, Sistema Imunitário, Exercício físico, Atividade física.

ABSTRACT

During the last century, man has been adopting increasingly sedentary habits. Such behaviors have promoted the increase of some diseases, changing metabolic states and also the immune system.

The regular practice of physical exercise produces many benefits for a good health and improves the quality health of life.

The present work aims to relate the physical exercise with the development of the immune response.

Current knowledge allows us to consider that physical exercise as benefits and is responsible for changes, also, in the immune system.

Keywords: Immunity, Immune System, Exercise, Physical activity.

AGRADECIMENTOS

Apraz-me agradecer, a todos que tornaram possível a realização deste trabalho.

Quero prestar um agradecimento muito especial aos meus orientadores, Prof. Doutora Raquel Silva e Prof. Doutora Sandra Soares, pela orientação apoio, e confiança.

Aos meus familiares e amigos que de algum modo contribuíram para a realização deste trabalho.

Agradeço ainda, à Universidade Fernando Pessoa e Professores que me acompanharam ao longo do percurso académico, transmitindo os seus conhecimentos com boa vontade e simpatia, que me possibilitaram finalizar o Curso de Ciências Farmacêuticas e adquirir aptidões para o futuro.

ÍNDICE GERAL

Resumo.....	iii
Abstract.....	iii
Agradecimentos.....	iv
Índice Geral.....	v
Índice de Figuras.....	vii
Índice de Tabelas.....	viii
Lista de Abreviatura.....	ix
I - Introdução.....	1
II – Metodologia.....	2
III – Desenvolvimento.....	3
1.Constituição do sistema imunológico.....	3
1.1.Componente celular.....	5
1.2.Componente molecular.....	6
2. Resposta imunológica.....	7
3. Alterações no sistema imunológico	
3.1. Fatores gerais.....	9
3.2. Efeitos do exercício físico.....	12
3.2.1. Resposta de fase aguda.....	15
3.2.2. Adaptação crónica ao exercício físico	20
3.3. Efeitos do tipo de exercício físico na contagem dos leucócitos.....	21
3.4. Exercício físico e infeções.....	22
3.4.1. Incidência de infeções do trato respiratório superior	22

3.5. Controlo da resposta inflamatória.....	24
3.6. Regulação neuroendócrina do sistema imunológico.....	26
3.7. Importância das alterações do sistema imunológico.....	27
IV - Conclusão.....	29
V - Referências Bibliográficas.....	30

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Esquema ilustrativo da formação do óxido nítrico a partir do metabolismo da Arginina pela ativação da enzima Óxido Nítrico Sintetase.....7
- Figura 2.** A resposta de células CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD19 +, CD3 + 16 + 56 + células NK a três tipos de exercício em comparação com o repouso no mesmo período do dia.....21
- Figura 3.** Modelo *J shaped* da relação entre infecções do trato respiratório superior (ITRS) e volume de exercício.....22
- Figura 4.** Alguns dos efeitos do exercício físico de intensidade moderada e intensa na resposta imunológica.....28

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Células e moléculas solúveis do sistema imunológico.....	4
Tabela 2. Propriedade dos Linfócitos B e T.....	5
Tabela 3. Efeitos do exercício físico intenso e sustentado sobre o sistema imunológico.....	14
Tabela 4. Principais alterações orgânicas que podem ocorrer durante a resposta de fase aguda.....	15
Tabela 5. Classificação das proteínas de fase aguda baseada na magnitude de aumento dentro da resposta de fase aguda.....	18
Tabela 6. Classificação das proteínas de fase aguda baseada nas proteínas que induzem a sua síntese.....	19
Tabela 7. Algumas hormonas e neuropeptídeos encontrados em células imunocompetentes.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS

- ACTH – Hormona adrenocorticotrófica;
- APC's – Células apresentadoras de antígenos;
- HC – Hidratos de carbono;
- EF – Exercício físico;
- FCM – Frequência cardíaca máxima;
- GH – Hormona de Crescimento;
- HCG – Hormona Gonodotrofina coriônica;
- IFN γ – Interferão gama;
- Ig – Imunoglobulina;
- IL – Interleucina;
- ITRS – Incidência de infecções do trato respiratório;
- LOV – Ovo-lácteo-vegetariana;
- MHC – Complexo de histocompatibilidade maior;
- MPO – Mieloperoxidase;
- NK – Natural-Killer;
- NO – Óxido nítrico;
- PCR – Proteína C-reativa;
- PFA – Proteínas de fase aguda;
- PG – Prostaglandina;
- Th – Células T helper;
- TNF – Factor de necrose tumoral;
- TSH – Hormona estimulante da tireóide;
- VIP – Peptídeo intestinal vasoativo.

I – INTRODUÇÃO

A prática de exercício físico (EF) pode proporcionar benefícios à saúde, melhorando o sistema imunológico, à composição corporal reduzindo o peso e à qualidade de vida diminuindo o stresse. A relação entre Exercício e Saúde, tanto física como mental, é algo que tem sido alvo persistente de investigação e estudos. Na literatura científica defende-se que a atividade física é uma forma eficaz de contribuir para a redução das mortes evitáveis. Entenda-se como mortes evitáveis aquelas que teoricamente têm lugar mais cedo no ciclo da vida das pessoas por não adesão a comportamentos que contrariam efeitos de risco que conduzem a uma morte “antecipada”. (Raposo, 2011).

EF e atividade física são termos que, apesar de sinónimos para o público em geral, apresentam uma clara distinção. Qualquer movimento corporal produzido pela musculatura esquelética que eleve o gasto calórico acima dos níveis de repouso é considerado atividade física. Por exemplo, subir uma escada, ficar em pé durante longas horas, são atividade física, mas não exercícios físicos. Considerando que a atividade física tem um espectro mais amplo e incorpora o EF, muitos pesquisadores utilizam o termo “atividade física” por julgarem ser o mais abrangente. (Matijasevich et al., 2010).

O sistema imunológico compreende as vias principais através das quais o ser humano responde e se adapta aos estímulos exógenos e endógenos. Hoje sabe-se que o sistema imunológico produz substâncias como citocinas que interagem com hormonas e neuropeptídeos do sistema neuroendócrino e seus recetores, ocorrendo regulação intra e intersistemas por estes fatores solúveis. (Martinez et al., 1999).

É constituído por uma série de células e moléculas, distribuídas pelo organismo, imprescindíveis para a sua defesa como resposta a infeções e/ou situações que comprometam a sua integridade. Biologicamente, caracteriza-se pela capacidade de reconhecer especificamente determinadas estruturas moleculares ou antigénios, e desenvolver uma resposta efetora a estímulos, provocando a sua inativação ou destruição. Por outro lado, as respostas efetoras inadequadas podem provocar efeitos nocivos para o organismo. (Martinez et al., 1999).

Há pouco mais de 100 anos, em 1893, foi publicado o primeiro artigo relatando alterações encontradas em células do sangue após a prática de exercício físico. Até ao início da década de 70 foi pouco expressiva a produção científica relacionando exercício

e sistema imunitário, porém, a partir dessa época, houve aumento exponencial dos trabalhos nesse campo. A explosão de conhecimentos na área de imunologia a partir da metade da década de 70, associada a alto desenvolvimento tecnológico, permitiu uma mais ampla investigação do exercício em algumas áreas fundamentais, nomeadamente, no estudo de infecções das vias aéreas superiores em atletas submetidos a esforços extenuantes, no estudo do exercício como modelo de stresse e no estudo da influência do exercício crônico como resposta adaptativa, também, frente a situações de stresse. Este último tipo de pesquisa assume grande importância no estudo da resposta imune de indivíduos que praticam desporto, mesmo sem cunho profissional, com repercussões, inclusive, do ponto de vista da saúde pública. (Costa Rosa et al., 2002)

Este trabalho visa dar a conhecer a interação entre o exercício físico e o sistema imunológico, através de uma vasta pesquisa em diversos artigos de revisão, bem como, em vários livros das especialidades.

II – METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho foram efetuadas pesquisas de artigos científicos usando com motores de busca a *PubMed* e *Science direct*, entre o mês de Janeiro de 2014 e o mês de Outubro do mesmo ano.

A seleção dos artigos iniciou-se pelo título, de seguida pela leitura do *abstract* e por fim pela leitura íntegra do artigo científico.

Foram, também, consultados livros para pesquisa bibliográfica.

Como palavras-chave foram utilizadas as seguintes: *Exercício físico, imunidade, sistema imunológico, índices bioquímicos, macronutrientes.*

III-DESENVOLVIMENTO

1. Constituição do Sistema Imunológico

O sistema imunitário é um notável sistema de defesa, que evoluiu nos vertebrados para os proteger de microrganismos patogênicos invasores e cancro. É constituído por uma enorme variedade de células e moléculas capazes de reconhecer e eliminar especificamente uma aparente variedade de invasores estranhos. Estas células e moléculas atuam em conjunto numa rede completamente adaptável e dinâmica cuja complexidade rivaliza com o sistema nervoso. (Arosa, et al., 2007).

Funcionalmente, a resposta imune pode ser dividida em duas fases que estão relacionadas- reconhecimento e resposta. O reconhecimento imune é notável pela sua especificidade. O sistema imunológico é capaz de reconhecer pequenas diferenças químicas que distinguem um agente patogénico de outro. Além disso, o sistema é capaz de discriminar as moléculas estranhas e as células e proteínas do próprio corpo. Uma vez reconhecido o organismo estranho, o sistema imunológico recruta a participação de uma variedade de células e moléculas para montar uma resposta apropriada, designada de resposta efetora, para eliminar ou neutralizar o referido organismo. Desta forma, o sistema é capaz de converter o reconhecimento inicial em diferentes respostas efectoras, cada uma delas específica para eliminar um determinado tipo de agente patogénico. Uma exposição posterior ao mesmo organismo estranho, induz uma resposta de memória, caracterizada por uma reação imune mais rápida e maior, que serve para eliminar o agente patogénico e prevenir nova doença. (Goldsby, et al., 2000; Rang, et al., 2007).

A imunidade, estado de proteção contra uma doença infecciosa, tem componentes não específicos e componentes específicos. Os componentes não específicos, imunidade inata, são um conjunto de mecanismos que resistem contra uma doença e que não distinguem o agente patogénico, atuando sempre da mesma forma. Os componentes específicos, imunidade adquirida, têm um elevado grau de especificidade, bem como memória imunológica, ocorrendo uma resposta imune adquirida contra um antígeno dentro de 5 ou 6 dias, após a exposição ao antígeno. Uma posterior exposição a esse antígeno resulta numa resposta de memória. Uma segunda resposta imunológica é mais

rápida que a primeira, mais forte e geralmente, mais eficaz na neutralização e destruição do agente patogénico. (Arosa et al., 2007; Rang, et al., 2007).

Porque a resposta de imunidade adquirida necessita de algum tempo para ocorrer, a imunidade inata atua como primeira linha de defesa durante o período crítico, logo a seguir à exposição do organismo ao agente patogénico. A maioria dos microrganismos que encontram um organismo saudável são destruídos dentro de dias por mecanismos de defesa não específicos, antes de ativarem o sistema de imunidade adquirida. Se um microrganismo sobreviver aos mecanismos inatos, uma resposta imune específica da imunidade adquirida é ativada. (Arosa et al., 2007).

Como referido anteriormente, o sistema imunológico é constituído por células e moléculas (tabela 1) distribuídas pelo organismo, que são imprescindíveis à sua defesa, em resposta a infeções e/ou situações que podem comprometer a sua integridade adquirida. Não operam independentemente, funcionam como um sistema altamente interativo, produzindo uma resposta total mais eficaz que cada uma isolada. (Arosa et al., 2007; Rang, et al., 2007)

O componente celular representa, aproximadamente, 15% das células corporais, enquanto as proteínas do sistema imunológico representam 20 a 25% da concentração total de proteínas plasmáticas. (Mesquita Júnior et al., 2010).

Tabela 1. Células e moléculas solúveis do sistema imunológico (Mesquita Júnior et al., 2010)

Componente	Imunidade inata	Imunidade adquirida
<i>Células</i>	Fagócitos (células dendríticas, macrófagos e neutrófilos) Células <i>Natural-Killer</i> (NK) Mastócitos, basófilos e eosinófilos	Linfócitos T, B e NK/T Células dendríticas ou apresentadoras de antígenos (APCs)
<i>Moléculas solúveis</i>	Complemento Proteínas de fase aguda Citocinas Quimiocinas	Anticorpos Citocinas Quimiocinas

A imunidade inata é constituída por neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e células NK, e por fatores solúveis: sistema complemento, proteínas de fase aguda e enzimas. A Imunidade adquirida é formada por células: linfócitos T e B e por fatores humorais, as imunoglobulinas. Essa divisão é didática, pois elementos do sistema inato podem agir como efetores do sistema adaptativo. (Arosa et al., 2007).

1.1. Componente celular

O componente celular do sistema imunológico é constituído por diferentes populações linfocitárias e por células acessórias que possuem características morfológicas e funcionais muito heterogéneas (tabela 2).

Tabela 2. Propriedade dos Linfócitos B e T (Martinez et al., 1999)

Propriedade	Linfócitos B	Linfócitos T
<i>Local de diferenciação</i>	Medula óssea	Timo
<i>Resposta após a união ao antigénio (agente agressor)</i>	Aumentam de tamanho e produzem células plasmáticas que libertam anticorpos específicos	Multiplicam-se repetidamente, libertando citocinas
<i>Produção de anticorpos</i>	Sintetizam e libertam anticorpos específicos	Estimulam os linfócitos B para produzirem anticorpos específicos
<i>Tipo de imunidade produzida</i>	Mediada por anticorpos	Mediada por células
<i>Atividade citotóxica</i>	Nenhuma	As células T ativadas destroem as células através do reconhecimento de antigénios de superfície
<i>Fator que influi na resposta ao antigénio</i>	Macrófagos e linfócitos T	Macrófagos
<i>Funções básicas</i>	Libertação de anticorpos específicos (imunoglobulinas)	Secreção de toxinas específicas Estimulam a produção de anticorpos específicos por células B Estimulam a atividade fagocítica dos macrófagos Produzem a imunidade mediada por células

A característica biológica essencial que distingue este sistema é a capacidade que alguns dos seus componentes possuem de reconhecer de forma específica determinados fragmentos celulares ou antigénios. A natureza química desses antigénios é muito variável e a sua origem pode ser tanto exógena como endógena. Em maior ou menor intensidade, são produzidas, de forma simultânea, interações com outros sistemas, nomeadamente endócrino e nervoso nos quais podem ser observadas alterações morfológicas e funcionais. (Martinez et al., 1999).

1.2. Componente molecular

As imunoglobulinas, componentes da imunidade humoral, são moléculas que resultam da diferenciação de linfócitos B, sendo a sua produção induzida pela exposição das células B a um antigénio que é reconhecido de forma específica. Todas as células B derivadas da que foi estimulada pelo antigénio segregam imunoglobulinas, cuja região de interação com o antigénio é semelhante. Podem ser identificadas cinco tipos: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. A resistência às infeções deve-se, em parte, à presença de níveis séricos suficientes de imunoglobulinas tanto a nível plasmático como tecidual. As concentrações dessas moléculas também são importantes nas mucosas, principalmente as de IgA secretora. A resistência à reinfeção é atribuída geralmente à presença adequada de níveis de antigénio específico de imunoglobulinas no soro ou nas secreções respiratórias (Martinez et al., 1999).

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 capazes de provocar diferentes efeitos biológicos, entre os quais se pode destacar a destruição de membranas celulares, o aumento da atividade fagocitária celular e a indução de reações inflamatórias. (Martinez et al., 1999).

As citocinas, que incluem nomeadamente as linfocinas e as monocinas, são as principais moléculas que regulam o estado funcional dos linfócitos e das células acessórias. São produzidas respetivamente por linfócitos e monócitos, e regulam a proliferação e a diferenciação das células do sistema imunitário. Estas moléculas são libertadas após ativação celular, atuando sobre recetores de membrana e dando lugar à blastogénese e/ou à produção de células efectoras. A composição bioquímica destas moléculas é

independente do antigénio que induz a ativação celular, de tal modo que para cada uma delas a estrutura é a mesma nos diferentes linfócitos ou células acessórias que as sintetizam. Comprovou-se recentemente que nem a síntese nem os efeitos das linfocinas e monocinas são limitadas ao sistema imunológico. (Martinez et al., 1999).

2. Resposta imunológica

A resposta inata inclui barreiras físicas (ex.: pele), químicas (ex.: lágrimas, sistema complemento) e a participação de células como macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células NK e moléculas microbicidas como o óxido nítrico (NO) e o anião superóxido (O^{2-}). (Terra et al., 2012)

A biossíntese do NO compreende uma das funções mais importantes do metabolismo da L-arginina no organismo (Figura 1). Forma-se a partir do azoto da guanidina presente na L-arginina, sob a ação catalítica da enzima sintetase do óxido nítrico, gerando concentrações equimoleculares de L-citrulina. (Zago et al., 2006).

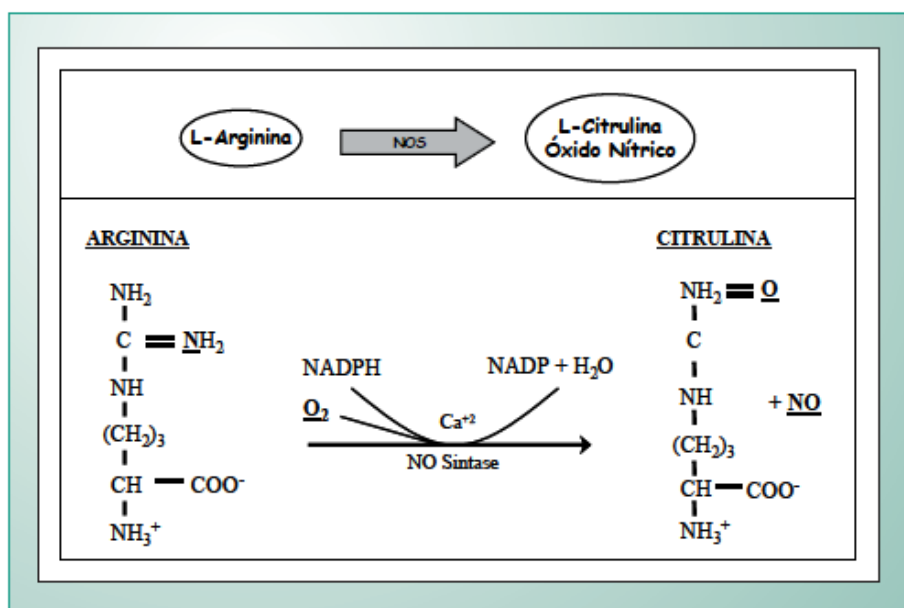


Figura 1 - Esquema ilustrativo da formação do óxido nítrico a partir do metabolismo da Arginina pela ativação da enzima Óxido Nítrico Sintetase. (Zago et al., 2006).

A resposta imunológica adaptativa envolve principalmente linfócitos T (TCD4+ auxiliares ou *helper* e TCD8+ ou citotóxicos) e B e seus produtos, citocinas e anticorpos, respetivamente. Pode classificar-se em resposta imune humoral, mediada por anticorpos, e resposta imune celular mediada por células, tais como linfócitos T e macrófagos. Os linfócitos TCD4+ podem diferenciar-se em diversas subpopulações destacando-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 antígenos nos macrófagos e células dendríticas, enquanto a diferenciação em Th2 é induzida por ação autócrina da IL-4, produzida por TCD4+. As células Th1 produzem predominantemente interferon-gama (IFN- γ) e estão relacionadas com a resposta imune celular e com o controle de infeções causadas por microrganismos intracelulares. As células Th2 produzem principalmente IL-4 e estão correlacionadas com a resposta imune humoral e com controle de infeções extracelulares. As citocinas desempenham um papel central na mediação e regulação das respostas imunológicas. Atuam como mensageiras entre as células do sistema imunológico, hematopoiético e neuroendócrino. De acordo com as funções desempenhadas, as citocinas podem ser classificadas como pró ou anti-inflamatórias. (Terra et al., 2012).

O exercício físico gera um desvio do estado de homeostase orgânica, levando à reorganização da resposta de diversos sistemas, entre eles o sistema imunológico. Assim, os componentes acima da resposta imune vão sofrer modificações de acordo com o estímulo recebido. Apesar de o exercício ser genericamente classificado como um estímulo stressante, é mais adequado dividir a resposta ao exercício em dois componentes: resposta aguda e adaptação crónica. A resposta aguda é uma reação transitória ao stress, enquanto o estímulo crónico gera a resposta de adaptação crónica ao exercício, que habilita o organismo a tolerar de maneira mais adequada o stress. (Costa Rosa et al., 2002).

Os mecanismos que modulam a resposta imune ao exercício podem ser divididos em três grupos: hormonais, metabólicos e mecânicos. Entre as hormonas que, durante o exercício, atuam no sistema imunológico, as principais são as catecolaminas (epinefrina), o cortisol, hormona do crescimento (GH) e peptídeos opióides (endorfinas). Entre os fatores metabólicos e mecânicos, é de referir a glutamina, aminoácido fundamental no metabolismo de células musculares e de células do sistema

imune, a hipoxia, hipertermia e a lesão muscular gerando um processo inflamatório localizado. (Costa Rosa et al., 2002)

3. Alterações no sistema imunológico

3.1. Fatores gerais

A idade e os fatores genéticos, metabólicos, ambientais, anatómicos, fisiológicos, nutricionais e microbiológicos e o EF são fatores capazes de modificar o comportamento do sistema imunológico. Nos indivíduos mais jovens e nos idosos verifica-se uma maior suscetibilidade às infecções, o que está relacionado 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. (Martinez et al., 1999).

Ao longo do processo de envelhecimento observa-se uma complexa modificação no sistema imunitário, estando as alterações associadas ao desenvolvimento de patologias responsáveis por grande parte da mortalidade na população idosa. Recentemente, a prática regular de atividades físicas tem sido proposta como intervenção não-medicamentosa com amplos benefícios sobre a regulação de processos decorrentes da imunosenescência. (Brito et al., 2011)

Os fatores genéticos são importantes na eficácia da resposta imunológica e demonstraram estar relacionados com determinados níveis de suscetibilidade a certas infecções na população. Existem ainda fatores metabólicos que condicionam a depressão de alguns sistemas 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 a capacidade imunológica. Os efeitos prejudiciais dos défices nutricionais específicos, de minerais, aminoácidos e vitaminas do complexo B estão implicados no desenvolvimento da imunidade adquirida, tanto humoral como celular.

Estudos comprovam que atletas de força e “endurance” necessitam de maior ingestão proteica quando comparados com a população sedentária saudável. (Martinez et al., 1999).

Em atletas que praticam dietas vegetarianas mais restritas pode verificar-se riscos para a saúde. As dietas vegetarianas são caracterizadas por elevado consumo de hidratos de carbono (CH), fibras, magnésio, potássio, folato e antioxidantes, podendo apresentar deficiências em aminoácidos e ácidos gordos essenciais, cálcio, zinco e ferro. Estas são compatíveis com a prática desportiva quotidiana, e quando a combinação de diferentes fontes alimentares não refletem alterações significativas no sistema imunológico. (Ferreira et al., 2006).

Quanto à influência da dieta LOV (ovo-lácteo-vegetariana) na função imunológica de atletas de “endurance” não foram encontradas diferenças significativas na quantidade e atividade das células do sistema imunológico. No entanto, o treino exaustivo pode causar impacto negativo na função imunológica em atletas, independentemente do tipo de dieta, aumentando a suscetibilidade a infeções, como por exemplo do trato respiratório superior. Nesse sentido, a suplementação de glutamina tem um efeito positivo atenuando o quadro de imunossupressão pós-exercício. (Vasquez, et al., 2011).

A escassez de ferro está associada a um aumento da prevalência de infeções, e o défice de zinco e magnésio estão relacionados com quebras de imunidade. Em indivíduos malnutridos foram verificadas reduções da produção de interleucina-1, bem como dos fatores do complemento e uma redução importante das proteínas de fase aguda em processos infecciosos e inflamatórios. O zinco, componente de várias enzimas, apresenta funções catalíticas, estruturais e reguladoras. Para além de outros sintomas, como lesões de pele e hipogonadismo a alteração da função imunológica pode ser resultado da carência deste elemento. (Sena et al., 2005)

O consumo de bebidas hipotónicas desportivas contendo glicose, frutose e maltodextrina é benéfico para os atletas pois ajuda a reduzir perdas de fluidos e atenua alguma resposta inflamatória ao exercício. A magnitude do exercício induz alterações imunológicas que estão associadas ao aumento de risco de alergias/infeções. Intervenções nutricionais tais como suplementos de hidratos de carbono (HC) durante o exercício físico são benéficos para o sistema imunológico. (Suzuki et al., 2013).

A ingestão de bebidas suplementadas com HC associada ao exercício físico, tem sido relacionada com níveis elevados de glicose plasmática, atenua a secreção de cortisol e aumenta a resposta da hormona de crescimento (GH). (Suzuki et al., 2013).

Têm aumentado os estudos realizados acerca da ligação entre a suplementação com HC, stresse hormonal, distribuição celular e função imunológica. Segundo alguns autores, o consumo de HC antes da realização de exercício físico tem maior influência sobre as modificações que se verificam ao nível do sistema imunitário em resposta a exercício físico prolongado. No entanto, segundo outros, muitas questões estão ainda por responder, nomeadamente as referentes ao tipo de HC utilizados, ao momento da suplementação e ao tipo de exercício executado. O efeito da suplementação com HC ou da modificação da dieta tem sido apresentada como influenciadora da distribuição e, em alguns casos, das respostas imunológicas associadas ao exercício físico, podendo reduzir os riscos de infeções. Além disso, reduz a elevação da resposta do cortisol durante o exercício físico, o que é também um fator de regulação imunológica, principalmente em respostas agudas ao exercício físico intenso e prolongado. Dois principais mecanismos têm ligado a baixa ingestão de hidratos de carbono a distúrbios da função imunitária. Um deles seria a associação à imunossupressão, indiretamente via o stresse hormonal, e o outro seria a imunossupressão direta devido à depleção da glicose que é um importante “combustível” para as células do sistema imunitário, nomeadamente como substrato para os leucócitos. (Borges et al., 2012).

A suplementação com glutamina e a sua relação com o sistema imunitário é uma área que vem ganhando atenção dos investigadores, pois serve como substrato primário na formação de leucócitos, e é necessária para a resposta miogénica linfocitária. (Ferreira et al., 2006).

Consequentemente, a suplementação de HC poderia melhorar a função imune durante e em resposta ao exercício físico, pois poderia conservar a glutamina e manter a glicose necessária para os leucócitos. (Borges et al., 2012).

Sabe-se, entretanto, que o treino exaustivo pode causar um impacto negativo sobre a função imunitária em atletas, independentemente do tipo de dieta, aumentando a suscetibilidade a infeções, como por exemplo do trato respiratório superior. Como referido anteriormente, a suplementação com glutamina exerce um efeito positivo nesse sentido, atenuando o quadro de imunossupressão pós exercício. (Ferreira et al., 2006)

Ao longo dos últimos anos, o uso de esteróides anabolizantes tem vindo a tornar-se um problema de saúde pública. São drogas sinteticamente derivadas da testosterona. Nas últimas décadas, essas drogas têm vindo a ser utilizadas por atletas de elite, principalmente os que estão envolvidos em desportos de força e velocidade, para melhorar o seu desempenho físico nas competições. A sua utilização abusiva tem efeitos nocivos, por disfunções dos vários sistemas fisiológicos. Pode levar ao comprometimento da função neuroendócrina, com o aparecimento de efeitos colaterais decorrentes da mudança desse balanço hormonal e prejudicar a capacidade reprodutiva do homem, potencializar o aparecimento de cancro na próstata e ginecomastia. Não só nos atletas de alta competição, mas também em pessoas que frequentam ginásios se tem verificado o abuso no consumo de esteroides anabolizantes, na tentativa de provocar alterações na composição corporal, como o aumento de massa magra e a redução da gordura subcutânea. (Venâncio et al., 2010).

A crescente valorização do corpo nas sociedades de consumo, refletida nos meios de comunicação social que expõem como modelo de corpo ideal um corpo musculado, pode contribuir para o crescente aumento do consumo de esteróides anabolizantes com o objetivo de, rapidamente, desenvolver massa muscular. (Iriarte et al., 2002)

3.2. Efeitos do exercício físico

As atividades realizadas de forma ordenada, com certa regularidade, intensidade e intenção, constituem um subtipo de atividade física, designado exercício físico. A classificação do nível de esforço físico é, normalmente, estabelecida através de parâmetros fisiológicos e metabólicos, como por exemplo lactato sanguíneo, frequência cardíaca máxima (FCM), consumo máximo de oxigénio (VO_2 máx) e índice de perceção de esforço (IPE). (Pires da Silva et al., 2009).

O exercício físico pode resultar em respostas tanto positivas como negativas no sistema imunológico, dependendo do tipo de stresse a que o corpo é submetido. Em situações de atividade física intensa, como no caso de atletas envolvidos em longos períodos de treino, verifica-se um aumento da suscetibilidade a infeções. (Pires da Silva et al., 2009).

EF e stresse estão intimamente ligados, induzindo uma resposta de stresse fisiológico. O stresse psicológico e o stresse produzido pelo exercício físico são responsáveis por um aumento da descarga de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) que exercem influência sobre uma série de processos fisiológicos, constituindo um fator fulcral na modulação da imunidade. A resposta ao stresse reflete-se em modificações bioquímicas, endócrinas, hematológicas, fisiológicas, etc., que pretendem levar o organismo à situação homeostática ideal. (Martinez et al., 1999; Walsh et al., 2011).

São vários os autores que relacionam, após um exercício de corrida, as variações individuais de frequência cardíaca e diastólica com variações de citocinas anti-inflamatórias. Também foram encontradas correlações entre citocinas anti-inflamatórias e catecolaminas de acordo com a regulação da função imunológica. Alguns estudos sugerem que o exercício físico extenuante produz uma recuperação cardiovascular precoce condicionada pelo ambiente hormonal e imunológico relacionado com o stresse. (Menicucci et al., 2013)

O estado inflamatório decorrente do exercício físico é responsável por alterações da função imunológica que são acompanhadas de modificações sistêmicas caracterizadas por hipertermia, astenia, predisposição a infeções, fadiga e alterações tecidulares, que levam a uma redução do desempenho desportivo. 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. (Catanho da Silva et al., 2011).

O sistema imunológico pode alterar-se secundariamente ao stresse e desencadear repercussões metabólicas, sistêmicas e locais, implicadas na redução do desempenho físico. As alterações da função imunológica são acompanhadas por alterações moleculares e tecidulares. (Martinez et al., 1999).

Estudos realizados sobre a influência do exercício físico agudo no 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 stresse sofrido pelo indivíduo. A leucocitose é proporcional à concentração plasmática das catecolaminas e aumenta com a intensidade e duração do exercício físico. Além de variar o número de linfócitos no sangue, podem, também, ocorrer alterações na sua função. (Martinez et al., 1999; Walsh et al., 2011).

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. (Martinez et al., 1999).

Tabela 3. Efeitos do exercício físico intenso e sustentado sobre o sistema imunológico (Martinez et al., 1999)

Efeitos no sistema imunológico do exercício físico intenso
Leucocitose
Granulocitose
Redução de imunoglobulinas
Redução de linfócitos NK
Aumento de citocinas
Redução do complemento
Aumento das proteínas reacionais da fase aguda
Redução da proteína C reativa

Foram, também, detetadas alterações nos níveis séricos das imunoglobulinas, bem como na capacidade funcional das células B, deixando clara a existência de modificações no sistema imunológico após vários meses de atividade desportiva intensa. (Martinez et al., 1999)

3.2.1. Resposta de fase aguda

As alterações temporárias da resposta imunológica causadas por uma sessão de exercício são conhecidas como resposta aguda ao exercício, ou seja, após a ativação da inflamação localizada, o organismo pode apresentar uma variedade de alterações sistêmicas fisiológicas e comportamentais (conhecida também como Sickness Behavior) principalmente dependentes da intensidade e duração do estímulo. Algumas dessas alterações estão apresentadas na tabela 4.

Tabela 4 - Principais alterações orgânicas que podem ocorrer durante a resposta de fase aguda. (Catanho da Silva et al., 2012)

<i>Alterações</i>	Respostas biológicas
<i>Bioquímicas</i>	Aumento do catabolismo proteico Aumento da lipogénese hepática Aumento da lipólise do tecido adiposo Aumento da gliconeogénese Queda de zinco e ferro no plasma Aumento de citocinas no plasma Aumento da síntese hepática das Proteínas de fase aguda (PFA) Aumento da síntese de fatores quimiotáticos
<i>Fisiológicas</i>	Febre Aumento da secreção de Hormona de adrenocorticotrófica (ACTH), cortisol, glucagon, catecolaminas, GH Alteração da hematopoiese Desenvolvimento de quadro anémico Leucocitose
<i>Comportamentais</i>	Sonolência Perda de apetite

A resposta de fase aguda consiste em ações integradas entre leucócitos, citocinas, proteínas de fase aguda, hormonas e outras moléculas sinalizadoras que controlam a resposta tanto a uma sessão de exercício como também direcionam as adaptações decorrentes do treino intensivo. (Catanho da Silva et al., 2011).

Exercício de alta intensidade (acima de 60% do VO₂max) associa-se a uma alteração bifásica dos leucócitos circulantes. No pós-exercício imediato ocorre um aumento de 50 a 100% do número total de leucócitos, principalmente à custa de linfócitos, neutrófilos e, em menor proporção, de monócitos. Após um período de recuperação de cerca de 30 minutos é detetada uma queda acentuada do número de linfócitos, que pode ser de 30 a

50% do nível pré-exercício, e que persiste por três a seis horas, uma queda do número de eosinófilos e persistência da neutrofilia. Essas alterações resultam da secreção de epinefrina e cortisol. (Catanho da Silva et al., 2011; Costa Rosa et al., 2002).

Atividades com intensidade acima de 60% do VO₂ max provocam aumento agudo de secreção dessas hormonas e aumento da expressão dos receptores β 2-adrenérgicos. As concentrações de epinefrina caem rapidamente após o exercício, em contraste com o cortisol cuja secreção tem início mais lento mas permanece elevado na circulação por mais de duas horas após o exercício. (Costa Rosa et al., 2002).

A resposta dos neutrófilos polimorfonucleares a uma única sessão de exercício depende da intensidade do mesmo. Logo após o exercício, a neutrofilia é provocada por alterações hemodinâmicas, associada à ação de catecolaminas. Várias horas após o exercício ocorre um segundo pico de neutrofilia, consequência da mobilização de células da medula óssea em resposta à elevação das concentrações plasmáticas de cortisol. O exercício de máxima intensidade está associado à diminuição funcional da maioria das atividades de neutrófilos. (Costa Rosa et al., 2002).

O exercício físico intenso promove também desgranulação de neutrófilos aumentando a concentração de enzimas como a mieloperoxidase (MPO), que funciona como marcador de inflamação para o músculo esquelético podendo causar ou mesmo agravar lesões musculares pré-existentes. (Terra et al., 2012)

O stresse do exercício físico parece ter um efeito estimulante na maioria das funções de monócitos/macrófagos. O exercício agudo provoca monocitose transitória, resultante da ação de catecolaminas. Foi demonstrado também um aumento da capacidade tumoricida dos macrófagos peritoneais, provavelmente resultante da maior produção de TNF α (fator de necrose tumoral) e de óxido nítrico. O exercício exaustivo está associado à diminuição da expressão do Complexo de histocompatibilidade maior (MHC) de classe II, estrutura fundamental na apresentação do antígeno, bem como à queda da função antiviral de macrófagos alveolares. Essas alterações associam-se ao aumento das concentrações plasmáticas de catecolaminas. (Costa Rosa et al., 2002).

Em resposta ao exercício, são as células NK que apresentam mais alterações. No período pós-esforço o seu número aumenta de 150 a 300% no sangue periférico, provavelmente devido à maior densidade de recetores β adrenérgicos na superfície celular, como já foi referido. Ao fim de 30 minutos, provavelmente por ação do cortisol,

há retorno aos níveis pré-exercício. Um menor aumento do número de células NK está relacionado com atividade física de longa duração (superior a 60 minutos), talvez por já ocorrer influência do cortisol. Relativamente à atividade funcional, após exercício de alta intensidade, ocorre aumento da atividade citotóxica das células NK de 40 a 100%, provavelmente, decorrente da ação de endorfinas. Após o exercício físico agudo os linfócitos T citotóxicos aumentam de 50 a 100%, enquanto os linfócitos T *helper* e os linfócitos B apresentam poucas alterações. (Costa Rosa et al., 2002).

Relativamente à capacidade funcional, depois de exercícios de alta intensidade, é referida uma diminuição da proliferação linfocitária que persiste após uma maratona, devido à ação da epinefrina e do cortisol. Exercícios de alta e média intensidade provocam aumento das imunoglobulinas séricas. Segundo alguns autores, a explicação é devida à contração do volume plasmático. Conforme outros, é decorrente do afluxo de proteínas do meio extra para o intravascular, representados principalmente por linfa rica em imunoglobulinas. Estudos que relacionam IgA secretora e exercício físico mostram comportamento diferente relativamente às outras imunoglobulinas. Ocorre uma diminuição de até 50% dos valores basais em atletas de elite após esforço intenso, o que se relaciona com maior incidência de infecções de vias aéreas superiores. (Costa Rosa et al., 2002).

Em resumo, o exercício de alta intensidade está associado à lesão de células musculares e, conseqüentemente, ao aparecimento da resposta de fase aguda que envolve o sistema complemento, neutrófilos, macrófagos, citocinas e proteínas de fase aguda, que perdura por dias e tem como finalidade eliminar o tecido lesado. (Costa Rosa et al., 2002)

Com diversas funções metabólicas e endócrinas, as citocinas participam na inflamação e resposta do sistema imunitário. As principais fontes de citocinas são os leucócitos circulantes e ao nível do tecido adiposo – adipocinas, os tecidos adiposos subcutâneo e visceral. Assim, um aumento de massa de tecido adiposo está associado a alterações da produção de adipocinas, ao aumento da expressão de TNF α , IL-6, inibidor do fator ativador de plasmogénio 1 (PAI-1), e diminuição da expressão de adiponectina no tecido adiposo. A diminuição de peso associada a exercício físico, com redução de massa do tecido adiposo, faz baixar TNF α , IL-6 e PAI-1. (Carvalho et al., 2006)

Embora não exista consenso, são referidos aumentos plasmáticos de IL-1 e IL-6 e aumento da excreção urinária de IL-1 β , do recetor solúvel de IL-2, IL-6, IFN- γ e de TNF- α , relacionados com a intensidade do exercício. (Costa Rosa et al., 2002)

Uma das respostas mais importantes e estudadas da fase aguda envolve o aumento na síntese hepática, com conseqüente aumento, na corrente sanguínea, das chamadas proteínas da fase aguda, destacando-se a proteína C-reativa (PCR), a alfa 1-glicoproteína ácida, proteína amiloide A, haptoglobina, fibrinogénio, transferrina e ceruloplasmina, entre outras. Cada uma dessas proteínas exerce funções específicas em contexto inflamatório. (Catanho da Silva et al., 2012).

Em contrapartida, existem algumas proteínas denominadas proteínas de fase aguda negativas, de que se destaca a albumina, cuja concentração diminui na fase aguda a fim de disponibilizar substratos para as proteínas de fase aguda positivas. (Catanho da Silva et al., 2012).

Há estudos, em seres humanos, que classificam as proteínas de fase aguda positivas segundo o seu potencial de aumento na corrente sanguínea durante a fase aguda (tabela 5), ou ainda, segundo as proteínas sinalizadoras da sua síntese hepática dentro dessa fase (tabela 6). (Catanho da Silva et al., 2012).

Tabela 5 - Classificação das proteínas de fase aguda baseada na magnitude de aumento dentro da resposta de fase aguda. (Catanho da Silva et al., 2012)

<i>Classificação</i>	<i>Exemplos</i>
<i>PFA que aumentam 50% a sua concentração</i>	Ceruloplasmina
<i>PFA que aumentam a sua concentração de 2 a 3%</i>	Fibrinogénio α 1 – glicoproteína ácida Haptoglobina
<i>PFA que aumentam a sua concentração centenas de vezes</i>	Proteína C-reativa Amilóide sérica A

Tabela 6 – Classificação das proteínas de fase aguda baseada nas proteínas que induzem a sua síntese. (Catanho da Silva et al., 2012)

<i>Classificação</i>	<i>Exemplos</i>
<p><i>Tipo I</i> (<i>IL1 β, TNF α</i>)</p>	<p>Amilóide sérica A Proteína C-reativa Haptoglobina α1 – Glicoproteína ácida</p>
<p><i>Tipo II</i> (<i>IL6</i>)</p>	<p>Fibrinogénio α1 – Antiquimiotripsina α1 – Antitripsina α2 - Macroglobulina</p>

As proteínas de fase aguda positivas ajudam, de formas diversas, a conter a amplificação potencialmente letal da inflamação. Ativam o sistema complemento, a ação de proteases, a remoção de microrganismos e de metabolitos celulares, a remodelação celular e o controlo da expressão génica, o controlo antitrombótico, a homeostasia, além da ativação da inflamação local. Algumas proteínas sequestram iões reativos (Fe^{2+} , Cu^+) modulando, assim, a resposta inflamatória. Como exemplo, o aumento da concentração de transferrina permite conter danos secundários originados pela lesão tecidular, por diminuição da concentração plasmática do ião ferro que pode participar na produção de oxidantes celulares potentes. Quanto às proteínas de fase aguda negativa, como por exemplo a albumina, a sua diminuição no plasma parece ocorrer devido a uma inibição hepática da síntese do respetivo mRNA, mediada por outras proteínas relacionadas com a inflamação, como a IL-6, ou ainda devido à necessidade do fígado aumentar a síntese das proteínas de fase aguda positivas, necessitando de uma maior disponibilidade de aminoácidos obtidos pela maior degradação da própria albumina. (Catanho da Silva et al., 2012).

Durante a ativação do processo inflamatório, a maior permeabilidade vascular poderá desencadear um maior afluxo de albumina do plasma para os interstícios celulares provocando, assim, diminuição da sua concentração plasmática e contribuindo para o quadro de edema tecidular característico da resposta inflamatória. Ainda durante a fase aguda os minerais zinco e ferro apresentam as suas concentrações diminuídas. (Catanho da Silva et al., 2012)

3.2.2. Adaptação crónica ao exercício

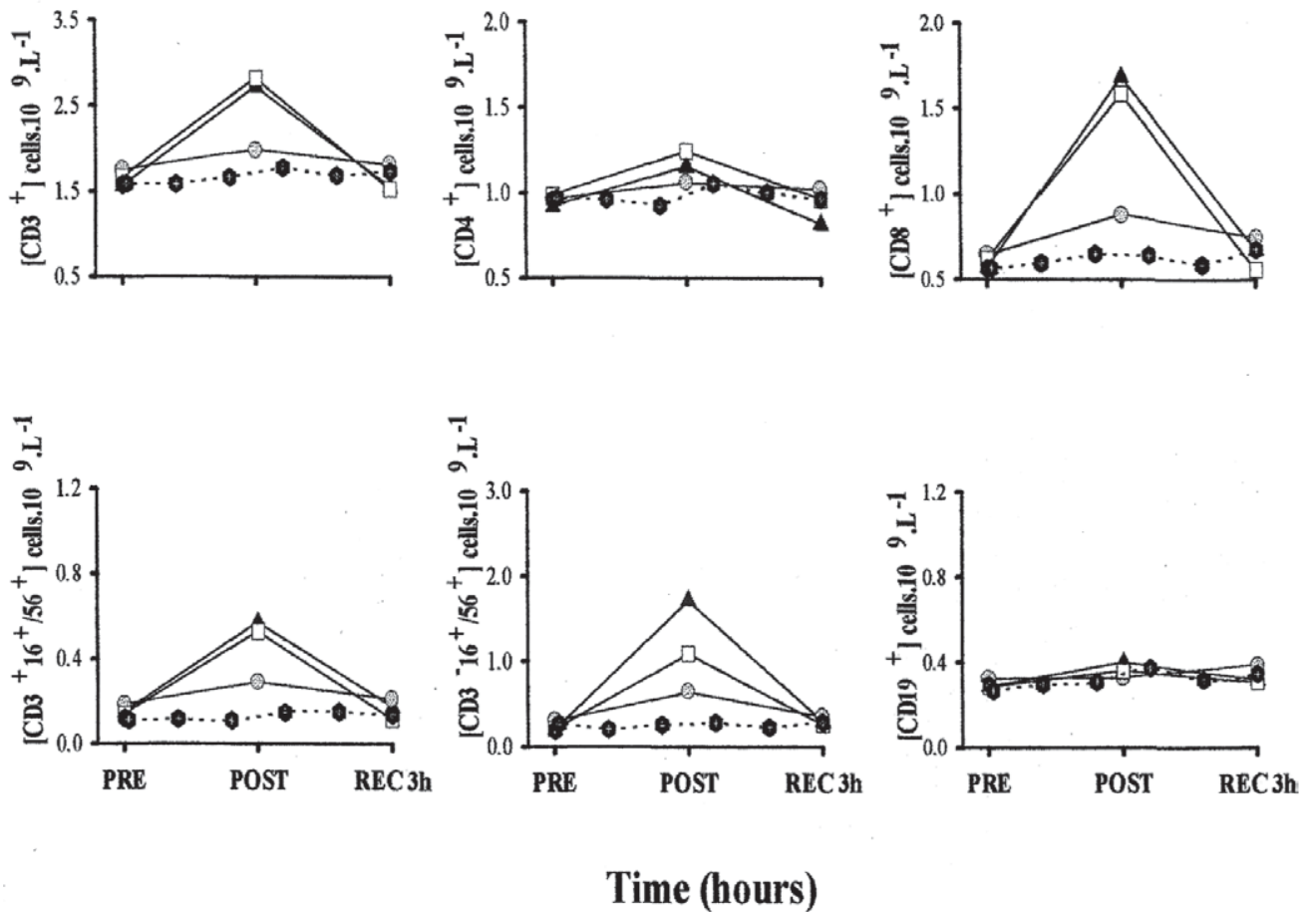
A prática regular de exercício físico provoca modificações no sistema imunológico, afetando várias linhagens celulares. A intensidade do treino influencia a resposta dos neutrófilos, ocorrendo como resposta ao exercício moderado um aumento dessas células, que se mantém mesmo durante o repouso, e uma queda quando o exercício é de alta intensidade. A atividade dos macrófagos aumenta, tal como no exercício agudo, verificando-se um aumento da atividade metabólica, atividade enzimática lisossomal e atividade fagocítica de macrófagos peritoneais. As células *NK* sofrem uma alteração funcional bastante evidente com um aumento da atividade citotóxica (NKCA), tanto em atletas idosos como em jovens, o que se relaciona com a diminuição da taxa de gordura corporal e também com o aumento da secreção de endorfinas. (Costa Rosa et al., 2002)

3.3. Efeitos do tipo de exercício físico na contagem dos leucócitos

As inter-relações entre o exercício físico e a função imunológica tem sido amplamente estudada. EF de alta intensidade provoca danos nos tecidos, produção de hormonas de stresse e alterações na quantidade e nas funções de células imunitárias. (Natale et al., 2003).

Durante e após o EF, foram comparados os efeitos de três tipos de exercício sobre o número de leucócitos no sangue e fluidos corporais. (Natale et al., 2003).

Na figura 2 estão apresentadas as respostas de algumas células a três tipos de exercício: esforço aeróbico, exercício de resistência e exercício prolongado. (Natale et al., 2003).



PRE – antes do exercício

POST – depois do exercício

REC – tempo de recuperação

Peak aerobic effort (PA) ▲

Resistance exercise (RE) ●

Prolonged (Long) □

Control (Sit) ◆

Figura 2. A resposta de células $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD19^+$, $CD3^+ 16^+ 56^+$ células *natural killer* a três tipos de exercício em comparação com o repouso no mesmo período do dia. (Natale et al., 2003).

O estudo do número de células *NK* e da secreção de citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF α produzidas durante os três tipos de exercício indicaram que a maior resposta era para a atividade aeróbica prolongada. Por outro lado, a dor muscular tardia e a liberação de creatina quinase, três dias após o exercício, foram maiores com exercícios de resistência. A contagem de células circulantes indicou alterações, ocorrendo uma maior resposta durante e após o exercício aeróbico prolongado. (Natale et al., 2003).

3.4. Exercício físico e infecções

A defesa contra microrganismos que penetram no organismo pelo trato gastrintestinal e respiratório é realizada por anticorpos, principalmente pela IgA, produzidos em tecidos linfoides de mucosas e segregados através do epitélio mucoso para o lúmen dos órgãos. Para além do tamanho da superfície intestinal, outro fator que explica a expressão de maiores quantidades de IgA em relação a outras imunoglobulinas é a presença numerosa de células T auxiliares ou linfócito *T helper* nestes órgãos. (Pires da Silva et al., 2009).

3.4.1. Incidência de infecções do trato respiratório superior (ITRS)

Estudos epidemiológicos mostram que, enquanto a atividade física moderada pode melhorar a função imunológica, exercício de alta intensidade pode prejudicar a função imune predispondo a infecções do trato respiratório superior (ITRS). (Figura 3)

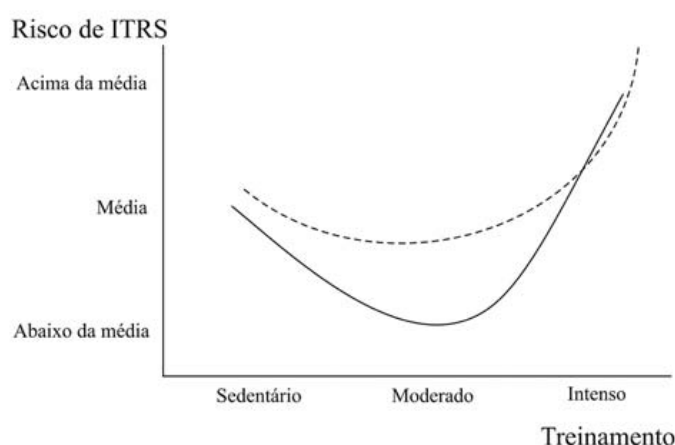


Figura 3 - Modelo *J shaped* da relação entre infecções do trato respiratório superior (ITRS) e volume de exercício. (Pires da Silva et al., 2009).

Muitos estudos relatam que alguns aspetos da função imunitária, como a proliferação de linfócitos ou de imunoglobulina secretora A (IgA) são, temporariamente, prejudicados após ataques agudos de exercício intenso contínuo. (Pires da Silva et al., 2009).

A influência da atividade física no contexto do sistema imunológico tem merecido atenção especial quando se relaciona o exercício com a incidência de infecções do trato respiratório superior (ITRS) que se associa por sua vez à região da mucosa salivar cuja responsabilidade principal de defesa é da imunoglobulina A (IgA-s). De facto, alguns

estudos têm demonstrado que a baixa concentração de IgA-s reduz a resistência a infecções. (Pires da Silva et al., 2009).

Em situações de exercício físico extenuante como no caso de atletas envolvidos em longos períodos de treino intenso, o aumento da suscetibilidade a infecções é amplamente observado. A redução de IgA-s pode ser verificada tanto no período de treino exaustivo como logo após a sessão. Ao contrário, exercícios físicos de intensidade moderada estariam relacionados com a melhoria do sistema imunológico, com redução da incidência de ITRS e aumento das concentrações de IgA-s durante o período de repouso. Contudo alguns estudos não observam tais alterações. (Pires da Silva et al., 2009).

Verifica-se, ainda, uma escassez de trabalhos científicos que visam investigar a resposta da IgA-s durante o exercício intermitente, desportos coletivos ou em competição. (Pires da Silva et al., 2009).

Durante o exercício de alta intensidade os movimentos respiratórios mais frequentes e, por vezes, mais profundos, possibilitam maior captação e utilização de oxigênio para produção de energia. O maior contato com os poluentes do ar também é condição facilitadora para a infecção. (Pires da Silva et al., 2009).

Elevada incidência de infecções tem sido relacionada com indivíduos com deficiência seletiva em IgA-s ou taxa reduzida do fluxo salivar o que indica uma relação estreita entre concentração de IgA e o risco de infecções. Embora ainda não totalmente comprovado, apesar dos fortes indícios, foram encontradas evidências de que a redução nos níveis de IgA-s está associada ao aumento frequente de episódios envolvendo ITRS. Por sua vez, alguns autores sugerem que, pelo menos parte desse aumento da suscetibilidade à ITRS possa ser explicada pelo decréscimo das concentrações de IgA-s resultante tanto da redução na expressão da referida imunoglobulina como da diminuição do fluxo de saliva. (Pires da Silva et al., 2009).

Em síntese, os fatores envolvidos na redução da IgA-s em atletas praticantes de exercício de alta intensidade não estão completamente esclarecidos, no entanto, os padrões de ordem neuroendócrina parecem, também, ter um papel fundamental em todo o processo. (Pires da Silva et al., 2009).

As células do sistema imunológico apresentam recetores para β -endorfinas, catecolaminas, cortisol, hormona de crescimento e outros mediadores envolvidos na

reação ao stress. Em resultado do exercício intenso e de longa duração, elevados níveis de cortisol estão relacionados com a morte de células T e B imaturas, o que faz com que menos leucócitos maduros provenientes da medula óssea entrem na circulação. (Pires da Silva et al., 2009)

O controlo prático e não invasivo da concentração salivar de IgA tem vindo a ser apontado como um indicador importante do estado imunológico da mucosa dos atletas, o que ajuda treinadores e comissão técnica na elaboração de um calendário de treino melhorado em relação à resposta imunitária. (Pires da Silva et al., 2009).

A administração de nucleótidos dietéticos pode ser útil na manutenção da função imunitária em situações de tensão e, portanto, pode ser uma estratégia adequada para compensar o declínio da referida função associada a exercícios físicos intensos. Embora os mecanismos moleculares pelos quais os nucleótidos dietéticos permitem modular o sistema imunológico sejam praticamente desconhecidos, tem sido demonstrado que os nucleótidos influenciam a maturação, ativação e proliferação de linfócitos. (Riera et al., 2013)

3.5. Controlo da resposta inflamatória

A coordenação, amplificação e regulação da magnitude e duração dos acontecimentos inflamatórios e, conseqüentemente dos seus efeitos, são decorrentes de um grupo de glicoproteínas, as citocinas. (Catanho da Silva et al., 2011).

A lesão no tecido muscular induzida por exercício pode sinalizar, através de citocinas, outros tecidos e células dos sistemas imunológico e endócrino, especialmente o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e hipófise-gónadas-hipotálamo para promover uma ação combinada necessária à sua reparação. (Catanho da Silva et al., 2011).

O equilíbrio entre as ações de diferentes citocinas, pró e anti- inflamatórias contribui para a reparação completa dos tecidos lesados. As principais citocinas pró-inflamatórias, consideradas "citocinas alarme", são a interleucina (IL- 1 β) e fator de necrose tumoral. São produzidas por monócitos, macrófagos, neutrófilos, células endoteliais e células de tecido muscular esquelético e melhoram a migração de monócitos e neutrófilos no local de inflamação. É também induzida a síntese de moléculas de adesão celular, seletinas e integrinas, observando-se um fenómeno caracterizado por quimiotaxia seguido de diapedese. (Catanho da Silva et al., 2011).

As citocinas IL - 1 β e TNF α têm receptores no hipotálamo de cuja interação resulta um aumento de prostaglandinas que causam febre, podendo também provocar alterações de comportamento como por exemplo sede, e elevadas concentrações plasmáticas de hormonas de stresse, cortisol e catecolaminas. A ligação de IL - 1 β e TNF α a recetores no fígado, mostra a síntese de algumas proteínas da fase aguda. Também sinalizam o aumento da produção de interleucina 6 (IL-6) por monócitos, macrófagos, células endoteliais, fibroblastos e células musculares esqueléticas. Quando produzida em excesso, influencia a proteólise do tecido muscular esquelético e o metabolismo. A regulação da atividade do processo inflamatório de IL - 6 tem sido considerada na literatura, como agente principal que regula a resposta de fase aguda em exercício. É produzida em concentrações mais elevadas no tecido muscular esquelético, em leucócitos e células endoteliais por estimulação de citocinas pró-inflamatórias, estando a sua secreção relacionada com a intensidade, a duração e a quantidade de massa muscular envolvida no exercício físico. (Catanho da Silva et al., 2011).

As funções anti-inflamatórias da IL - 6 são diversas, e incluem efeitos inibidores na produção e secreção de TNF α e na síntese de citocinas anti-inflamatórias. (Catanho da Silva et al., 2011).

O acompanhamento de atletas em sessões de treino/competição permitiu estudar o seu nível de adaptação às cargas de treino impostas. Nesse sentido, o controlo da resposta inflamatória resultante da ação equilibrada entre efetores pró e anti-inflamatórios em diferentes tecidos, especialmente no tecido muscular esquelético, parece determinar o sucesso adaptativo, quer em estado agudo ou crónico. A observação de atletas em plena atividade de treino e competição revela modificações importantes na distribuição linfocitária e no seu estado de ativação, o que pode resultar em danos tecidulares e na redução do desempenho decorrente da infiltração nesses tecidos de células do sistema imunitário com capacidade inflamatória, ou pelos efeitos das citocinas e quimiocinas sobre células residentes nos tecidos. (Catanho da Silva et al., 2011).

As variações imunológicas observadas nos atletas podem estar relacionadas com a patogenia das lesões musculares no estado sistémico de inflamação, podendo as alterações tecidulares podem perpetuar e ampliar a disfunção do sistema imunológico que, inicialmente, foi desencadeada por variações hormonais, metabólicas e neuropsicológicas. (Catanho da Silva et al., 2011).

3.6. Regulação neuroendócrina do sistema imunitário

A relação existente entre os sistemas neuroendócrino e imunitário são decorrentes da existência de células imunocompetentes que contêm uma importante concentração de peptídeos, hormonas e recetores, relacionados com o tecido nervoso e/ou endócrino (tabela 7).

Tabela 7 - Algumas hormonas e neuropeptídeos encontrados em células imunocompetentes (Martinez et al., 1999).

<i>Hormonas</i>	<i>Origem</i>
<i>Hormona corticotrófica (ACTH)</i>	Linfócitos B
<i>Hormona de crescimento (GH)</i>	Linfócitos T
<i>Hormona estimulante da tiróide (TSH)</i>	Células T
<i>Prolactina</i>	Células mononucleares
<i>Gonadotrofina coriónica (HCG)</i>	Células T
<i>Encefalinas</i>	Linfócitos B
<i>Peptídeo intestinal vasoativo (VIP)</i>	Leucócitos mononucleares
<i>Somatostatina</i>	Leucócitos mononucleares e polimorfonucleares
<i>Hormona antidiurética</i>	Timo
<i>Oxitocina</i>	Timo

Como resposta imediata ao esforço físico, consequência do aumento da atividade simpática, ocorre um aumento de catecolaminas circulantes. A descarga de catecolaminas comporta-se como elemento imunossupressor e, uma vez estimulado todo o eixo simpaticoadrenal, verifica-se produção e libertação de corticosteróides que também se comportam como imunossupressores, e produzem uma redução da proliferação de linfócitos, uma redução da produção de interleucina-2 (IL-2) e uma diminuição dos recetores para IL-2. (Martinez et al., 1999).

A libertação de corticosteroides e os seus níveis circulantes dependem da duração e da intensidade do exercício físico. (Martinez et al., 1999).

As células imunocompetentes são também, diretamente afetadas pela produção de GH e de prolactina. Os linfócitos apresentam recetores para GH, verificando-se que a falta dessa hormona provoca um estado de imunodeficiência (por atrofia no timo). A ligação da prolactina a recetores específicos de vários tipos de linfócitos, sendo a sua proliferação estimulada por citocinas e a sua secreção por linfócitos, constitui um fator de crescimento para as células linfóides. Por outro lado, as citocinas possuem um importante efeito neuroimunomodulador, como se observa na resposta inflamatória. (Martinez et al., 1999).

Na regulação do sistema imunológico interferem também as prostaglandinas, principalmente a E2 (PGE2), produzidas e libertadas pelos monócitos e neutrófilos. (Martinez et al., 1999)

3.7. Importância das alterações do sistema imunológico

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

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 indesejáveis 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. 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).

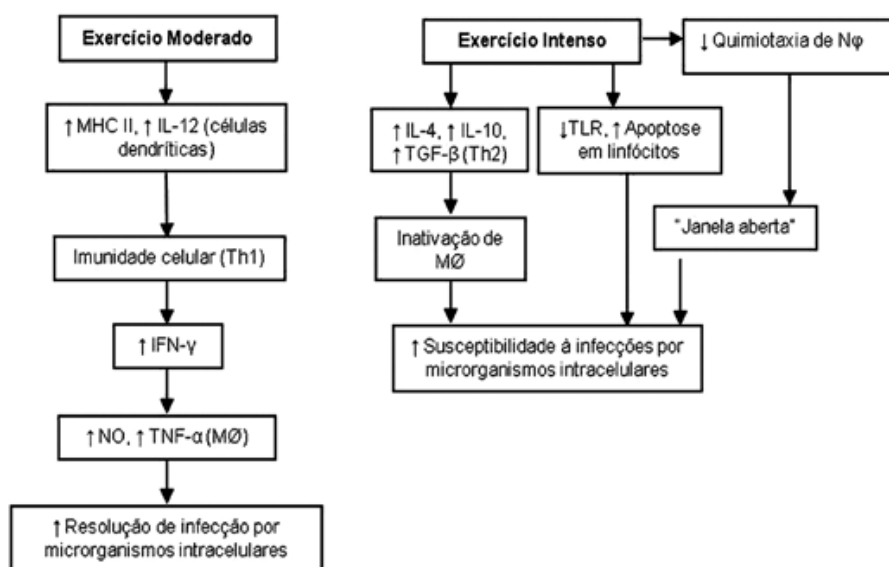


Figura 4. Alguns dos efeitos do exercício físico de intensidade moderada e intensa na resposta imunológica. O exercício moderado promove alterações em parâmetros do sistema imunológico, o que resulta numa melhor resolução de infecções por microrganismos intracelulares, enquanto no exercício intenso essas alterações resultam num aumento da suscetibilidade a infecções por estes microrganismos. (Terra et al., 2012).

IV - CONCLUSÃO

Modificações importantes no sistema imunológico têm sido verificadas em atletas. O treino diário de alto nível praticado ao longo da temporada provoca alterações quer na imunidade inata quer na imunidade adquirida.

O conhecimento das variações imunológicas induzidas pelo EF permite a implementação de medidas que visam evitar complicações associadas à prática de desporto de alto nível e que favorece o desempenho dos atletas.

A prática regular de exercício físico moderado, acarreta benefícios ao nível do sistema cardiovascular, da função respiratória e do tónus muscular, diminui os níveis de stresse, favorecendo a estabilidade emocional, promove o controlo metabólico, otimização da massa corporal e melhoria da função imunológica. Uma menor incidência de infeções 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 infeções 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 infeções.

Embora a saúde física tenha melhorado, os dados epidemiológicos e experimentais indicam que é importante que as pessoas participem em programas de exercício físico regular como parte de um estilo de vida saudável.

V-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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.

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.

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.

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.

Goldsby, A.R. et al (2000) *Kubby Immunology*.4ª edição, New York, W.H. Freeman and Company, pp.25-76

Iriart, J. A. B., Andrade, T. M., (2002) Body-building, steroid use, and risk perception among young body-builders. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*, 18(3) pp.1379-1387.

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.

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.

Mesquita Júnior, D., et al., (2010) Sistema Imunitário- Parte 1 Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev. Bras Reumatol*, 50(4), pp.434-461.

Natale, V., et al. (2003) Effects of three different types of exercise on blood leukocyte count during and following exercise. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med*, 121(1), pp. 9-14.

Pires da Silva, R., et al., (2009) Salivary Immunoglobulin A(s-IgA) and Exercise: Relevance of its Control in Athletes and Methodological Implications. *Rev Bras Med Esporte*, 15(6), pp.459-466.

Rang, H.P., et al (2007). *Rang & Dale - Farmacologia*. 6ª edição, Rio de Janeiro, Elsevier, pp.202-223.

Raposo, J. V., (2011). Physical exercise as a therapeutic tool: what role for scientific journals?. *Motricidade*,7(2), pp.1-5.

Riera,J., et al., (2013) Dietary nucleotide improves markers of immune response to strenuous exercise under a cold environment. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, pp.2-8.

Sena, K.C., Pedrosa, L.F., (2005) Zinc supplementation and its effects on growth, immune system, and diabetes. *Rev. Nutr.,Campinas*, 18(2), pp. 251-259.

Suzuki, K., et al., (2012) The effects of sports drink osmolality on fluid intake and immunoendocrine responses to cycling in hot conditions. *J Nutr Sci vitaminol* 59 pp.206-212.

Terra.R., et al.,(2012) Effect of exercise on immune system: response, adaptation and cell signaling. *Rev Bras Med Esporte* 18 (3), pp. 209-214.

Vazquez, M.R., et al., (2011) Impact of an ovo-lacto-vegetarian diet and strenuous exercise on the antioxidant enzymes superoxide dismutase and catalase. *Rev. Nutr., Campinas*, 24(3) pp.439-448.

Venâncio, D. P., et al., (2010). Descriptive Assessment on the Use of Anabolic Steroids and Their Effect on the Biochemical and Neuroendocrine Variables in Practitioners of Resisted Exercise. *Rev Bras Med Esporte* 16 (3), pp. 191-195.

Walsh, N. P. et al., (2011). Immune function and exercise *Position Statement Part one: School of Sports, Health and Exercise Sciences, Bangor University, UK 17*, pp.6-58

Walsh, N. P. et al., (2011). Maintaining immune health *Position Statement Part two: School of Sports, Health and Exercise Sciences, Bangor University, UK 17*, pp.64-90

Zago, A. S., Zanesco, A. (2006) Nitric Oxide, Cardiovascular Disease and Physical Exercise. *Arq Bras Cardiol* 87(6), pp.264-270.