

# Exercício físico – Resposta imunoinflamatória

## *Exercise and immunoinflammatory responses*

Rev Port Imunoalergologia 2007; 15 (2): 123-133

Ana Todo-Bom<sup>1</sup>, Anabela Mota Pinto<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Assistente Hospitalar Graduada, Serviço de Imunoalergologia – Hospital da Universidade de Coimbra.

<sup>2</sup> Professora Associada de Fisiopatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Directora do Instituto de Patologia Geral – Faculdade de Medicina – Universidade de Coimbra.

### RESUMO

O estudo da relação entre o exercício e a resposta inflamatória e imunológica tem motivado um elevado interesse, desde há vários anos. Existe uma estreita comunicação entre o sistema neuroendócrino e as células imunocompetentes através de mensageiros que vão ter uma intervenção importante nessa resposta. O exercício físico determina em geral uma imunossupressão transitória, precedida de um aumento da componente celular e humoral de intensidade e duração variáveis, dependendo da natureza do exercício e da susceptibilidade específica aos mediadores libertados. Os leucócitos totais, particularmente os neutrófilos e células *natural killer* mantêm-se elevados no período que se segue ao exercício intenso, enquanto os linfócitos tendem rapidamente a atingir contagens semelhantes ou inferiores aos valores pré-exercício. O exercício intenso pode favorecer um desvio do fenótipo linfocitário Th1 para o fenótipo Th2. As imunoglobulinas, particularmente a IgG, tendem a aumentar transitoriamente. As proteínas de fase aguda e as citocinas, principalmente a IL6 e TNF $\alpha$ , terão intervenções particularmente destacadas neste processo. A prática regular de desporto moderado induz um retorno à estabilidade basal da maioria dos parâmetros, bem como a uma protecção acrescida relativamente a agressores microbianos ambientais. Esta observação está limitada pela dificuldade em distinguir uma actividade moderada continuada de um esforço físico intenso cíclico, sendo contudo certo que os benefícios na saúde atribuídos ao exercício físico moderado estão em larga medida relacionados com as modificações que provocam no sistema inflamatório e imunológico.

**Palavras-chave:** Exercício, imunologia.

## ABSTRACT

The relationship between immunological and inflammatory changes and exercise has been studied for several years. The mechanism by which the neuroendocrine system messengers communicate with immunocompetent cells is still object of interest in the scientific community. Exercise induces a transient immunodeficiency that is preceded by an increase in immunological parameters that can last from a few to several hours, depending on the kind of exercise and individual susceptibility to the released mediators. Total leukocytes, neutrophils and natural killer cells are still increased in the period after exercise while lymphocytes show a faster return to normal values following exercise. Strenuous and continuous physical exercise favours a shift towards a Th2 profile. A temporarily impaired IgG production has also been reported. Changes in inflammatory proteins and cytokines, such as IL6 and TNF $\alpha$ , are also typical of exercise. The regular practice of moderate exercise returns the altered parameters to normal range values and is also associated to a higher resistance to environmental microbes. It is difficult to distinguish properly moderate exercises from intense exercises, but it is becoming evident that many of the health benefits of regular physical activity may be directly related to changes in inflammatory and immunological parameters.

**Key-words:** Exercise, immunology.

## INTRODUÇÃO

O estudo da relação entre o **exercício** e a **resposta inflamatória e imunológica** tem motivado um elevado interesse na comunidade científica, sendo reconhecida a interação entre os sistemas imunoinflamatório e neuroendócrino neste processo, permanecendo contudo muitos aspectos por esclarecer neste campo. O exercício físico praticado varia muito no que respeita ao tipo, quantidade e intensidade da prática. Por outro lado, as variantes individuais, como a capacidade física, estado de saúde, sexo e idade dos praticantes, também alargam muito as condicionantes a ter em conta.

O envelhecimento, por exemplo, é por si só um factor de modificação do organismo, e se o sistema imunoinflamatório se altera com o avançar da idade, também o grupo etário sobre o qual incide a análise dos efeitos do exercício físico terá que ser considerado por motivar comportamentos diversos dos componentes imunológicos e inflamatórios.

## RELAÇÃO COM O SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO

Durante a actividade física ocorre activação do **Sistema Nervoso Simpático (SNS)**, ou seja, do sistema simpaticoadrenomedular, com consequente produção e libertação de neurotransmissores, como as catecolaminas, neuropeptídeos e hormonas relacionadas com o stress, e a activação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), que é um eixo fulcral na mobilização de reservas de energia e na resposta imunoinflamatória. Uma regulação imprópria do eixo HPA medeia muitos dos efeitos adversos do exercício físico.

A comunicação entre o sistema nervoso, o sistema imunoinflamatório e o endócrino ocorre através de mensageiros moleculares secretados pelas células nervosas, órgãos endócrinos e células imunoinflamatórias. A evidência das interações entre estes sistemas deriva da observação das alterações *in vivo* e *in vitro* ocorridas a nível de neurotransmissores, como a noradrenalina, a serotonina,

a dopamina e a acetilcolina; de neuropeptídeos, como a substância P, o factor libertador de corticotropina e o neuropeptídeo Y; de neuro-hormonas, como a hormona do crescimento e a hormona adrenocorticotrópica e, finalmente, de hormonas suprarrenais, como os corticosteróides e a adrenalina, e da respectiva repercussão destes mediadores solúveis na função imunitária, uma vez que existem receptores para todas estas moléculas a nível de células inflamatórias, nomeadamente de linfócitos e de macrófagos. Em suma, o sistema neuroendócrino e o sistema imunoinflamatório partilham uma sinalização comum através de mediadores e receptores<sup>1,2</sup>.

## TIPOS DE EXERCÍCIO FÍSICO

Diferentes **tipos de exercício físico** podem provocar alterações distintas no sistema imunoinflamatório. Considera-se exercício agudo uma carga súbita de exercício físico, que é moderado se compreendido entre 50 a 65% do  $VO_2$ max e intenso se acima de 65% do  $VO_2$ max. Entende-se por  $VO_2$ max a quantidade máxima de oxigénio em mililitros que um indivíduo pode consumir num minuto por kg de peso corporal ao nível do mar e caracteriza a capacidade física ou *endurance* de cada indivíduo. Actividades com intensidade acima de 60% do  $VO_2$ max provocam um aumento agudo de secreção de hormonas e aumento da densidade dos receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos<sup>3-5</sup>.

É possível dividir a **resposta do organismo ao exercício físico** em função da intensidade e duração do exercício, em **resposta aguda**, considerada transitória, e em **resposta de adaptação crónica** para praticantes mais regulares, embora nem sempre estejam bem definidos os limites para estas duas situações. Ambas podem alterar componentes celulares e moleculares da resposta inflamatória e imunitária intervindo nomeadamente em neutrófilos, macrófagos, células *natural killer* (NK), linfócitos T e B, proteínas de fase aguda, sistema do complemento, proteases, imunoglobulinas e citocinas.

De uma forma sintética, pode afirmar-se que ocorre uma **imunossupressão transitória** em resposta ao exercício físico, precedida de um **aumento da componente celular e humoral** que podem atingir uma intensidade de duração variável, dependendo, nomeadamente, da natureza do exercício e da susceptibilidade específica de cada grupo de moléculas aos mediadores neuro-hormonais que foram entretanto libertados. A prática regular de desporto moderado induz um **retorno à estabilidade basal da maioria** dos parâmetros, sendo possível que indivíduos que pratiquem actividade física regular, independentemente da idade, se apresentem com indicadores de melhor protecção relativamente a agressores ambientais. Esta observação nem sempre é evidente, sendo considerada uma limitação a correcta distinção entre uma actividade basal moderada continuada e uma actividade recorrente mantida, que tem inerente a agressão que representa o esforço físico cíclico<sup>6-7</sup>.

## ALTERAÇÕES NA IMUNIDADE CELULAR

Uma **análise mais discriminativa** das modificações decorrentes do exercício permite uma interpretação mais correcta da sua diversidade e dos factores subjacentes a essa diversidade. A **leucocitose** é o parâmetro mais observado durante o exercício físico e é habitualmente superior a 50 % do número total de leucócitos basais. Este aumento é predominantemente devido ao aumento dos **neutrófilos** e, em menor proporção, dos linfócitos, embora os monócitos também aumentem de forma mais moderada. Terminado o exercício, estes valores mantêm-se elevados por períodos prolongados, até aproximadamente vinte e quatro horas, dependendo da intensidade e duração do exercício físico. O número de **linfócitos** retorna aos níveis basais precocemente após a cessação do exercício físico, mantendo-se os níveis de neutrófilos ainda elevados. Todavia, enquanto depois do exercício físico o número de neutrófilos retorna gradualmente aos seus valores basais, o número de linfócitos pode cair para abai-

xo destes valores e só depois normalizar, sugerindo estes dados que a redistribuição dos linfócitos e dos neutrófilos durante e depois do exercício físico pode ser influenciada por factores diferentes<sup>8-11</sup>.

Após um período de recuperação de cerca de 30 minutos, é detectada uma redução acentuada da proporção, ou valor percentual relativo de linfócitos T totais (CD3) (até 30 a 50% do nível pré-exercício), e que persiste por três a seis horas, bem como uma redução no número de eosinófilos e persistência da neutrofilia<sup>12-13</sup>. A neutrofilia observada logo após o exercício, que pode manter-se entre a primeira e a quinta horas, é sobretudo devida à acção de catecolaminas. O aumento dos níveis de citocinas, particularmente da interleucina 6 (IL-6), como será abordado à frente, terá também influência neste aumento referido. Esta observação é válida simultaneamente em crianças e em adultos. O aumento do cortisol facilita o restabelecimento de valores basais<sup>14-15</sup>.

O exercício físico moderado parece aumentar a quimiotaxia, desgranulação e actividade oxidativa dos neutrófilos após uma hora de exercício físico a 60% VO<sub>2</sub>max. Noutros estudos, com avaliação mais precoce (menor que uma hora) ou mais tardia (24 horas) ou em exercícios de intensidade diferente, foi observado um comportamento de funcionalidade diferente nestas células. Estes aspectos funcionais relacionam-se em larga medida com o tipo de exercício em análise. Assim, por exemplo, a prática de ginástica está associada a uma redução da quimiotaxia, enquanto a corrida em tapete se associa, em raparigas adolescentes, a uma redução da libertação de anião superóxido<sup>16-18</sup>.

O aumento da concentração de linfócitos durante o exercício físico agudo, moderado ou intenso, decorre do recrutamento de todas as suas populações, nomeadamente de **células natural killer, linfócitos T e linfócitos B** para o compartimento vascular, constituindo uma resposta bastante bem definida. Assim, durante o exercício, observa-se 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, perma-

necendo assim durante 3 a 6 horas. Esta linfopenia expressa-se, contudo, sobretudo na população adulta<sup>14</sup>.

Estas alterações não são, no entanto, uniformes para todos os subtipos linfocitários. Com efeito, o **linfócito T supressor/citotóxico (CD8)** é o que apresenta um aumento mais acentuado, podendo atingir os 100% após o exercício agudo, sendo também esta tendência mais marcada na população adulta. O linfócito **T auxiliador/indutor (CD4)** e o **linfócito B** mostram aumentos mais modestos, pelo que o exercício se associa a uma redução da relação CD4+/CD8+. As células recrutadas durante o exercício apresentam **fenótipos naive** e de **memória** em proporções semelhantes, embora nos grupos mais jovens, particularmente em adolescentes, possa ocorrer uma participação preferencial de linfócitos com fenótipos *naive*. São apenas encontrados pequenos desvios no número de linfócitos B. No que se refere à capacidade funcional, é relatada diminuição da proliferação linfocitária após exercícios de alta intensidade, persistindo esta resposta por várias horas após a realização de exercício.

Nos idosos sujeitos a exercício físico, por exemplo, o número de linfócitos T totais (CD3) e das subpopulações T “helper” (CD4) e T supressoras/citotóxicas (CD8) aumenta significativamente, enquanto o número de linfócitos B (CD19) e das células NK (CD56) não sofre alterações significativas<sup>19-22</sup>.

A inibição da **proliferação linfocitária** é decorrente, principalmente, da acção da adrenalina e do cortisol. A administração de adrenalina *in vivo* motiva uma redução de resposta de linfócitos a mitógenos. *In vitro*, a estimulação de receptores β<sub>2</sub>-adrenérgicos por adrenalina pode inibir a proliferação linfocitária por diminuir a secreção de interleucina-2 (IL-2) e a expressão de receptores para IL-2, fundamentais à expansão e crescimento das populações linfocitárias. O cortisol também parece inibir a proliferação por acção directa na célula e por inibição da produção de IL-2.

Um mecanismo adicional de inibição dos linfócitos pelo exercício pode decorrer da sua acção sobre os monócitos, diminuindo a expressão do **complexo major de histocompatibilidade (CMH)** de classe II; portanto, a capa-

cidade de actuação como célula apresentadora. O exercício físico extremo e continuado pode favorecer um ambiente citocínico tipo Th2 com predomínio do padrão de secreção de citocinas, como a IL-4, IL-5 e a IL-13. O perfil de citocinas característico do ambiente Th2 privilegia, de um modo geral, a activação dos linfócitos B (efeito “helper”) e consequente produção de anticorpos<sup>23-27</sup>.

As **células natural killer (NK)** são as que demonstram maiores alterações em resposta ao exercício, principalmente na população adulta. No período imediato após esforço essas células apresentam um aumento que pode chegar aos 300% no sangue periférico, sendo provável que esta resposta se deva à maior densidade de receptores  $\beta$  adrenérgicos na sua superfície (que aumentam com a idade), o que facilitará a resposta a catecolaminas, às quais são muito sensíveis. Esse aumento é transitório e após cerca de 30 minutos há regresso aos níveis existentes previamente ao início do exercício, provavelmente porque estas células se vão movimentando e redistribuindo pelos tecidos em função da necessidade. Foi também reconhecido que a actividade citotóxica das células NK aumenta durante o esforço. Contudo, 1 ou 2 horas após esforço físico intenso de longa duração (>75 % do  $VO_2$  max durante uma hora), a concentração de células NK e a actividade citotóxica podem diminuir abaixo do nível basal, podendo esta redução prolongar-se por mais 4 horas. No entanto, a intensidade do exercício, mais do que a sua duração, parece ser responsável pelo grau de aumento de células NK na circulação e pelas alterações funcionais destas células. É interessante salientar que a diminuição da actividade citotóxica das células NK no período de recuperação pode susceptibilizar o indivíduo a infecções. Se parece inequívoco que, em atletas adultos, a actividade das células NK está aumentada, reduzindo-se a sua citotoxicidade no período de recuperação, essa observação já não é consensual em crianças, onde as alterações neste grupo celular são menos acentuadas<sup>28-32</sup>.

O exercício agudo, independentemente da intensidade e duração, provoca **monocitose** transitória, decorrente também da acção de catecolaminas. No exercício exausti-

vo, durante a inflamação daí resultante assiste-se a um recrutamento destas células, assim como a uma elevação no número de macrófagos no local da inflamação. Relativamente à função, são descritos aumentos de parâmetros de várias funções, como quimiotaxia, aderência, produção de ião superóxido, fagocitose e actividade citotóxica. Foi demonstrado também aumento da capacidade anti-tumoral dos macrófagos peritoneais, provavelmente decorrente da maior produção de  $TNF\alpha$  e de óxido nítrico. Estas modificações estão possivelmente associadas a factores neuroendócrinos. Contudo, o exercício exaustivo está associado, conforme já referido, à diminuição da expressão do MHC de classe II, estrutura fundamental na apresentação do antígeno, assim como à queda de função antiviral de macrófagos alveolares<sup>4,33-37</sup>.

## ALTERAÇÕES INFLAMATÓRIAS E DA IMUNIDADE HUMORAL

O **exercício de alta intensidade** está associado à lesão de células musculares e, por consequência, ao aparecimento da chamada resposta de fase aguda, que envolve as células e citocinas já mencionadas, mas também o sistema do complemento e proteínas de fase aguda. Esta resposta imediata de mediação celular e humoral pode persistir durante alguns dias com a finalidade teórica de eliminar o tecido lesado.

O **complemento**, designadamente as fracções C3 e C4, aumentaram ligeiramente em alguns estudos, mas este efeito pode ser atribuído à não correcção da hemoconcentração provocada pelo exercício físico. As **proteínas de fase aguda**, nomeadamente a **proteína C reactiva**, as **proteínas inibidoras das proteases**, como a  $\alpha$ 1-antitripsina e a elastase, e as **proteínas ligadoras do ferro**, aumentam com uma única sessão de exercício físico mas mantêm-se normais ou até diminuem quando o exercício físico é praticado de forma crónica, não sendo claro o significado destas alterações no que respeita ao sistema imunoinflamatório. O aumento da **neopterin** reflecte a subida

dos monócitos/macrófagos, por ser sintetizada por macrófagos após estimulação por interferon- $\gamma$  produzido por linfócitos T, e demonstrou-se ter capacidade de ampliar o potencial oxidativo das espécies reactivas de oxigénio<sup>38</sup>.

No que respeita às **citocinas**, têm sido observados padrões de resposta contraditórios, sendo as IL-1, IL-2, IL-6 e IL-10, Interferon  $\alpha$  e  $\gamma$ , factor de necrose tumoral (do inglês *tumor necrosis factor* – TNF) as mais estudadas na sua relação com o exercício físico. Verificou-se que a IL-1 aumenta independentemente da quantidade e intensidade do exercício físico, a IL-2 diminui para qualquer tipo de exercício, a IL-6 aumenta com o exercício físico agudo, o IFN  $\alpha$  e  $\gamma$  mostraram tendência para aumentar com o exercício físico agudo e para diminuir com o exercício físico agudo e crónico, o TNF $\alpha$  aumenta ou diminui consoante a intensidade e o tempo de realização do exercício.

A contracção do músculo esquelético conduz ao aumento da IL-6, particularmente na população adulta. Este aumento referido para a IL-6 pode também estar associado à necessidade de aumentar a glicogénese hepática durante o exercício. Aliás, o facto de nas crianças a energia necessária ao exercício ser preferencialmente obtida da oxidação da gordura e não de carboidratos justifica, em parte, que a produção de IL-6 se torne menos vital neste grupo etário. Os valores de TNF- $\alpha$  são pouco alterados na infância no decurso do exercício. O TNF- $\alpha$  tem capacidade de inibir a síntese proteica muscular e o seu aumento, por exemplo em idosos, tem sido conectado com a redução de massa muscular referida neste grupo etário. A ausência de aumento desta citocina referida em crianças pode constituir um factor de protecção para o crescimento de tecidos. A produção de TNF $\alpha$  pode mesmo ser inibida pelo exercício físico, principalmente devido à acção inibitória da IL-6, produzida e libertada em elevadas quantidades no decurso do mesmo.

A IL-6 pode representar o chamado “factor de exercício”, através do qual o tecido muscular em actividade tem capacidade de interagir com outros tecidos, nomea-

damente com tecido hepático e tecido gordo, de mobilizar a energia necessária à sua concretização, melhorando o perfil lipídico, a sensibilidade à insulina, baixando a tensão arterial e desempenhando uma potente acção anti-inflamatória. Os idosos podem beneficiar de modo particular com esta actividade anti-inflamatória induzida, porque embora a IL-6 seja uma das citocinas inflamatórias por excelência, neste caso actua de uma forma oposta e parece ser, pelos efeitos indirectos que exerce e já referidos, uma via de eventual redução da sua inflamação de base, bem como da redução dos efeitos negativos do TNF $\alpha$ , uma vez que este grupo etário conserva intacta a capacidade de produção de IL-6 durante o exercício físico. O TNF $\alpha$  diminui nos idosos apenas após 3 meses de exercício de resistência continuado<sup>39-41</sup>.

A produção de IL-8 é induzida por proteínas pró-inflamatórias, tal como acontece com a IL-1 e o TNF $\alpha$ . Em crianças, os seus níveis aumentam no período de recuperação do exercício. Face à sua capacidade de promover o recrutamento de células progenitoras da medula (CD34+), que podem eventualmente incorporar-se no tecido muscular, a IL-8 pode desempenhar um papel importante na recuperação do exercício, particularmente no grupo dos mais jovens. A IL-8, sendo um potente quimiotáctico para o neutrófilo, pode ter uma responsabilidade significativa na persistência de neutrofilia por períodos relativamente longos após o exercício, conforme foi já referido neste texto.

Embora se conheçam algumas das alterações que o exercício físico exerce sobre determinadas citocinas, bem como as respectivas consequências dessa acção, continua no entanto a ser muito difícil tirar destes estudos conclusões definitivas, já que, conforme se sabe, as citocinas não funcionam isoladas, dependendo a sua actividade biológica não só da sua concentração individual, mas também da interacção com outras células e outras citocinas<sup>42</sup>.

Existe uma relação estreita entre as modificações do exercício no sistema **imunoinflamatório** e no **sistema neuroendócrino**. Conforme foi afirmado, o exercício físico activa o sistema neuroendócrino, promovendo a li-

bertação do factor libertador de corticotropina (CRH) e de noradrenalina dos neurónios simpáticos, regulando a produção sistémica de glicocorticóides e das próprias catecolaminas. Em resposta ao exercício físico, verifica-se uma libertação de adrenalina e noradrenalina, as quais têm um marcado efeito sobre a frequência cardíaca e tónus vasomotor, modificam o fluxo linfático e o padrão circulante dos leucócitos totais e diferenciados. Por outro lado, as próprias citocinas, como o  $TNF\alpha$ , IL-1 e IL-6, podem favorecer a libertação de CRH e activar o eixo HPA e o SNS por exercerem um *feedback* positivo sobre o eixo neuroimunoendócrino. Aliás, as catecolaminas libertadas durante o exercício, ao exercerem actividade através do receptor beta 2, podem também regular positivamente a produção de IL-10. Os glicocorticóides produzidos podem estimular a produção de IL-10 e de IL-4 por linfócitos Th2, conforme foi referido nas alterações a nível do linfócito. Este mecanismo regulador pode proteger o atleta da produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias.

Para além de induzir uma cascata de respostas hormonais, o exercício físico aumenta também a **temperatura corporal** que modifica, particularmente, a movimentação celular. No caso do exercício físico extenuante, terá que se ter em conta a falta de fornecimento de energia aos linfócitos. O sistema músculo-esquelético é uma das fontes importantes de glutamina, que, sendo consumida durante o exercício, motiva uma falta de fornecimento aos linfócitos<sup>27,41,43-49</sup>.

Nos vários estudos realizados, outras alterações imunoinflamatórias muito valorizadas, ainda que transitórias, são uma redução na produção de **imunoglobulinas**, particularmente de imunoglobulina A (IgA) e de imunoglobulina M (IgM). Esta descida das imunoglobulinas justifica-se por uma diminuição da função, não tendo relação com o número dos linfócitos B, e pode estar associada a um risco aumentado de infecções, particularmente das vias respiratórias superiores. Após exercício de alta e média intensidade, têm sido descritos aumentos das imunoglobulinas séricas totais, como consequência da redução do volume plasmático que se segue ao exercício. Contudo, a correcção

deste parâmetro não corrige o referido desvio. Outra explicação apontada seria a que atribui esse aumento de imunoglobulinas ao afluxo de proteínas do espaço extra para o intravascular, principalmente através de linfa rica em imunoglobulinas. No sentido oposto, está igualmente objectivado que a produção *in vitro* de imunoglobulinas pode reduzir com exercício intenso em indivíduos não treinados, enquanto em atletas o exercício, mesmo de alta intensidade, não provocava qualquer alteração nesse parâmetro. A mesma divergência de resposta ocorria relativamente à vacinação, em que indivíduos sem preparação física vacinados e submetidos a exercício intenso não apresentavam produção de anticorpos, enquanto atletas também imunizados com toxóide tetânico imediatamente após uma maratona apresentaram produção normal do anticorpo após 14 dias.

Os estudos relacionados com **IgA secretória** e exercício mostram comportamento diferente em relação às outras imunoglobulinas. É referida diminuição de até 50% dos valores basais em atletas de elite após esforço intenso. Esta queda associa-se a uma incidência acrescida de infecções de vias aéreas superiores em atletas submetidos a grandes esforços<sup>50-52</sup>.

Análises mais direccionadas para os diferentes subtipos revelam, por exemplo, aumentos moderados da IgG após o esforço com modificações em sentido inverso da IgM e da IgD, que se mantêm reduzidas nas 24 horas subsequentes. Estas modificações sugerem padrões de resposta selectivamente aumentados ou reduzidos ou podem ainda significar a promoção, pelo exercício, de um *switching* de isotipo. Outros estudos, contudo, revelam redução da IgG nas primeiras horas que se seguem ao esforço, durante o período de recuperação, voltando mais tarde aos níveis prévios ao exercício. Mesmo em actividade física regular pode ocorrer uma baixa moderada e sustida dos níveis de IgG<sup>46,50,53,54</sup>. Mas também em análises englobando períodos de exercício prolongado, alguns autores encontram aumento dos valores de IgG. Com efeito, atletas de corrida monitorizados ao longo de um ano apresentavam valores elevados de algumas subclasses

de IgG, nomeadamente IgG1, IgG2 e IgG4. Outros estudos de subclasses de IgG em análise mais próxima do exercício revelam uma subida imediata, com retorno aos valores prévios no período subsequente<sup>55,56</sup>. A IgM, particularmente em estudos dirigidos a indivíduos com actividade física regular por períodos prolongados, também pode aumentar, embora também neste parâmetro o comportamento pareça depender em larga medida do tipo e da duração do exercício, bem como do tempo em que a avaliação é efectuada<sup>54,55</sup>.

## RESPOSTAS DE ADAPTAÇÃO CRÓNICA

De um modo geral, é possível afirmar-se que quer os leucócitos totais quer os monócitos ou neutrófilos se mantêm elevados no período imediato que se segue ao exercício intenso, enquanto os linfócitos tendem rapidamente a atingir contagens semelhantes ou inferiores aos valores pré-exercício. Estes valores podem manter-se reduzidos 24 horas após o exercício. As imunoglobulinas, de um modo geral, particularmente a IgG e a IgA, tendem a sofrer modificações que são habitualmente transitórias. Estas respostas podem, em grande medida, ser alteradas pela extensão e tipo de exercício considerado. Como regra, os exercícios aeróbios, tanto o de alta intensidade quanto o prolongado submáximo, podem induzir alterações similares susceptíveis de serem mais acentuadas que as induzidas pelos exercícios de resistência muscular.

Para além das respostas de adaptação decorrentes da **prática regular do exercício**, será importante realçar alguns dados registados relativamente à comparticipação das células inflamatórias. Assim, parece que a resposta de adaptação crónica relativamente aos **neutrófilos** estará particularmente dependente da intensidade do treino. O exercício agudo e o moderado provocam um aumento dessas células, que se mantém mesmo durante o repouso. Exercício de alta intensidade recorrente provocará, pelo contrário, uma queda do número de neutrófilos. Quanto à **capacidade funcional**, existe uma

grande controvérsia na literatura para a resposta ao exercício em geral e, enquanto alguns autores demonstram diminuição da produção dos radicais do oxigénio e diminuição da capacidade microbida, outros demonstram que estas células teriam uma maior capacidade quimio-táctica e de fagocitose.

A funcionalidade reduzida nos neutrófilos, observada nomeadamente em **atletas**, mantendo contagens destas células dentro de parâmetros normais, pode ser interpretada como uma forma de protecção face à inflamação crónica provocada pela lesão muscular recorrente desencadeada pela actividade física. Dependendo do tipo de actividade, os padrões de alteração vão também ser diferentes<sup>17,46,57,58</sup>.

Na resposta ao exercício físico feito com regularidade, assiste-se a um aumento da actividade do **macrófago**, nomeadamente a resposta proliferativa a Con-A. Experiências com animais demonstram que o treino resulta num aumento da actividade metabólica, actividade enzimática lisossomal e actividade fagocítica de macrófagos peritoneais<sup>59,60</sup>.

A alteração funcional das **células NK** é bastante evidente, ocorrendo aumento da actividade citotóxica, ou seja, da *natural killer cell activity* (NKCA), tanto em atletas idosos como em jovens. Também no exercício de curta duração, estas células são as que sofrem alterações numéricas mais acentuadas, conforme já referido. Mulheres idosas treinadas têm aumento em cerca de 50% da NKCA em relação a mulheres sedentárias. Estes dados têm sido relacionados com a diminuição da taxa de gordura corporal e também com o aumento da secreção de  $\beta$ -endorfinas. Esta relação com o opiáceo foi confirmada em modelos experimentais<sup>61,62</sup>.

A resposta **proliferativa da célula T** a mitógenos, que tende a estar reduzida na sequência de exercício agudo, é susceptível de agravar a resposta imunológica já que coincide com a linfopenia já referida. Curiosamente, essa resposta proliferativa da célula T é maior no idoso treinado quando comparada com indivíduos do mesmo grupo etário não treinados. Esta capacidade de resposta decorrente do exercício regular é particularmente importante numa faixa etária que se apresenta com um maior número de morbilidades. Modelos experimentais confir-



mam esses dados, demonstrando que ratos idosos submetidos a treino a 75% do  $VO_2$ max cinco vezes por semana apresentaram uma resposta proliferativa similar à de ratos jovens<sup>8,44,63,64</sup>.

### Repercussão na saúde:

A **prática regular do exercício** provoca alterações, tanto da imunidade inata (em particular da resposta inflamatória) como da adaptativa (resposta imunitária). Estudos epidemiológicos demonstram que indivíduos com treino físico regular têm menor incidência de **infecções bacterianas** e **virusais** e também menor incidência de **neoplasias**<sup>65</sup>. Estudos realizados em ratos infectados mostraram que a sua sobrevivência era maior quando estes eram sujeitos a exercício físico. As infecções respiratórias também parecem ser menos frequentes nos indivíduos praticantes de exercício físico moderado, embora essa observação não seja verdadeira para **atletas** sujeitos a exercício físico de **grande intensidade** e de longa duração, onde parecem ser mais frequentes. De facto, as vantagens do exercício físico em parâmetros imunoinflamatórios desaparecem quando, pela sua intensidade, passam a constituir uma forma de agressão continuada com tempos de recuperação insuficientes. Pode pois afirmar-se que, de modo geral, o exercício de intensidade moderada, praticado com regularidade, melhora a capacidade de resposta do sistema imune, enquanto o exercício de alta intensidade praticado sob condições de stress provoca um estado transitório de imunodepressão. Foi proposto que a relação entre o exercício físico, a função imune e as infecções respiratórias seja representada por uma curva em forma de “J”, com o risco mais baixo ocorrendo nos indivíduos praticantes de exercício físico moderado<sup>66,67</sup>. A capacidade que o exercício físico terá para intervir no curso das doenças infecciosas estará particularmente relacionada com a sua intervenção a nível de **macrófagos**, **células NK** e **citocinas** e, em menor grau, com os **linfócitos B** e **T**. Contudo, em indivíduos infectados com o HIV, o aumento dos linfócitos CD4 e da relação CD4/CD8 com o exercício físico moderado, sendo persistente, mostrou que, a longo prazo, se associa a um me-

nor decréscimo destes valores<sup>68</sup>. O aumento da actividade das células NK é apontado como o principal responsável pela relação inversa entre a ocorrência de neoplasias e o exercício físico, observada em humanos e em estudos experimentais realizados em animais. Apesar dos avanços significativos no conhecimento das respostas imunoinflamatórias ao exercício físico e da sua relação com a doença, continuam por explicar aspectos respeitantes à influência do tipo, quantidade e intensidade do exercício físico praticado, bem como a capacidade física, estado de saúde, sexo e idade dos praticantes. A fundamentação para as respostas ao exercício físico praticado de forma crónica também permanece pouco esclarecedora, especulando-se se com a adaptação ao esforço físico as respostas repetidas vão desaparecendo ou se, pelo contrário, essas respostas se mantêm idênticas à inicial. O **tipo e intensidade do exercício físico** também motivam algumas conclusões aparentemente discrepantes e até contraditórias. De facto, a maioria dos estudos e, consequentemente, as respectivas conclusões reportam-se a desportos de domínio aeróbico, como marcha, corrida de fundo, ciclismo e natação. Aparentemente, o exercício físico anaeróbico, como o halterofilismo, o judo e o culturismo, ou misto, como futebol, andebol e basquetebol, motivarão algumas diferenças na resposta ao exercício. Relativamente à intensidade e respostas imunoinflamatórias, persistem algumas dúvidas sobre limites mínimos e máximos para uma resposta benéfica ao exercício físico. Outras variáveis pouco estudadas têm sido o sexo e a idade, a capacidade física prévia e o estado de saúde ou doença. O conhecimento da remodelação do sistema imunitário do idoso e a possibilidade do exercício físico moderado a contrariar pode constituir uma aposta importante neste grupo etário<sup>67,69</sup>.

Sintetizadas as principais dúvidas e limitações na interpretação dos estudos realizados nesta área, permanece certo que, em todas as idades, o exercício físico de duração e intensidade moderada melhora a saúde imunológica, enquanto o exercício de intensidade excessiva reduz as defesas, aumentando consequentemente o risco de doença.

## REFERÊNCIAS

1. Gaillard RC. Neuroendocrine-immune system interactions. The immune-hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends Endoc Metabol (TEM)* 1994;7:303-9.
2. Hoffman-Goetz L, Pedersen BK. Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Imunol Today* 1994;15:382-7.
3. Cannon JG. Exercise and resistance to infection. *J Appl Physiol* 1993;174:973-81.
4. Keast D, Cameron K, Morton AR. Exercise and the immune response. *Sports Med* 1988;5:248-67.
5. Khan MM, Samsoni P, Silverman ED. Beta-adrenergic receptors on human suppressor, helper, and cytolytic lymphocytes. *Biochem Pharmacol* 1986;35:1137-42.
6. Maisel AS, Harris T, Rearden CA.  $\beta$ -adrenergic receptors in lymphocyte subsets after exercise: alterations in normal individuals and patients with congestive heart failure. *Circulation* 1990;82:2003-10.
7. Nieman DC, Pedersen BK. Exercise and immune functions. Recent developments. *Sports Med* 1999;27:73-80.
8. Bonini S, Bonini M, Bousquet J, et al. Rhinitis and asthma in athletes: an ARIA document in collaboration with GA2LEN. *Allergy* 2006; 61:681-92.
9. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL. The immune response to exercise. *Semin Hematol* 1994;31:166-79.
10. McCarthy DA, Dale M. The leucocytosis of exercise. A review and model. *Sports Med* 1988;6:333-63.
11. Moldeveanu AI, Shephard RJ, Shek PN. Prolonged exercise elevates plasma levels but not gene expression of IL-1b, IL-6, and TNF-alpha in circulating mononuclear cells. *Appl Physiol* 2000;89:1499-504.
12. Pannen BH, Robotham JL. The acute-phase response. *New Horiz* 1995;3:183-197.
13. Kendall A, Hoffman-Goetz L, Houston M. Exercise and blood lymphocyte subset responses: intensity, duration, and subject fitness effects. *J Appl Physiol* 1990;69:251-60.
14. Gabriel H, Urhausen A, Kinderman W. Circulating leucocyte and lymphocyte subpopulations before and after intensive endurance exercise to exhaustion. *Eur J Appl Physiol* 1991;63:449-57.
15. Pedersen BK, Hoffman GL. Exercise and the immune system: regulation, integration and adaptation. *Physiol Ver* 2000;80:1055-81.
16. Brines R, Hoffman-Goetz L, Pedersen BK. Can you exercise to make your immune system fitter? *Imunol Today* 1996;17:252-4.
17. Smith JA, Telford RD, Mason IB, Weideman MJ. Exercise, training and neutrophil microbicidal activity. *Int J Sports Med* 1990;11:179-87.
18. Wolach B, Eliakim A, Gavrieli R, et al. Aspects of leukocyte function and complement system following aerobic exercise in young female gymnasts. *Scand J Med Sci Sports* 1998;8:91-7.
19. Veríssimo MT, Mota Pinto A, Alves V, Freitas R, Batista M, Santos Rosa M, Saldanha MH. Efeito do exercício moderado no sistema imunológico dos idosos. *Geriatrics (Ed Portuguesa)* 2006;2:69-76.
20. Pedersen BK, Kappel M, Klokke M, Nielsen HB, Secher NH. The immune system during exposure to extreme physiologic conditions. *Int J Sports Med* 1994;15(Suppl 3):S116-21.
21. Nehlsen-Cannarella SL, Nieman DC, Jessen J. The effects of acute moderate exercise on lymphocyte function and serum immunoglobulins. *Int J Sports Med* 1991;12:391-8.
22. Perez CJ, Nemet D, Mills PJ, Scheet TP, Ziegler MG, Cooper DM. Effects of laboratory versus field exercise on leukocyte subsets and cell adhesion molecule expression in children. *Eur J Appl Physiol* 2001;86:34-9.
23. Costa Rosa LFBP. Effect of adrenaline upon lymphocyte metabolism and function. A mechanism involving cAMP and hydrogen peroxide. *Cell Biochem Funct* 1997;15:103-12.
24. Van Tits LJ, Michel MC, Grosse-Wilde H. Catecholamines increase lymphocyte beta-2-adrenergic receptors via a beta-2-adrenergic, spleen-dependent process. *Am J Physiol* 1990;258:191-202.
25. Newsholme P, Costa Rosa LFBP, Curi R. The importance of macrophage fuel metabolism to its function. *Cell Biochem Funct* 1996;14:1-10.
26. Azevedo RB, Costa Rosa LFBP, Lacava ZGM, Curi R. Effects of sexual steroidal hormones on lymphocytes and macrophages metabolism. *Cell Biochem Funct* 1997;15:293-8.
27. Lapucci G, Rasi G, Bonini S, AIDA Study Group. Allergy and infectious diseases in athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2003;S111:S142.
28. Klokke M, Kjaer M, Secher NH, et al. Natural killer cell response to exercise in humans: effect of hypoxia and epidural anesthesia. *J Appl Physiol* 1995;78:709-16.
29. Tvede N, Kappel M, Halkjaer-Kristensen J, Galbo H, Pedersen BK. The effect of light, moderate and severe bicycle exercise on lymphocyte subsets, natural and lymphokine activated killer cells, lymphocyte proliferative response and interleukine-2 production. *Int J Sports Med* 1993;14:275-82.
30. Pedersen BK, Bruunsgaard H. How physical exercise influences the establishment of infections. *Sports Med* 1995;19:193-400.
31. Pedersen BK, Tvede N, Christensen LD, Klarlund K, Kragbak S, Halkjærkristensen J. Natural killer cell activity in peripheral blood of highly trained and untrained persons. *Int J Sports Med* 1989;10:129-131.
32. Shore S, Shephard RJ. Immune responses to exercise and training: a comparison of children and young adults. *Ped Exerc Sci* 1998;10:210-226.
33. Woods JA. Exercise and neuroendocrine modulation of macrophage function. *Int J Sports Med* 1999;20:322-7.
34. Pedersen BK, Bruunsgaard H, Klokke M, et al. Exercise-induced immunomodulation: possible roles of neuroendocrine factors and metabolic factors. *Int J Sports Med* 1997;18(Suppl):S2-S7.
35. Bacurau RFP, Belmonte M, Seelander MCL, Costa Rosa LFBP. The role of moderate exercise training on the metabolism of macrophages and lymphocytes from tumor-bearing rats. *Int J Sports Med* 2000;21:S80.
36. Woods JA, Davis JM, Smith JA, Nieman DC. Exercise and cellular innate immune function. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:57-76.

37. Ceddia MA, Woods JA. Exhaustive exercise decreases macrophage antigen presentation to T-lymphocytes. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:S5-S19.
38. Smith DJ, Roberts D. Effects of high volume and/or intense exercise on selected blood chemistry parameters. *Clin Biochem* 1994;27:435-40.
39. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil* 2003;24:113-9.
40. Pedersen M, Steensberg A, Keller C, et al. Does the aging skeletal muscle maintain its endocrine function? *Exerc Immunol Rev* 2004;10:42-55.
41. Greiwe JS, Cheng B, Rubin DC, Yarasheski KE, Semenkovich CF. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor alpha in frail elderly humans. *FASEB J* 2001;15:475-82.
42. Timmons BW, Tarnopolsky MA, Snider DP, Bar-Or O. Immunological changes in response to exercise: influence of age, puberty and gender. *Med Sci Sports Exerc* 2006 Feb;38:293-304.
43. Steensberg A, Van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Klarlund PB. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol* 2000;529:237-42.
44. Shephard RJ, Shek PN. Potential impact of physical activity and sport on the immune system. A brief review. *Br J Sports Med* 1994;28:247-55.
45. Northoff H, Weinstock C, Berg A. The cytokine response to strenuous exercise. *Int J Sports Med* 1994;15:S167-S71.
46. Mackinnon LT. *Advances in exercise immunology*. Torrens Park, South Australia: Human Kinetics, 1999.
47. Timmons BW, Bar-Or O. Effect of exercise and carbohydrate intake on cytokine levels in girls at various maturational stages. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:S375.
48. Timmons BW, Bar-Or O, Riddell MC. Oxidation rate of exogenous carbohydrate during exercise is higher in boys than in men. *J Appl Physiol* 2003;94:278-84.
49. Timmons BW. Paediatric exercise immunology: health and clinical applications. *Exerc Immunol Rev* 2005;11:108-44.
50. Poortmans JR. Serum protein determination during short exhaustive physical activity. *J Appl Physiol* 1971;30:190-2.
51. Brunsgaard H, Hartkopp A, Mohr T, et al. *In vivo* cell-mediated immunity and vaccination response following prolonged, intense exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:1176-81.
52. Mackinnon LT, Chick TW, van As A, Tomasi TB. The effect of exercise on secretory and natural immunity. *Adv Exp Med Biol* 1987;216:869-76.
53. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL. The effects of acute and chronic exercise and immunoglobulins. *Sports Med* 1991;11:183-201.
54. Mashiko T, Umeda T, Nakaji S, et al. Effects of exercise on the physical condition of college rugby players during summer training camp. *Br J Sports Med* 2004;38:186-9.
55. Petibois C, Cazorla G, Deleris G. The biological and metabolic adaptations to 12 months training in elite rowers. *Int J Sports Med* 2003;24:36-42.
56. McKune AJ, Smith LL, Semple SJ, Wade AA. Influence of ultra-endurance exercise on immunoglobulin isotypes and subclasses. *J Sports Med* 2005;39:665-70.
57. Mackinnon LT. Immunity in athletes. *Int J Sports Med* 1997;18 (Suppl 1):S62-S8.
58. Costa Rosa LFPB, Safi DA, Medeiros MHG, Curi R, Bechara EHJ. Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in muscle and lymphoid organs of sedentary and exercised-trained rats. *Physiol Behav* 1995;56:1095-9.
59. Costa Rosa LFPB, Safi DA, Bechara EJJ, Curi R. Hormonal regulation of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in rat macrophages. *Biochem Pharmacol* 1995;50:2093-8.
60. Costa Rosa LFPB, Belmonte MA, Seelaender MCL. The effect of training on macrophage metabolism and function. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:S280.
61. Crist DM, Mackinnon LT, Thompson RF. Physical exercise increases natural cellular-mediated tumor cytotoxicity in elderly women. *Gerontology* 1989;35:66-71.
62. Berk LS, Nieman DC, Youngberg WS. The effect of long endurance running on natural killer cells in marathoners. *Med Sci Sports Exerc* 1990;22:207-12.
63. Pedersen BK, Nieman DC. Exercise immunology: integration and regulation. *Immunol Today* 1998;19:204-6.
64. Nieman DC, Berk LS, Simpson-Westenberg M. Effects of long endurance running on immune system parameters and lymphocyte function in experienced marathoners. *Int J Sports Med* 1989;10:317-23.
65. Shepard RJ. Exercise in the prevention and treatment of cancer, an update. *Sports Med* 1993;15:258-80.
66. Nieman DC. Exercise, infection and immunity. *Int J Sports Med* 1994;15 (Suppl 3): S131-S41
67. Veríssimo MTM. *Exercício físico e envelhecimento. Efeitos sobre o estado nutricional, metabolismo lipídico, hemostase e imunologia celular [dissertação]*. Coimbra: Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra 1998.
68. LaPerriere A, Fletcher MA, Antoni MH, et al. Aerobic exercise training in an AIDS risk group. *Int J Sports Med* 1991;12 (Suppl 1):S53-S7.
69. Shinkai S. Successful aging, morbidity and mortality, and aging immune system. In: Huber G, ed. *Health Aging Activity and Sports*. Gamburg: Health Promotion Publications, 1997:167-73.