

Respostas imunes agudas ao exercício aeróbio contínuo e cíclico

Acute responses immune to continuous and cyclic aerobic exercise

NELSON AUGUSTO J. BRÜGGER

Dept^o de Bioquímica Médica - ICB - UFRJ

RESUMO

Este trabalho compreende a revisão da literatura que tem como objetivo mapear as respostas agudas do sistema neuroimunoendócrino ao exercício aeróbio contínuo e cíclico associadas à imunidade. Devido à rescendência desta área, muitos estudos são conduzidos sob condições experimentais e com sujeitos diferentes, o que foi apropriadamente considerado quando da comparação dos mesmos. Entre os principais moduladores da imunidade investigados, as catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) e o cortisol aparecem como os mais importantes. As primeiras respondendo pela leucocitose esforço-induzida e o segundo, pela imunodepressão pós-esforço. A glutamina e a β -endorfina podem alternativamente responder pelo impacto do exercício na imunidade. O presente trabalho indica que, durante o exercício, a magnitude da leucocitose esforço-induzida é consequência do aumento do número de neutrófilos, monócitos e linfócitos, respectivamente. Durante a recuperação, de forma geral, ocorre uma queda na contagem sanguínea dos principais parâmetros imunes, abaixo dos valores pré-exercício. A magnitude e a duração destas alterações são mais acentuadas em decorrência de contrações musculares do tipo excêntrica, bem como evidenciam dependência da intensidade e duração do exercício.

Palavras-Chave: Imunidade, Sistema neuroimunoendócrino, Exercício aeróbio.

ABSTRACT

This work reviews recent literature on the impact of acute responses of the neuroimmunendocrine system, to continuous and cyclic aerobic exercise, on the immunity. Being a recent field of research, many studies are performed under diverse experimental conditions and different kinds of subjects. This, however, has been taken into account when experiments are discussed and compared. Among the modulators of immunity investigated, cortisol and catecholamines (epinephrine and norepinephrine) appear as the main ones, the former being responsible for the leukocytosis exertion-induced and the latter for the immune suppression following exercise. Glutamine and β -endorphin may, alternatively, respond for the impact of exercise on immunity. The present work describes that during exercise the magnitude of leukocytosis exertion-induced is a consequence of the increased number of neutrophils, monocytes and lymphocytes respectively. During recovery there is generally a drop in the main immune parameters to levels lower than the ones before exercise. The magnitude and length of these changes are more prominent as a result of muscle contractions of the excentric type and enlight the dependency on intensity and duration of the exercise.

Key Words: Immunity, Neuroimmunendocrine system, Aerobic exercise.

INTRODUÇÃO

A relevância do entendimento das alterações imunes, dentro do contexto da fisiologia do esforço, bem como sua possível aplicabilidade à prescrição da atividade física, foi recentemente defendida nesta revista (BRÜGGER & POMPEU, 1998). Entretanto, a rescendência e a complexidade deste campo contribuem para que diversos estudos que vêm sendo conduzidos reportem informações contraditórias ou não permitam comparação satisfatória. Este fato é agravado pela crescente quantidade de novos trabalhos publicados. Desta forma, faz-se necessária uma revisão dos conteúdos, traçando-se um quadro geral, ainda que precário, ressaltando os pontos mais bem estabelecidos bem como aqueles que carecem de maiores esclarecimentos.

EXERCÍCIO AERÓBIO CONTÍNUO E CÍCLICO

O exercício aeróbico é aquele onde o metabolismo energético predominante envolve a oxidação de carboidrato e gordura para a ressíntese de ATP. Segundo SHEPHARD (1992), o desempenho de *endurance* depende da habilidade de suprir as células musculares com quantidades adequadas de O₂ e nutrientes, enquanto elimina-se calor, CO₂, outros produtos residuais e se mantém a homeostase nas outras partes do corpo.

O exercício cíclico envolve a repetição de um mesmo gesto. O caráter de continuidade do exercício visa separar respostas fisiológicas diferentes, encontradas entre esta forma de atividade, das presentes nos exercícios intervalados (ASTRAND, 1992).

Entretanto, mesmo dentro do contexto do exercício aeróbico contínuo e cíclico, há diferenças importantes, determinadas pela intensidade, duração, frequência semanal das sessões, bem como pelo nível inicial de aptidão. Exercícios conduzidos na intensidade do Vo_{2máx} só podem ser mantidos, pela maioria dos indivíduos, por períodos de 4 a 5 minutos e de até 15 minutos, por indivíduos bem treinados e altamente motivados (ASTRAND & RODAHL, 1992). Já em eventos de maior duração, não só

o Vo_{2máx}, mas a capacidade de manutenção de um percentual elevado do mesmo por um maior período de tempo, independente de seu valor absoluto, determinará o desempenho (RI-BEIRO, 1985).

O perfil geral da troca entre os substratos em relação à intensidade e à duração do exercício são relativamente bem conhecidos, embora a natureza dos mecanismos reguladores do mesmo apresente uma maior controvérsia (GALBO, 1995; VIRÚ, 1995). Não obstante, a importância de alguns hormônios na regulação e modulação do metabolismo energético é considerada como fundamental, desde que o protocolo de exercício envolva grandes massas musculares (GALBO, 1995), caracterizando um *stress* sistêmico à homeostase do organismo (VIRÚ, 1995).

SISTEMA NEUROIMUNOENDÓCRINO

As diferenças nas ações dos diversos mensageiros químicos dos sistemas nervoso, endócrino e imune, têm-se tornado menos claras. Diversos estudos têm demonstrado a síntese de mensageiros característicos de um dos sistemas, por células de outro (REICHLIN, 1995; REICHLIN, 1998). Contudo, a maior interação destes sistemas em sua comunicação reticulada parece acontecer pela mediação dos mensageiros de um sistema na regulação de outro (ARZT et al., 1993; PAYNE et al., 1994; ANISMAN et al., 1996a; ANISMAN et al., 1996b; REICHLIN, 1995; REICHLIN, 1998). Embora uma imensa variedade de moléculas atuantes nesta sinalização e os mecanismos nucleares envolvidos venham sendo identificados (ROITT et al., 1996), menos é conhecido sobre a organização funcional destas redes celulares e moleculares, responsáveis pela imunidade (VAZ & de FARIA, 1993). Segundo VAN PARIJS & ABBAS (1998), em recente artigo à *Science*, encontram-se na pauta do dia da imunologia esforços para a compreensão da combinação de antígenos e adjuvantes na responsividade ao que não é próprio e da tolerância ao próprio na organização da homeostase imune.

CORTISOL

Quanto aos efeitos do cortisol no sistema imune, WEICKER & WERLE (1991) sugerem que o mesmo possa responder parcialmente pela imunodepressão em resposta ao exercício, enquanto TREMBLAY et al. (1995) indicam uma função anti-inflamatória eficiente na restauração dos tecidos após eventos de *endurance* de longa duração. Quanto ao impedimento do sistema imune, o mecanismo desta ação desenvolve-se pela inibição da produção de interleucina 1 (IL-1) pelos monócitos, que desempenham o papel de células apresentadoras de antígenos (WINKELSTEIN, 1994). Consequentemente reduz-se a estimulação dos linfócitos T auxiliares (CD4), com a menor formação de IL-2, o que afetaria a proliferação dos linfócitos T, B e células NK (KEAST et al., 1988). REICHLIN (1998) cita além da inibição da proliferação dos linfócitos, da produção de imunoglobulinas, de diversas interleucinas, de mediadores da inflamação e da citotoxicidade celular. Segundo REICHLIN (1998), estes efeitos são observados dentro dos limites de flutuação dos valores do cortisol induzidos pelo *stress* e pela inflamação.

Segundo VIRÚ et al. (1992), a resposta do cortisol à 2 hs de cicloergometria à 60% do $Vo_{2máx}$ apresenta cinco diferentes padrões. A partir da incidência destes, demonstraram que o cortisol, não apresenta uma dinâmica estável, sendo a variação dos padrões dependente de peculiaridades individuais. Corroborou para isto, a reprodução dos padrões quando alguns indivíduos foram solicitados a repetir os testes ao longo do ano. Posteriormente, VIRÚ (1995) sugeriu o aumento bifásico do cortisol como a resposta típica. O primeiro pico de concentração estaria relacionado às intensidades superiores ao limiar anaeróbio e o segundo, às durações superiores a 2 ou 3 hs (VIRÚ, 1995). SCHNABEL et al. (1982) encontraram no exercício à intensidade do limiar anaeróbio individual (IAT), levado a cabo por 50 min, uma ausência significativa de alteração do cortisol, embora a amplitude da concentração do lactato nesta intensidade fosse de 2,7mmol.l⁻¹ a 6,0mmol.l⁻¹ entre os indivíduos. Entretanto, embora a intensidade do exercício possa marcar uma resposta hormonal, variá-

veis fisiológicas devem responder pela mesma. Anteriormente ao estudo de VIRÚ et al. (1992), TABATA et al. (1991) haviam sugerido um nível mínimo da glicemia, como determinante da resposta do cortisol à cicloergometria submáxima (50% $Vo_{2máx}$) até a exaustão voluntária (158 ± 43 min / 100-200 min). O que também corresponde ao estudo de SCHNABEL et al. (1982), onde a ausência de resposta significativa do cortisol, coincidiu com a não alteração da glicemia. Estes fatos, conjuntamente, podem explicar a variação dos padrões da resposta do cortisol ao exercício. Quanto à intensidade e à duração, acredita-se que possam determinar uma resposta do cortisol, à medida que as mesmas possibilitem uma diminuição da glicemia.

Dentre outros fatores, o ciclo circadiano pode determinar sobremaneira a resposta do cortisol ao exercício (THUMA et al., 1995). Investigando esta questão, THUMA et al. (1995) verificaram que o método de análise da resposta do cortisol ao exercício, a partir de sua concentração em repouso, subestima esta resposta tanto no período da manhã, como no da tarde. As concentrações deste hormônio em repouso diferem de forma marcante ao longo do dia, sendo os maiores valores relatados no período da manhã (VAN CAUTER & TUREK, 1995; REILLY et al., 1997). Entretanto, no estudo de THUMA et al. (1995), a magnitude da variação desencadeada pelo exercício, bem como o tempo de pico da concentração hormonal, a partir do início do mesmo, foram similares entre os períodos, demonstrando uma capacidade equivalente de resposta, pelo córtex adrenal. Contudo, a diferença nos valores absolutos destas concentrações poderiam determinar diferentes repercussões fisiológicas.

As adaptações crônicas da alça hipotálamo-pituitária-adrenal também têm sido investigadas, tendo-se relatado uma função cronicamente aumentada desta alça em corredores altamente treinados (RICHTER & SUTTON, 1994), bem como uma resposta atenuada para uma mesma intensidade absoluta de esforço, após o treinamento (BUONO et al., 1987), e uma ausência de resposta do cortisol à elevados níveis de ACTH, após uma prova de ultra maratona

(PESTELL et al., 1989). WITTER et al. (1995) investigaram a atividade basal desta alça em atletas de *endurance* e em adultos saudáveis com índices de massa corporal similares. Não houve diferença significativa nas concentrações plasmáticas de cortisol entre os grupos, embora o aumento matinal bem como o pico de concentração tenha ocorrido primeiro nos atletas. Os autores deste trabalho (WITTER et al., 1995) sugerem que isto decorra do hábito destes atletas acordarem mais cedo que os controles, já que a exposição à luz, bem como o exercício em si influenciam os ritmos circadianos. Contrariamente, os níveis de ACTH encontraram-se significativamente elevados nos atletas durante todo o período, embora isto não refletisse uma diferente concentração do cortisol plasmático e urinário. Conjuntamente o achado de ausência de alteração na globulina carreadora do cortisol e no ritmo de *clearance* do mesmo, após uma ultramaratona de 1000 km (PESTELL et al., 1989), levaram WITTER et al. (1995) a sugerirem que o efeito crônico do exercício incluiria um aumento na secreção de ACTH e uma atenuação da resposta adrenal, evitando um efeito deletério pela manutenção da hipercortisolemia. Entretanto, a resposta de oito atletas a uma prova de ultraendurance desta magnitude, sem controle de variáveis ambientais e nutricionais intervenientes (PESTELL et al., 1989), não parece refletir um padrão de resposta crônica convenientemente aceitável.

EPINEFRINA E NOREPINEFRINA

A epinefrina e a norepinefrina têm sido citadas como marcadoras da resposta imune ao exercício (KEAST et al., 1988; WEICKER & WERLE, 1991). Isto ocorreria pela inervação de órgãos linfóides, como o timo, o baço, os linfonodos e a medula óssea, bem como pela presença de receptores adrenérgicos em linfócitos (FELTEN et al., 1998; MILLS et al., 1998). Têm sido relatadas ainda as alterações das proporções subpopulações de linfócitos (REICHLIN, 1995), relacionadas às diferentes expressões de receptores β -adrenérgicos (MURRAY et al., 1992; MILLS et al., 1998). A

epinefrina e a norepinefrina reduzem a adesão dos leucócitos ao endotélio da parede dos vasos, o que explica, em grande parte, a leucocitose esforço-induzida (WEICKER & WERLE, 1991; MILLS et al., 1998). Entretanto, a ativação simpática e a infusão de epinefrina também acarretam limfopenia e a marginação linfocítica (REICHLIN, 1995), o que poderia parcialmente explicar imunossupressão pós esforço, pela regulação negativa dos receptores. Esta idéia é corroborada pela recente demonstração de correlação negativa entre a expressão de receptores β -adrenérgicos na membrana plasmática de linfócitos, o $Vo_{2m\acute{a}x}$ e o percentual do mesmo no limiar ventilatório (FUJII et al., 1998).

Segundo URHAUSEN et al. (1995), a epinefrina e a norepinefrina apresentam aumento exponencial correlato ao lactato, em resposta à intensidade e um aumento gradual com o prolongamento do exercício sob intensidades constantes, iguais ou inferiores ao IAT. Segundo estes autores, este aumento associado à duração do exercício estaria relacionado à depleção do glicogênio muscular e às necessidades termorregulatórias. Embora a cinética destas catecolaminas esteja melhor estabelecida na literatura, a variabilidade interindividual é ressaltada como fator limitante de sua utilização no diagnóstico da síndrome de sobre-treinamento (BUNT, 1986), o que também pode estar associado às variações simpaticotônicas e parasimpaticotônicas de manifestação desta síndrome (URHAUSEN et al., 1995).

β -ENDORFINA

A β -endorfina, foi identificada em 1975 (HUGHES et al., 1975) e, em 1977, teve sua função relacionada ao *stress*, uma vez que foi estabelecida sua co-secreção, em diversos delineamentos experimentais, com o ACTH, a partir da molécula de pró-opiomelanocortina (POMC) (GUILLEMIN et al., 1977).

GANNON et al. (1995) apontam a β -endorfina como o principal candidato a responder pelo aumento na citotoxicidade das células NK, em bases individuais, resultante do exercício. Estudos citados nesta revisão, analisaram o au-

mento da citotoxicidade das células NK quando da adição de β -endorfina *in vitro*, sua cinética durante e após o exercício e o bloqueio farmacológico, suportando esta proposição. Entretanto, há três classes de receptores opióides, designados delta (δ), mú (μ) e kappa (κ). Segundo REISINE & PASTERNAK (1996), as encefalinas apresentariam maior afinidade pelos receptores δ , a β -endorfina pelos δ e μ , e a dynorfina com os κ . Isto caracterizaria os receptores μ como os receptores β -opióides por excelência e o naloxane, o principal bloqueador farmacológico à β -endorfina. Porém, o mecanismo da ação periférica deste neuropeptídeo em células imunes não coincide com esta informação. Em 1979, HAZUM et al. (1979) demonstraram a existência de receptores não-opióides, específicos à β -endorfina, em linfócitos humanos. Estes apresentavam diminuta afinidade com os bloqueadores farmacológicos opióides, como o naloxane. Portanto, estudos que utilizem o naloxane como agonista devem ser parcialmente considerados.

Quanto à estimulação das células NK, há uma dependência da concentração e do tempo de exposição das mesmas à β -endorfina (ROITT et al., 1996). A estimulação foi demonstrada com concentrações entre 10^{-9} mmol.l⁻¹ a 10^{-7} mmol.l⁻¹, o que foi revertido com concentrações mais elevadas (GANNON et al., 1995). Estudos com a incubação das células NK com β -endorfina, demonstraram estimulação prévia e ausência da mesma durante a recuperação, o que poderia ser explicado pela regulação negativa dos receptores (GANNON et al., 1995).

Outros fatores ainda poderiam regular a afinidade dos receptores. SFORZO (1988) relata que os receptores δ e μ têm suas afinidades sujeitas às alterações do meio intracelular, como os níveis de pH. Como relatado em diversas revisões (SFORZO, 1988; VIRÚ, 1995; GOLFBARD & JARMUTAS, 1997), a β -endorfina apresenta uma resposta proporcional (embora não linear) à intensidade do exercício. Esta, por sua vez, reflete um aumento das concentrações de lactato, que pode determinar a redução no pH, exercendo assim algum efeito na afinidade dos receptores. RAHKILA et al. (1988)

demonstraram a relação entre a intensidade do exercício e as alterações nas concentrações plasmáticas de β -endorfina + β -lipotropina e ACTH. Dez atletas de *endurance* correram na esteira, em 6 dias diferentes, durante 10 minutos, em intensidades correspondentes à 50%, 58%, 69%, 80%, 92% e 98% do $Vo_{2máx}$, após 10 min de aquecimento à 50% do mesmo. Em média, as concentrações de lactato correspondentes às intensidade supracitadas, foram respectivamente, 0,6 mmol.l⁻¹, 0,5 mmol.l⁻¹, 0,6 mmol.l⁻¹, 1,4 mmol.l⁻¹, 4,3 mmol.l⁻¹ e 11,1 mmol.l⁻¹. A β -endorfina+ β -lipotropina e o ACTH só demonstraram aumento significativo a partir da intensidade de 92% do $Vo_{2máx}$. Contudo, a correspondência entre as concentrações de lactato e o percentual do $Vo_{2máx}$, parecem distorcidos. Um valor de 4,3 mmol.l⁻¹ à 92% do $Vo_{2máx}$ é um valor excessivamente baixo. Provavelmente, isto reflete o pequeno tempo de duração dos estágios no protocolo ergométrico em rampa, utilizado para obtenção do $Vo_{2máx}$. Tipicamente, os protocolos com aumento de carga para a determinação de limiares de lactato utilizam-se de estágios com pelo menos 3 min de duração (POMPEU, 1994), o que possibilitaria o aumento do *clearance* ao final de cada estágio. Com o teste em rampa, a acidose se instalaria mais cedo, mensurando-se assim um menor $Vo_{2máx}$ (Vo_{2pico}) e, posteriormente, um maior percentual do mesmo na concentração de 4 mmol.l⁻¹ de lactato. É possível que este fato tenha contribuído para a ausência de correlação entre as concentrações de β -endorfina + β -lipotropina e ACTH com as do lactato, em cada teste isoladamente.

TAYLOR et al. (1994), contudo, mostraram-se habilidosos em exibir esta relação. Sete indivíduos (média do $Vo_{2máx}$ = 59 ml.kg⁻¹.min⁻¹) sujeitaram-se a quatro protocolos de exercício: 1^o) teste com incremento de carga para a determinação do $Vo_{2máx}$. 2^o) teste com incremento de carga e coleta de sangue. 3^o) e 4^o) teste de 20 min com carga constante (\cong 85% $Vo_{2máx}$) com ingestão de solução tampão ou placebo, respectivamente. Foram obtidos o $Vo_{2máx}$, o Vco_2 , a frequência respiratória, a RER e a ventilação minuto pela ergoespirometria. Foram medidos ainda o pH, a pressão parcial do CO₂ e do O₂ (PCO₂

e PO_2), a saturação de O_2 , assim como o lactato e a β -endorfina no plasma sanguíneo. As concentrações de β -endorfina pré, durante e pós exercício com incremento de carga, mostraram correlação com o excesso de base ($r = 0,89$; $p < 0,01$), com o pH ($r = -0,94$; $p < 0,01$), com o lactato ($r = 0,89$; $p < 0,01$) e com o bicarbonato padrão (HCO_3^-) ($r = -0,88$; $p < 0,01$). A análise de regressão determinou o excesso de base, como o melhor preditor das alterações na β -endorfina ao exercício com o incremento de carga. Nos testes com carga constante, não houve diferença entre as intensidades (pelo parâmetro do $Vo_{2m\acute{a}x}$), verificadas no grupo com uso de placebo ($50,6 \pm 12,7 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) e naquele em uso de solução tampão ($51,3 \pm 9,0 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Os valores de pH mantiveram-se elevados durante todo o tempo (repouso, aquecimento, protocolo, recuperação) no grupo com uso de solução tampão em relação ao grupo com uso de placebo. Entretanto, em ambas as situações estes valores apresentaram queda com o tempo, registrando reduções de 0,1 no pH (ou $-1,5\%$ / placebo) e 0,09 no pH (ou $-1,2\%$ / tampão), com magnitudes similares. Um comportamento idêntico foi observado em relação ao excesso de base. O lactato plasmático variou, em média, de $1,0 \pm 0,3 \text{ mmol.l}^{-1}$ a $9,8 \pm 3,2 \text{ mmol.l}^{-1}$, no grupo em uso de solução tampão, e de $0,8 \pm 0,1 \text{ mmol.l}^{-1}$ a $6,4 \pm 2,1 \text{ mmol.l}^{-1}$, no grupo placebo. As concentrações de β -endorfina aumentaram linearmente com o tempo, embora tenham sido significativamente mais discretas no grupo com uso de solução tampão. Os maiores valores de β -endorfina ocorreram durante os 10 primeiros minutos de recuperação, paralelamente à acidose láctica. Contudo, os parâmetros do Vo_2 , ventilação-minuto, e a frequência respiratória diminuíram imediatamente após o término do exercício. Em conjunto, estes achados levaram os autores à conclusão de que a acidose láctica seria o principal estímulo para a resposta da β -endorfina ao exercício, enquanto os demais parâmetros seriam apenas coincidentes.

Outro estudo observou o comportamento da β -endorfina e de outros hormônios imuno regulatórios, em resposta à $87 \pm 21 \text{ min}$ de exercício à 85% e 100% do IAT (GABRIEL et al.,

1992). As concentrações de β -endorfina se mostraram elevadas apenas com a maior intensidade, sendo que estes valores correspondiam a um aumento de 3 vezes o valor pré exercício.

Estes estudos, em conjunto, evidenciam um forte papel desempenhado pela intensidade, na modulação da resposta da β -endorfina ao exercício. Esta relação parece ser curvilínea e similar ao comportamento do lactato sanguíneo. Segundo VIRÚ (1995), entretanto, o comportamento da β -endorfina demonstra uma pronunciada variabilidade, sendo conflitantes as interpretações quanto à possível resposta da β -endorfina à duração do exercício (SFORZO, 1988; GOLFBARD & JARMUTAS).

HEITKAMP et al. (1992) submetem 16 atletas ($Vo_{2m\acute{a}x} = 63 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) a dois protocolos de exercício. O primeiro, a partir da descrição da metodologia, é o teste escalonado em esteira, proposto por KINDERMAN et al. (1979), para a detecção da velocidade na concentração de 4 mmol.l^{-1} de lactato sanguíneo. O segundo, uma maratona, em condições não competitivas, em campo, com livre escolha do ritmo de corrida. No primeiro protocolo, as concentrações de lactato, em média, alcançaram $9,6 \pm 2,3 \text{ mmol.l}^{-1}$ ao término. As concentrações de β -endorfina, três minutos após o término, foram 4,6 vezes maiores que aquelas observadas no pré exercício. A velocidade correspondente à concentração de 4 mmol.l^{-1} de lactato foi em média, $13,5 \text{ km.h}^{-1}$. O segundo protocolo, durou em média, 176 min ($\cong 3 \text{ hs}$), sendo que a velocidade média para os indivíduos foi de $14,3 \text{ km.h}^{-1}$. Conceitualmente, não é aceitável que indivíduos executem 3 hs de exercício em velocidade superior à de 4 mmol.l^{-1} de lactato sanguíneo. Isto porque o incremento do lactato a partir deste ponto (em média) passaria a uma função não linear (POMPEU, 1994). Sob o ponto de vista metodológico, é possível que isto ocorra em decorrência do menor tempo dos estágios no teste escalonado. Estes seriam insuficientes para permitir uma estabilização do lactato na carga aplicada. De fato, maiores tempos para a aplicação de carga têm sido recomendados (POMPEU, 1994). O percentual do $Vo_{2m\acute{a}x}$ expresso na maratona (83%) parece, pelo mesmo motivo, supe-

restimado. Isto porque este protocolo escalonado, com interrupção de 30 seg para a coleta de sangue, não é adequado para estimar o $Vo_{2m\acute{a}x}$. No caso, o termo Vo_{2pico} deveria ser preferencialmente usado. É provável que o $Vo_{2m\acute{a}x}$, obtido por protocolo específico, revelasse um maior valor absoluto e, portanto, um menor percentual do mesmo corresponderia à velocidade na maratona. No segundo protocolo, os indivíduos estabeleceram a lactacidemia em torno do valor médio postulado de 4 mmol.l^{-1} ($3,3 - 3,5 \text{ mmol.l}^{-1}$), em uma carga mais elevada. Entretanto, a resposta da β -endorfina revelou um comportamento controverso. Embora as concentrações de lactato tenham se mantido em *steady-state*, a β -endorfina aumentou exponencialmente, com os maiores valores (6,9 vezes aos observados pré exercício) sendo mensurados ao término da atividade. A julgar pela análise dos autores, este seria justificado pela intensidade, uma vez que esta se mostrou superior à velocidade de 4 mmol.l^{-1} de lactato sanguíneo. Entretanto, em função dos equívocos metodológicos, este não parece ser o caso. Outros fatores, associados à duração ou à combinação desta com a intensidade, parecem estar envolvidos.

SCHWARTZ & KINDERMAN (1989) demonstraram um possível papel da duração do exercício, independente da acidose láctica. Dez indivíduos submeteram-se à cicloergometria até a exaustão voluntária, em intensidade constante equivalente ao IAT. Em média, estes valores corresponderam a 63% $Vo_{2m\acute{a}x}$ e à duração de $89 \pm 15 \text{ min}$. O lactato sanguíneo estabilizou, em média, à concentração de $3-3,5 \text{ mmol.l}^{-1}$ e assim se manteve por todo o tempo. A frequência cardíaca aumentou em média, de 153 bpm aos 10 min à 179 bpm ao término, o que representa um aumento de 17%. A redução do volume do plasma sanguíneo, ao término do exercício, foi de 15%. O comportamento da β -endorfina se mostrou inalterado no 25^o e 50^o min de exercício. Entre o 50^o e o 75^o min, contudo, houve um aumento de 82%. Ao término do exercício, este aumento era de 175% em relação ao observado no pré exercício.

PESTELL et al. (1989) registraram as alterações de diversos hormônios durante uma ultra

maratona de 1000 km. A média do tempo de conclusão do evento foi de 7 dias e 23 hs e a média do tempo de sono, estimada pelo diário de três corredores, foi de 2 hs e 7 min ao dia. Seis indivíduos não apresentaram alterações significativas nas concentrações de β -endorfina, o que refletiu a média, entretanto, dois indivíduos evidenciaram aumentos. O que chama a atenção, é que as concentrações de ACTH se mostraram elevadas em todos os indivíduos. O fato do ACTH ser co-secretado com a β -endorfina, a partir da mesma molécula precursora levou estes autores a sugerir um diferente ritmo de *clearance*, como justificativa ao comportamento da β -endorfina. Contudo, a β -endorfina é fracionada em um estágio subsequente, a partir da β -lipotropina, esta sim derivada direta da POMC junto com o ACTH. Segundo ORTH & KOVACS (1998), entretanto, a maior meia-vida da β -lipotropina, comparada à do ACTH, justificaria o menor declínio de suas concentrações plasmáticas, já que estas moléculas são secretadas em quantidades equimolares, mantendo similares concentrações plasmáticas basais ou em resposta à hipocortisolemia e a hipoglicemia. Portanto, o contrário seria esperado das concentrações de β -endorfina, como ocorreu com dois indivíduos do estudo de PESTELL et al. (1989). Outra especulação plausível decorreria da falta de um estímulo mínimo de intensidade, conforme teorizado por SCHWARTZ & KINDERMAN (1992). Isto porque a velocidade média, calculada pela distância e pela média dos tempos de conclusão da prova, foi de apenas $5,2 \text{ km.h}^{-1}$. Esta velocidade implica em um menor gasto calórico para a caminhada do que para a corrida (MARGARIA et al., 1963). Portanto, há evidências de que grande parte da prova foi, provavelmente, realizada em caminhada. À luz destes estudos, não é possível afirmar ou excluir o papel da duração do exercício, na elevação das concentrações de β -endorfina.

GLUTAMINA

A glutamina constitui um importante substrato energético para as células imunes e sua síntese pelo músculo pode-se encontrar em *déficit* com as demandas destas células, durante ou

após o exercício (NEWSHOLME, 1994). Segundo NEWSHOLME (1994), há três fontes evidenciando esta proposição: a máxima atividade catalítica de enzimas do metabolismo da glutamina, medida em linfócitos e macrófagos; as altas taxas de utilização da glutamina por linfócitos e macrófagos incubados de 60 a 90 minutos; e as altas taxas de utilização da glutamina por estas mesmas células quando em cultura. Contudo, a oxidação da glutamina é apenas parcial, levando este autor a sugerir uma hipótese, segundo a qual a proporção do fluxo metabólico correspondente à divisão das células imunes estaria aumentado, em detrimento de outras funções. Isto ocorreria sem uma correspondente diminuição significativa das concentrações de seus intermediadores metabólicos, assegurando o aproveitamento ótimo da glutamina mesmo em células não-ativadas, o que possibilitaria uma resposta rápida destas células, quando de uma alteração imune. Em recente revisão, CURI et al. (1999) reportaram a importância deste aminoácido também na função de neutrófilos. Neste trabalho, é discutido minuciosamente o papel metabólico da glutamina nas células imunes.

Entretanto, ROWBOTTON et al. (1996) relatam a importância das metodologias empregadas na mensuração da glutamina, no delineamento dos protocolos de exercício, bem como possíveis fatores de ruído a confundir a resposta ao exercício. Neste trabalho, são oferecidos valores de concentrações plasmáticas de glutamina de acordo com as diversas técnicas laboratoriais, bem como a diversos protocolos de exercício. É ressaltada ainda a importância de um maior número de trabalhos relatando as respostas crônicas no metabolismo da glutamina, considerando-se os períodos de recuperação entre as sessões e a característica da periodização do treinamento.

MITCHELL et al. (1998) investigaram esta questão a partir da depleção prévia dos estoques de glicogênio, seguida de dietas rica e pobre em carboidratos, pré exercício. Neste estudo, embora as concentrações plasmáticas de glutamina se mostrassem inferiores no tratamento com dieta pobre em carboidrato, não houve correspon-

dência com a resposta proliferativa dos linfócitos à phitoemaglutinina (PHA), nem em outros parâmetros imunes, entre os dois tratamentos aplicados. Estes autores relatam que a manipulação *in vivo* das concentrações de glutamina pela dieta e pelo exercício não corroboram os achados dos estudos *in vitro*.

VAN HALL et al. (1998) observaram a cinética da glutamina em resposta ao exercício com intensidades variando entre 50 e 80% da carga máxima de trabalho até a exaustão, que ocorreu entre 59 e 140 min. Neste estudo, um mesmo grupo se submeteu aos tratamentos experimentais, com e sem a suplementação de líquido glicosado, durante o exercício, não sendo demonstradas diferenças entre os mesmos, embora, em ambos, as concentrações de glutamina se mostrassem diminuídas no pós esforço, retornando aos valores de pré esforço entre 5 e 7 hs. Embora estes autores não tenham analisado parâmetros imunes, a reposição de carboidratos durante o exercício mostrou-se ineficiente como estratégia de contenção da redução nas concentrações da glutamina plasmática.

HOOPER & MACKINNON (1995), num artigo sobre a síndrome de sobre-treinamento em atletas, discordam da utilização da glutamina e de outros índices, frente as dificuldades de procedimentos e custos para uma monitoração eficiente a longo prazo. Desta forma, observa-se um hiato entre as evidências sustentadas pelos resultados dos estudos *in vitro* (NEWSHOLME 1994) e aquelas observadas *in vivo* (MITCHELL et al., 1998), tornando este ponto um interessante alvo de pesquisa.

DEBRIDAMENTO

Outro fator, associado às características do exercício atuante na modulação do sistema imune, é o dano tecidual associado principalmente às contrações de tipo excêntricas (NORTHOFF et al., 1995). De fato, a caracterização do tipo de exercício, com predominância deste tipo de contração, pode estar respondendo por parte dos equívocos relacionados aos possíveis efeitos crônicos sobre parâmetros imunes (BRÜGGER, 1997). Dois

trabalhos, publicados em datas próximas, pelo mesmo grupo de pesquisadores apresentaram resultados divergentes (NIEMAN et al., 1995a; NIEMAN, 1995b). No segundo estudo, na comparação entre maratonistas e sedentários, a capacidade lítica das células NK em repouso mostrou-se elevada nos maratonistas, embora a proporção desta população fosse equivalente entre os grupos. No primeiro estudo (NIEMAN et al., 1995a), o grupo de indivíduos treinados era composto por corredores e ciclistas, porém desta vez não foi relatada diferença na atividade das células NK (NKCA), nem em sua proliferação induzida por mitógeno. Possíveis fatores contribuintes para estas diferenças são a variação do perfil de alguns parâmetros imunes em função do período de treinamento (HACK et al., 1994) e uma possível maior exposição dos sujeitos experimentais do segundo trabalho (maratonistas) às contrações musculares excêntricas, uma vez que o grupo do primeiro trabalho era composto parcialmente por ciclistas. Vários trabalhos têm demonstrado que a contração excêntrica é responsável por um maior dano tecidual, o que resulta numa acentuada resposta inflamatória local (PEDERSEN & BRUUNSGAARD, 1995). Esta resposta pode ocorrer pelo aumento percentual das células NK, mesmo quando envolvendo uma pequena massa muscular (PALMO et al, 1995), ou pelo aumento da

mobilização de linfócitos e neutrófilos na corrida em declive comparada com a corrida em nível (PIZZA et al., 1995). Contudo, embora NORTHOFF et al. (1995) tenham apresentado fatores candidatos a explicar a associação entre alguns marcadores da lesão tecidual e alguns parâmetros imunes, pouco se conhece ainda dos mecanismos destas alterações.

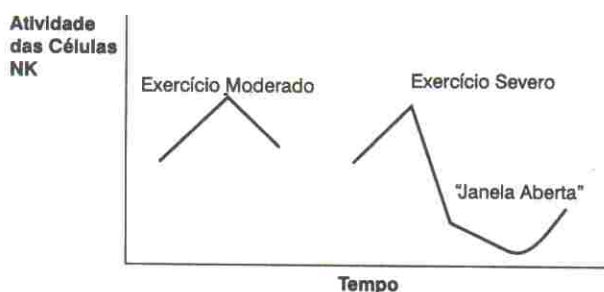
MAPEAMENTO DAS ALTERAÇÕES IMUNES

Modelos Teóricos

Inicialmente, dois modelos teóricos não excludentes foram formulados como tentativa de explicar as relações entre o exercício e a imunidade. O primeiro sugere uma metáfora de “janela aberta” à infecção, como efeito agudo do exercício (**Figura 1**). O segundo apresenta a relação entre a quantidade de treinamento e o risco de infecções do trato respiratório superior (URTI) (**Figura 2**).

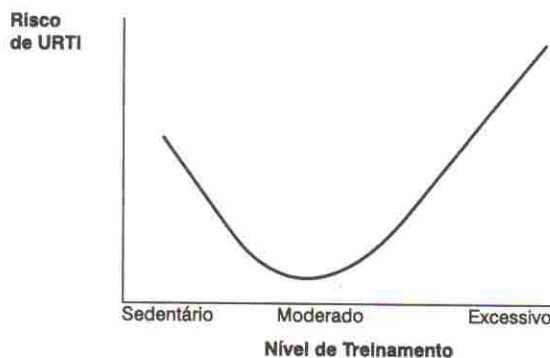
Recentemente, PEDERSEN (1998) sofisticou estes modelos, adicionando o comportamento genérico das subpopulações de leucócitos e a cinética de seus possíveis moduladores durante e após o exercício, delineando um quadro bastante didático. Entretanto, o mesmo pouco informa sobre a dose-resposta observada em função da intensidade e duração do exercício.

Figura 1. Modelo de “Janela Aberta” à Infecção



FONTE: ADAPTADO DE BRINES et al. (1996)

Figura 2. Modelo de Curva em “J” representando o risco de URTI



FONTE: ADAPTADO DE BRINES et al. (1996)

Neutrófilos

A contagem dos neutrófilos presentes na secreção nasal demonstrou aumentos de 3 (MÜNS, 1994) e 2,7 vezes (MÜNS et al., 1996), em resposta à 20 km de corrida e a uma maratona, respectivamente, quando comparados com os valores de pré-esforço. A contagem destas células permaneceu elevada até o terceiro dia após as corridas. Entretanto, no primeiro estudo, o percentual de neutrófilos fagocitantes permaneceu diminuído por três dias. O quadro relatado em ambos os estudos revela uma sustentação e prolongamento do processo inflamatório, que pode romper as barreiras das mucosas, contribuindo para a ocorrência de infecções. Este processo inflamatório pode acontecer no fígado (KAYASHIMA et al., 1995) e no músculo (KAYASHIMA et al., 1995; PIZZA et al., 1995), como resultado de um regime extenuante de exercícios com ênfase na contração excêntrica. Nestes trabalhos, os aumentos no número de neutrófilos apresentaram correlação positiva com a concentração plasmática da creatinaquinase e outros marcadores da lesão tecidual, durante a recuperação.

Linfócitos B

Quanto aos linfócitos B (CD19 e ou CD20), os estudos têm relatado aumentos no número de células CD19 a partir dos 30 primeiros minutos atividade (SHINKAI et al., 1996), após 60 min (SHINKAI et al., 1996; SHINKAI et al., 1992) e após 87 ± 21 min (GABRIEL et al., 1992), respectivamente à 60% $Vo_{2máx}$ (SHINKAI et al., 1996; SHINKAI et al., 1992) e à 85% e 100% do IAT (GABRIEL et al., 1992). Neste último, contudo, não houve diferença entre as intensidades. Foi ainda relatado aumento à 45 min de corrida à 80% $Vo_{2máx}$ e a ausência de alteração à 50% $Vo_{2máx}$ (NIEMAN et al., 1994b). Ausência de alterações também foi observada em resposta à 120 min de corrida à 65% $Vo_{2máx}$ (SHEK et al., 1995) e, após 60 min de cicloergometria, à 25%, 50% e 75% do $Vo_{2máx}$ (TVEDE et al., 1993).

A resposta proliferativa dos linfócitos B ao mitógeno *pokkedweed* (PWM) mostrou-se diminuída após 60 min de cicloergometria à 60% do

$Vo_{2máx}$ (SHINKAI et al., 1992). A produção de imunoglobulinas, em células estimuladas com este mitógeno, mostrou diminuição das IgM aos 90 e 120 min de corrida à 65% do $Vo_{2máx}$, embora não ocorressem alterações nas IgG e IgA (SHEK et al., 1995). Em contrapartida, houve aumento nas IgA e IgM, após 45 minutos de caminhada, à 60% do $Vo_{2máx}$ (NEHLSSEN-CANNARELLA et al., 1991). Durante a recuperação, foram relatados retorno aos valores de pré-exercício, após 30 min (SHINKAI et al., 1992), e ausência de alterações (TVEDE et al., 1993). Trinta minutos foram igualmente suficientes para que os valores de IgM reduzidos voltassem à condição de repouso (SHEK et al., 1995), enquanto os valores de IgG aumentados necessitaram de 1,5 hs para retornar ao normal. Portanto, com base nesta ausência de padrões de resposta à intensidade e à duração, conclui-se preliminarmente, que a atividade física não exerce efeito marcante no que tange à imunidade mediada pelos linfócitos B. Entretanto, este pode não ser o caso específico da IgA salivar, que têm sido demonstrada diminuída em atletas com URTI (CHICHARRO et al. 1998; MACKINNON, 1997; NIEMAN, 1998).

Linfócitos T

O aumento no número de células T auxiliares (CD4) é relatado já a partir do 30^o min de atividade (SHEK et al., 1995; SHINKAI et al., 1996) à 65% e 60% do $Vo_{2máx}$, respectivamente. Também o é, em resposta à 60 min de cicloergometria à 25%, 50% e 75% do $Vo_{2máx}$ (TVEDE et al., 1993). A magnitude deste aumento variou de 16% a 40% em resposta à 120 min de corrida à 65% do $Vo_{2máx}$ (SHEK et al., 1995) e à 60 min de cicloergometria à 60% do $Vo_{2máx}$ (SHINKAI et al., 1992), respectivamente. Um pequeno aumento foi registrado em resposta à 87 ± 21 min à 85% e 100% do IAT, sem diferenças entre as intensidades (GABRIEL et al., 1992). Entretanto, um aumento de 39%, em resposta à 45 min de corrida à 80% do $Vo_{2máx}$, contrastou com uma redução de 3%, quando os mesmos indivíduos caminharam à 50% do $Vo_{2máx}$ (NIEMAN et al., 1994b). Quando a resposta destas células foi reportada relativamente à concen-

tração total de linfócitos totais pré-exercício, o comportamento foi inverso, devido provavelmente à menor expressão dos receptores adrenérgicos.

As células T citotóxicas e supressoras (CD8) aumentaram sua concentração absoluta em resposta à diversos protocolos de exercício (GABRIEL et al., 1992; SHINKAI et al., 1992; SHEK et al., 1995; SHINKAI et al., 1996; NIEMAN et al., 1994b). A magnitude destes aumentos oscilou entre 7% e 74% em resposta à intensidade de 50% e 80% do $Vo_{2máx}$, respectivamente (NIEMAN et al., 1994b). No estudo de GABRIEL et al. (1992), um maior aumento foi obtido com a maior intensidade (18% à 100%IAT e 15% à 85%IAT), o que, em conjunto com o estudo anterior, sugere uma dependência da mesma. Entretanto houve ausência de alteração no confronto de três intensidades (25%, 50% e 75% $Vo_{2máx}$) em um mesmo estudo (TVEDE et al., 1993). A concentração relativa das células CD8 apresentou-se aumentada de forma intensidade-dependente (GABRIEL et al., 1992), o que igualmente se explica pela composição dos receptores adrenérgicos.

Em um estudo, a respostas proliferativas das células T (CD3) aos mitógenos phitohemaglutinina (PHA) e à concanavalina A (ConA) não sofreram alterações (NEHLSSEN-CANNARELLA et al., 1991). No estudo de NIEMAN et al. (1994b), 1h após o exercício à 80% $Vo_{2máx}$, houve tendência de redução. Outros três estudos revelaram uma diminuída resposta proliferativa aos mitógenos (SHINKAI et al., 1992; TVEDE et al., 1993; NIEMAN et al., 1995c). Entretanto ainda há controvérsia se esta redução seria reflexo de alterações das proporções destas células ou se ocorreria em ensaios com isolamento das subpopulações. De forma precária, estes estudos sugerem uma possível participação da duração do exercício como variável mais influente neste parâmetro.

Em relação às células CD4 e CD8, os menores valores foram encontrados após 60 min (SHINKAI et al., 1992) e 120 min (SHEK et al., 1995; SHINKAI et al., 1996; NIEMAN et al., 1994b) do término do exercício. Entretanto, o tempo necessário para a restauração dos

valores variou em até 6 hs (SHINKAI et al., 1996) e 24 hs (GABRIEL et al., 1992; SHEK et al., 1995). Contudo, a dificuldade de se monitorar estes parâmetros a curtos espaços, durante a recuperação, não permite uma definição precisa do tempo necessário à restituição da normalidade. A magnitude da depressão destes valores não variou com a intensidade em dois estudos (GABRIEL et al., 1992; TVEDE et al., 1993), ocorrendo o contrário em outro (NIEMAN et al., 1994b).

Quando a resposta proliferativa dos linfócitos T se mostrou diminuída durante o exercício, foram observadas normalizações após 30 min (SHINKAI et al., 1992) e 120 min (TVEDE et al., 1993) de recuperação. Entretanto, uma maior diminuição desta atividade, conseqüente de intensidades e durações maiores, resultaram em normalização entre 3 hs e 3,5 hs de recuperação (NIEMAN et al., 1994b; NIEMAN et al., 1995c). Contudo, nestes estudos as alterações só foram verificadas durante a recuperação.

Células *natural killers* – NK

Três estudos demonstraram um aumento na concentração das células *natural killers* (NK - CD16, CD56), já a partir dos primeiros trinta minutos de exercício (SHINKAI et al., 1992; SHEK et al., 1995; SHINKAI et al., 1996). Entretanto, os maiores valores foram observados em amostras coletadas imediatamente após o término do exercício, independente de sua duração (GABRIEL et al., 1992; SHINKAI et al., 1992; SHEK et al., 1995; SHINKAI et al., 1996; NIEMAN et al., 1994b; TVEDE et al., 1993). Quando comparadas as respostas de duas intensidades num mesmo estudo, estas demonstraram maiores aumentos da contagem de células NK em intensidades mais elevadas (GABRIEL et al., 1992; NIEMAN et al., 1994b). Não obstante, no estudo de TVEDE et al. (1993), que comparou 60 min de cicloergometria à 25%, 50% e 75% do $Vo_{2máx}$, observou-se aumentos de 70%, 100% e 95%, respectivamente. Este pequeno decréscimo, pode não ser suficiente para rejeitar uma possível associação entre intensidade e a contagem das células NK ou mesmo pode refletir uma regulação negativa dos receptores adrenérgicos,

como assinalado anteriormente.

A atividade citotóxica das células NK demonstrou estar aumentada durante o exercício (SHINKAI et al., 1992; SHEK et al., 1995; TVEDE et al., 1993). Contudo, como este aumento ocorreu em paralelo ao aumento da concentração de células, é provável que apenas o esteja refletindo.

Após 30 min de recuperação, a concentração das células NK mostrou proximidade aos valores de pré-exercício (SHEK et al., 1995) ou deprimidos em relação a estes (SHINKAI et al., 1992; SHINKAI et al., 1996). Após 2 hs de recuperação à 60 min de cicloergometria à 25%, 50% e 75% $Vo_{2máx}$, as células CD16 só apresentaram depressão significativa em seus valores, com a maior intensidade (TVEDE et al., 1993). O mesmo não ocorreu em dois outros estudos (GABRIEL et al., 1992; NIEMAN et al., 1994b). No que se refere à restituição plena da contagem de células NK, o tipo de exercício, caracteristicamente a corrida, com maior envolvimento de contração do tipo excêntrica, parece determinar o tempo mais prolongado de recuperação. Após 120 min de corrida à 65% do $Vo_{2máx}$, a concentração das células NK se mostrou deprimida por

até 7 dias (SHEK et al., 1995). Neste estudo, os valores mais baixos foram observados após 60 min de recuperação. Outro estudo envolvendo a corrida relatou valores deprimidos em até 60% após 3,5 hs de recuperação (NIEMAN et al., 1994b). Quando o exercício constou de cicloergometria, observou-se restauração plena após 120 min (GABRIEL et al., 1992) e 150 min (SHINKAI et al., 1996) de recuperação.

Interleucinas

As principais interleucinas (IL) e suas funções são apresentadas no **Quadro 1**. Um estudo demonstrou aumentos da IL-1 imediatamente após 4 hs à 45% $Vo_{2máx}$, 3 hs à 60% $Vo_{2máx}$ e 2 hs à 75% $Vo_{2máx}$ de exercício (BURY et al., 1996). Os aumentos foram respectivamente, de $60 \pm 17\%$, $97 \pm 23\%$ e $142 \pm 37\%$, demonstrando uma correlação positiva com a intensidade. Em outros dois estudos, a IL-1 não atingiu concentrações passíveis de detecção pelo ensaio imunoenzimático (ELISA) (ULLUM et al., 1994) ou a mesma só foi observada após 2 hs de recuperação (HAAHR et al., 1991). É possível que este aumento fosse consequência da ação das prostaglandinas produzidas por um número aumentado de monócitos.

Quadro 1. Resumo das principais interleucinas e suas funções.

Citocina	Origem	Alvo preferencial	Função
Interleucina 1 (IL-1)	Macrófagos, cél. B	céls. T <i>helper</i> , B e macrófagos	ativação de linfs., macrófagos, mediadores da inflamação e febre
Interleucina 2 (IL-2)	cél. T <i>helper</i>	céls. T <i>helper</i> , citotóxicas, B, NK e macrófagos	proliferação e diferenciação (cél. T). ativação de linfs. citotóxicos e macrófagos
Interleucina 6 (IL-6)	céls. T, B e macrófagos	céls. B	diferenciação das céls. B. indução das ptns. da fase aguda no fígado
Interferon gama (INF- γ)	céls. T e NK	Leucócitos e céls. Teciduais	inibem a replicação viral. estimula a capacidade das céls. T citotóxicas, NK e macrófagos em destruir céls. infectadas.
Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α)	Macrófagos e linfócitos	Macrófagos, granulócitos e céls. Teciduais	Ativação de macrófagos, granulócitos e células citotóxicas, mediadores da inflamação

FONTE: ADAPTADO DE: Roitt, I., Brostoff, J. & Male, D. (1996). *Immunology*. London: Mosby. (p.16 e apendixIII).

Contudo, quatro voluntários entre os sujeitos experimentais, fazendo uso de indometacina (agonista), não demonstraram grande diferença na resposta da IL-1 ao exercício (HAAHR et al., 1991), indicando que outros fatores possam interagir para esta ocorrência.

A IL-6 apresentou um aumento de 63% à 60 min de exercício à 75% do $Vo_{2máx}$ (ULLUM et al., 1994). Entretanto os níveis de RNA mensageiro para a IL-6 nos monócitos não demonstraram alteração no confronto pré e pós esforço.

As concentrações do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) não sofreram alterações em resposta à 60 min de exercício à 75% $Vo_{2máx}$ (HAAHR et al., 1991), enquanto que, no estudo de ULLUM et al. (1994), suas concentrações não foram detectáveis.

Em resposta à 4 hs à 45% do $Vo_{2máx}$, 3 hs à 60% do $Vo_{2máx}$ e à 2 hs à 75% do $Vo_{2máx}$, as concentrações de IL-2 diminuíram em média $12 \pm 4\%$, $36 \pm 13\%$ e $32 \pm 8\%$, não demonstrando correlação com a intensidade ou com a duração do exercício (BURY et al., 1996). Outro estudo (TVEDE et al., 1993) introduziu indometacina em cultura de células obtidas após 60 min de exercício à 25%, 50% e 75% do $Vo_{2máx}$. Os resultados indicaram redução da IL-2 na menor intensidade em culturas com e sem indometacina, ausência de alteração na intensidade intermediária e à 75% do $Vo_{2máx}$ em cultura de indometacina, bem como redução na cultura sem indometacina à 75% do $Vo_{2máx}$. A possibilidade de uma modulação pelas prostaglandinas do sistema monócito-macrófago, na redução das concentrações de IL-2, não é muito clara. O estudo de HAAHR et al. (1991) verificou ausência de alteração da IL-2 após 60 min de exercício à 75% $Vo_{2máx}$, em indivíduos com e sem uso desta droga. A redução de células CD4, o aumento na expressão de receptores para a IL-2 bem como a redução da responsividade aos estímulos imunes são oferecidos por TVEDE et al. (1993) e BURY et al. (1996), respectivamente como mecanismos alternativos. Entretanto, uma complexidade maior, envolvendo o estado de ativação, a presença de coestimuladores e adjuvantes parece uma possibilidade mais plausível.

Em resposta a 60 min de exercício à 75% do $Vo_{2máx}$, nenhuma alteração foi observada nas concentrações de interferon gama (INF- γ) (HAAHR et al., 1991).

CONCLUSÃO

Embora se tenha evidências sobre um possível efeito crônico do exercício em parâmetros imunes, pouco se sabe do comportamento das respostas agudas ao mesmo, de seus mecanismos reguladores e fatores de ruído intervenientes.

O presente trabalho mostra que a leucocitose durante o exercício altera a composição percentual da concentração sanguínea das subpopulações celulares. Este fenômeno demonstra dependência da intensidade de esforço, sendo, ao que tudo indica, mediado pela expressão diferenciada de receptores adrenérgicos nas células imunes. A leucopenia pós-esforço por sua vez, é principalmente credenciada ao cortisol. A resposta deste hormônio ao exercício é dependente de vários fatores, como o ritmo circadiano, a glicemia, entre outros. Teoricamente, a ação metabólica deste hormônio seria mais pronunciada em função do prolongamento do exercício. A resposta da β -endorfina ao esforço não parece coincidente com as alterações observadas nas células imunes, sendo necessários trabalhos mais focalizados neste ponto. Quanto à glutamina, embora hajam fortes evidências *in vitro* da sua importância metabólica para os leucócitos, o mesmo não ocorre com alguns trabalhos *in vivo*, no que tange ao impacto do esforço na imunidade. Também este ponto merece maiores investigações. Por fim, embora o mapeamento das alterações das concentrações de leucócitos sanguíneos demonstrem um padrão razoavelmente claro, há poucas evidências qualitativas e quantitativas do impacto das mesmas sobre a imunidade.

A imunologia básica ainda é um campo pouco conhecido (embora extensivamente estudado), sendo que alguns conceitos gerais repousam sobre paradigmas e metáforas que vêm sendo questionados (VAZ & de FARIA, 1993). O conhecimento do impacto do esforço na imunidade, pode

efetivamente contribuir não só a profissionais da área de saúde envolvidos com a prescrição de exercício, mas auxiliar a elucidação dos mecanismos da homeostase neuroimunoendócrina, pela utilização do exercício como modelo de *stress* deste sistema.

Referências Bibliográficas

- ANISMAN, H. et al. Neuroimmune mechanisms in health and disease: 1. Health. **Canadian Medical Association Journal**. v. 155, n. 7, p. 867-874, 1996a.
- ANISMAN, H. Neuroimmune mechanisms in health and disease: 2. Disease. **Canadian Medical Association Journal**. v. 155, n. 8, p. 1075-1082, 1996b.
- APPENZELLER, O., WOOD, S. C. Peptides and exercise at high and low altitudes. **International Journal of Sports Medicine**, v. 13, n. suppl 1, p. S135-40, 1992.
- ARZT, E. et al. Interleukin involvement in anterior pituitary cell growth regulation: effects of IL-2 and IL-6. **Endocrinology**. v. 132, n. 1, p. 459-467, 1993.
- ASTRAND, P.-O. Endurance sports. In R. J. Shephard & P.-O. ASTRAND (Orgs). **Endurance in Sport**. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992, p.08-15.
- ASTRAND, P. O. & RODAHL, K. **Fisiologia del Trabajo Físico**. Buenos Aires: Panamericana, 1992.
- BRINES, R. et al. Can you exercise to make your immune system fitter? **Immunology Today**, v.17, n. 6, 1996.
- BRÜGGER, N. A. J. **Respostas imunológicas ao exercício aeróbio contínuo e cíclico**. Monografia de Licenciatura em Educação Física, Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1997.
- BRÜGGER, N. A. J. & POMPEU, F. A. M. S. Justificativa à inclusão da disciplina de imunologia nos cursos de educação física. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v.3, n. 1, p.79-83, 1998.
- BUNT, J. C. Hormonal alterations due to exercise. **Sports Medicine**. v. 3, p. 331-345, 1986.
- BUONO, M. J. et al. Effect of aerobic training on the plasma ACTH response to exercise. **Journal of Applied Physiology**. v. 63, n. 6, p. 2499-2501, 1987.
- BURY, T. B. et al. Blood mononuclear cells mobilization and cytokines secretion during prolonged exercises. **International Journal of Sports Medicine**. v. 17, p. 156-60, 1996.
- CHICHARRO, J. L. et al. Saliva composition and exercise. **Sports Medicine**. v. 26, n. 1, p. 17-27.
- CURI, R. et al. Metabolic fate of glutamine in lymphocytes, macrophages and neutrophils. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.32, p. 15-21, 1999.
- FELTEN, S. Y. et al. The role of sympathetic nervous system in the immune modulation of immune responses. In: GOLDSTEIN, D. S. et al. **Catecholamines: Binding Basic Science With Clinical Medicine**. San Diego: Academic Press, p. 582-587, 1998.
- FUJII, N., et al. b-Adrenergic receptor number in human lymphocytes is inversely correlated with aerobic capacity. **American Journal of Physiology, Endocrinology & Metabolism**. v. 274, p. E1106-E1112, 1998.
- GABRIEL, H., et al. Immune regulatory hormones, circulating leucocyte and lymphocyte subpopulations before and after endurance exercise of different intensities. **International Journal of Sports Medicine**, v. 13, p. 359-366, 1992.
- GALBO, H. Integrated endocrine responses. In: De Groot, L.J. **Endocrinology**. Philadelphia: W. B. Saunders. p. 2692-2701, 1995.
- GANNON, G. A. et al. Natural Killer cells: modulation by intensity and duration of exercise. **Exercise Immunology Review**, v. 1, p. 26-48, 1995.
- GOLDFBARD, A. H. & JARMUTAS, A. Z. b-endorphin response to exercise. **Sports Medicine**. v. 24, n. 1, p. 8-16, 1997.

- GUILLEMIN, R. et al. b-Endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland. **Science**. v. 197, p. 1367-69, 1977.
- HAAHR, P. M. et al. Effect of physical exercise on in vitro production interleukin 1, interleukin 6, tumour necrosis factor- α , interleukin 2 and interferon- γ . **International Journal of Sports Medicine**. v. 12, p. 223-7, 1991.
- HACK, V. et al. PMN cell counts and phagocytic activity of highly trained athletes depend on trained period. **Journal of Applied Physiology**, v. 77, n. 4, p. 1731-1735, 1994.
- HAZUM, E. et al. Specific nonopiate receptors for bendorphin. **Science**, v. 205, p. 1033-1035, 1979.
- HEITKAMP, H. C. et al. b-endorphin and adrenocorticotropin hormone production during marathon and exercise. **European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**, v. 66, p. 269-274, 1992.
- HOOPER, S. L., MACKINNON, L. T. Monitoring overtraining in athletes. **Sports Medicine**, v. 20, n. 5, p. 321-327, 1995.
- HUGHES, J. et al. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. **Nature**, v. 258, p. 577-579, 1975.
- KAYASHIMA, S. et al. Leucocytosis as a marker of organ damage induced by chronic strenuous physical exercise. **European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**. v. 70, p. 413-20, 1995.
- KEAST, D. et al. Exercise and the immune response. **Sports Medicine**. v. 5, p. 248-267, 1988.
- KINDERMAN, W. et al. The significance of the aerobic-anaerobic transition for the determination of the work load intensities during endurance training. **European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**, v. 42, p. 25-34, 1979.
- MACKINNON, L. T. Immunity in athletes. **International Journal of Sports Medicine**. v. 18, p. s 62- s 68.
- MARGARIA, R. et al. Energy cost of running. **Journal of Applied Physiology**. v. 18, n. 2, p. 367-370, 1963.
- MILLS, P. J. et al. Catecholamines, catecholamine receptors, cell adhesion molecules, and acute stressor-related changes in cellular immunity. In: GOLDSTEIN, D. S. et al. **Catecholamines: Binding Basic Science With Clinical Medicine**. San Diego: Academic Press, p. 587-590, 1998.
- MITCHELL, J. B. et al. Influence of carbohydrate status on immune responses before and after endurance exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 84, n. 6, p. 1917-1925, 1998.
- MÜNS, G. Effect of long-distance running on polymorphonuclear neutrophil phagocytic function of the upper airways. **International Journal of Sports Medicine**. v. 15, p. 96-9, 1994.
- MÜNS, G. et al. Neutrophil chemotactic activity is increased in nasal secretions of long-distance runners. **International Journal of Sports Medicine**. v. 17, p. 56-9, 1996.
- MURRAY, D. R. et al. Sympathetic and immune interactions during dynamic exercise: mediation via a b- adrenergic-dependent mechanism. **Circulation**, v. 86, n. 1, p. 203-213, 1992.
- NEHLSSEN-CANNARELLA, S. L. et al. The effects of acuter, moderate exercise on lymphocyte function and cerun immunoglobulin levels. **International Journal of Sports Medicine**, n. 12 p. 391-398, 1991.
- NEWSHOLME, E. A. Biochemical mechanisms to explain immunosuppression in well-trained and overtrained athletes. **International Journal of Sports Medicine**, v. 15, p. s142-s147, 1994.
- NIEMAN, D. C. Physical activity, fitness and infection. In BOUCHARD, C. et al., **Physical Activity, Fitness and Health: International Proceedings and Consensus Statement**. Champaign: Human Kinetics, p. 796-813, 1994a.
- NIEMAN, D. C. Effects of athletic endurance training on infection rates and immunity. In: KREIDER, R. B. et al. **Overtraining in Sport**. Champaign: Human Kinetics, p. 193-217.
- NIEMAN, D. C. et al. Effect of high- versus moderate-intensity exercise on lymphocyte subpopulations and proliferative response. **International Journal of Sports Medicine** 15, p. 199-206, 1994b.
- NIEMAN, D. C. et al. Immune functions in athletes versus nonathletes. **International Journal of Sports Medicine**, v. 16, P. 329-333, 1995a.
- NIEMAN, D. C. et al. Immune function in marathon runners versus sedentary controls. **Medicine and Science in Sports and Exercise** v. 27, n. 7, p. 986-92, 1995b.
- NIEMAN, D. C. et al. Lymphocyte proliferative response to 2.5 hours of running. **International Journal of Sports Medicine**, n. 16, p. 404-408, 1995c.
- NORTHOFF, H. et al. Exercise, injury, and immune function. **Exercise Immunology Review**, v. 1, p. 1-25, 1995.
- ORTH, D. N. & KOVACS, W. J. The adrenal cortex. In: WILSON, J. D. **Williams Textbook of Endocrinology**, Philadelphia: W. B. Saunders, p. 517-664, 1998.
- PALMO, J. et al. Effect of eccentric exercise on natural killer cell activity. **Journal Applied Physiology**, v. 78, n. 4, p. 1442-6, 1995.
- PAYNE, L. C. et al. Induction of pituitary sensitivity to interleukin-1: A new function for corticotropin-releasing hormone. **Biochemical Biophysical Research Communications** v. 198, n. 2, p. 480-484, 1994.

- PEDERSEN, B. K. & BRUUNSGAARD, H. How physical exercise influences the establishment of infections. **Sports Medicine**, v. 19, n. 6, p. 393-400, 1995.
- PEDERSEN, B. K. et al. Recovery of the immune system after exercise. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 162, p. 325-332, 1998.
- PESTELL, R. G. et al. Biochemical and hormonal changes during 1000 km ultramarathon. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 16, p. 353-361, 1989.
- PIZZA, F. X. et al. Exercise-induced muscle damage: effect on circulating leukocyte and lymphocyte subsets. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 27, n. 3, p. 363-70, 1995.
- POMPEU, F. A. M. S. **Proposta de protocolo ergométrico para a determinação da curva de acúmulo de lactato sanguíneo em pista de atletismo**. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Escola de Educação Física e Desportos, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1994.
- RAHKILA, P. et al. b-endorphin and corticotropin release in dependent on a threshold intensity of running exercise in male endurance athletes. **Life Sciences**, p. 43, n. 6, p. 551-558, 1988.
- REICHLIN, S. Endocrine-immune interaction. In: DeGROOT, L. J. **Endocrinology**, Philadelphia: W. B. Saunders, p. 2964-2989, 1995.
- REICHLIN, S. Neuroendocrinology. In: WILSON, J. D. et al. **WILLIAMS TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY**. Philadelphia: W. B. Saunders. p. 165-248, 1998.
- REILLY, T. et al. **Biological Rhythms and Exercise**. Oxford: Oxford university Press, 1997.
- REISINE, M. J. & PASTERNAK, G. Opioid analgesics and antagonists. In: HARDMAN, J. G. et al. **Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics**. New York: McGraw-Hill, p. 521-555, 1996.
- RIBEIRO, J. P. **Metabolic and Ventilatory Thresholds During Graded Exercise: Experiments in Health Subjects and patients with congestive Heart Failure**. Tese de Doutorado, Boston: Boston University, 1985.
- RICHTER, E. A. & SUTTON, J. R. Hormonal adaptation in physical activity. In: BOUCHARD, C. et al. **Physical Activity, Fitness and Health: International Proceedings and Consensus Statement**. Champaign: Human Kinetics, p.331-342, 1994.
- ROITT, I. et al. **Immunology**. London: Mosby, 1996.
- ROWBOTTON, D. G. et al. The emerging role of glutamine as na indicator of exercise stress and overtraining. **Sports Medicine**, v. 21, n. 2, p. 80-97, 1996.
- SCHNABEL, A. et al. Hormonal and metabolic consequences of prolonged running at the individual anaerobic threshold. **International Journal of Sports Medicine**, v. 3, p. 163-168, 1982.
- SCHWARTZ, L. & KINDERMAN, W. b-endorphin, catecholamines, and cortisol during exhaustive endurance exercise. **International Journal Of Sports Medicine**, v. 10, p. 324-328, 1989.
- SCHWARTZ, L., Kindermann, W. Changes in b-endorphin levels in response to aerobic and anaerobic exercise. **Sports Medicine**, v.13, n. 1, p. 25-36, 1992.
- SFORZO, G. A. Opioids and exercise. **Sports Medicine**, v. 7, p. 109-24, 1988.
- Shek, P. N. et al. Sternous exercise and immunological changes: A Multiple-Time-Point analysis of leukocyte subsets, CD4/CD8 ratio, immunoglobulin production and NK cell response. **International Journal of Sports Medicine**, v.16, p. 466-74, 1995.
- SHEPHARD, R. J. Semantical and physiological definitions. In Shephard, R. J. & ASTRAND, P.-O. **Endurance in Sport**. Oxford: Blackwell Scientific Publications, p.03-07, 1992.
- Shinkai, S. et al. Acute exercise and immune function. Relationship between lymphocyte Activity and changes is subset counts. **International Journal of Sports Medicine**, v. 13, p. 452-61, 1992.
- Shinkai, S. et al. Cortisol response to exercise and post-exercise supression of blood lymphocyte subset counts. **International Journal of Sports Medicine**, v. 17, p. 597-603, 1996.
- TABATA, I. et al. Effect of low blood glucose on plasma CRF, ACTH, and cortisol during prolonged physical exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 71, n. 5, p. 1807-1812, 1991.
- TAYLOR, D. V. et al. Acidosis stimulates b-endorphin release during exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 77, n. 4, p. 1919-1918, 1994.
- THUMA, J. R. et al. Circadian rhythm of cortisol confounds cortisol responses to exercise: implications for future research. **Journal of Applied Physiology**, v. 78, n. 5, p. 1657-1664, 1995.
- TREMBLAY, M. S. et al. Methodological and statistical considerations for exercise-related hormone evaluations. **Sports Medicine**, v. 20, n. 2, p. 90-108, 1995.
- Tvede, N., et al. The effect of light, moderate and severe bicycle exercise on lymphocyte subsets, natural and lymphokine activated killer cells, lymphocyte proliferative response and interleukin 2 production. **International Journal of Sports Medicine**, v. 14, p. 275-82, 1993.

- ULLUM, H. et al. Bicycle exercise enhanced plasma IL-6 but does not change IL-1a, IL-1b, IL-6, or TNF- α pre-mRNA in BMNC. **Journal of Applied Physiology**, v. 77, n. 1, pp. 93-7, 1994.
- URHAUSEN, A. et al. Blood hormones as markers of training stress and overtraining. **Sports Medicine**, v. 20, n. 4, p. 251-276, 1993.
- VAN CAUTER, E. & TUREK, F. W. Endocrine and other biological rhythms. In: DeGROOT, L. J., **Endocrinology**, Philadelphia: W. B. Saunders, p. 2487-2548, 1995.
- VAN HALL, G. et al. Effect of carbohydrate supplement on plasma glutamine during prolonged exercise and recovery. **International Journal of Sports Medicine**, v. 19, p. 82-86, 1998.
- VAN PARIJS, L. & ABBAS, A. K. Homeostasis and self-tolerance in the immune system: turning lymphocytes off. **Science**, v. 280, p. 243-248, 1998.
- VAZ, N. M. & de FARIA, A. M. C. **Guia incompleto de imunobiologia – imunologia como se organismo importasse**. Belo horizonte: COOPMED, 1993.
- VIRÚ, A. **Adaptation in Sports Training**. Boca Ranton: CRC Press, 1995.
- VIRÚ, A. et al. Stability and variability in hormonal responses to prolonged exercise. **International Journal of Sports Medicine**, v. 13, n. 3, p. 230-235, 1992.
- WEIKER, H. & WERLE, E. Interaction between hormones and immune system. **International Journal of Sports Medicine**, v. 12, n. suppl 1, p. S30-7, 1991.
- WINKELSTEIN, A. Immunossuppressive therapy. In: Stites, D. B. et al., **Basic & Clinical Immunology**. Connecticut: Appleton & Lange, p. 765-780, 1994.
- WITTERT, G. A. et al. Adaptation of the hypothalamopituitary adrenal axis to chronic exercise stress in humans. **Medicine and Science in Sport and Exercise**, v. 28, n. 8, p. 1015-1019, 1995.

Endereço para correspondência

Rua Santo Afonso, 343 - Cob. 02 - Tijuca
CEP 20511-170 - Rio de Janeiro - RJ