CLEVERSON RODRIGO DE FREITAS

EXERCÍCIO FÍSICO E SISTEMA IMUNOLÓGICO:
resposta aguda e crônica

CURITIBA

2007

CLEVERSON RODRIGO DE FREITAS

EXERCÍCIO FISICO E SISTEMA IMUNOLÓGICO:
resposta aguda e crônica

Monografia apresentada como requisito parcial para conclusão do Curso de Bacharel em Educação Física, do Departamento de Educação Física, Setor de Ciências Biológicas, da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: MARIA GISELE DOS SANTOS

Este trabalho é dedicado a minha amada e estimada avó Luzia de Freitas (in memoriam) a quem sempre me incentivou aos estudos.

AGRADECIMENTOS

A minha amada mãe pelo seu apoio, cuidado, carinho e incentivo para realizar não só este feito, mas todos os acontecimentos importantes de minha vida, colocando as minhas necessidades e desejos em primeiro lugar.

Aos meus irmãos Luciane e Diego e minha sobrinha Carolina, pelo apoio e carinho constante.

A minha namorada Vanessa, por seu enorme empenho para realização deste trabalho.

A minha orientadora Maia Gisele dos Santos pelo tempo cedido para a elaboração e conclusão deste trabalho.

A meus amigos Marcio Born, Fábio Bronze, Jean Sauer, Carlos Henrique, Diogo Borges, Rafael Jenichen e Rodrigo Michels.

“Se pudermos dar a cada indivíduo a quantidade exata de nutrientes e exercícios, que não seja insuficiente nem excessiva, teremos encontrado o melhor caminho para a saúde”

Hipocrates 460-377 aC.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS vii
LISTA DE FIGURAS vii
.....
RESUMO viii
1 INTRODUÇÃO 1
1.1 PROBLEMA 2
1.2 JUSTIFICATIVA 2
1.3 OBJETIVOS 2
2 SISTEMA IMUNOLÓGICO 4
2.1 SISTEMA IMUNOLÓGICO INATO 4
2.1.1 Barreiras Físicas 5
2.1.2 Células Fagocíticas 5
2.2 SISTEMA IMUNOLÓGICO ADAPTATIVO 8
2.2.1 Linfócitos 8
2.2.2 Imunoglobulinas 10
2.2.3 Infecção 11
2.2.4 Inflamação 11
2.3 MECANISMOS DE INTEGRAÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO E EXERCÍCIO 12
2.3.1 Sistema Neuroimunoendócrino 13
2.3.2 Glutamina 16
2.3.2.1 Efeitos da Suplementação de Glutamina 20
2.3.3 Lesão Muscular 21
2.4 Sistema Imunológico e Exercício 23
2.4.1 Resposta Aguda 25
2.4.2 Resposta Crônica 31
2.4.3 As Vias Aéreas Superiores 33
2.4.3.1 As Principais Infecções das Vias Aéreas Superiores (ITRS) 34
2.4.3.2 Exercícios Físicos x Infecções das Vias Aéreas Superiores (ITRS) 34
2.4.3.3 Prevenção de ITRS 38
2.4.4 Overtraining e Sistema Imune 40

3 METODOLOGIA.....42
4 CONCLUSÃO.....44
REFERÊNCIAS.....46

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – ESTUDOS DE SUPLEMENTAÇÃO COM GLUTAMINA DE DIVERSOS AUTORES.....17
TABELA 2 – INVESTIGAÇOÕES EPIDEMIOLÓGICAS E CLÍNICAS SOBRE A RELAÇÃO ENTRE EXERCÍCIO E INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR 36

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – EFEITOS AGUDOS DO EXERCÍCIO SOBRE LEUCÓCITOS TOTAIS.....26
FIGURA 2 – MODELO DA CURVA EM “J”.....41

RESUMO

É conhecido que a prática de exercícios físicos induz a diversas alterações no organismo, entre elas, nos mecanismos de defesa do organismo. E esta revisão bibliográfica se propôs a estudar as células responsáveis pelas reações de defesa do organismo, explicando suas ações do exercício como um modelo de estresse, tanto das células do sistema imunológico inato, como do adaptativo, e suas possíveis respostas ocorrentes, sendo elas divididas em respostas imunes agudas e crônicas. Sendo que estas são induzidas pelo exercício, a partir das adaptações hormonais (entre elas, as catecolaminas, o cortisol), metabólicas (principalmente com os estudos da glutamina como suplementação para reforçar as defesas imunológicas) e mecânicas, sua função e concentração sobre os componentes do sistema imunológico, comparando as concepções de diversos autores. O organismo reage ao estresse sofrido pelo exercício de formas distintas, sendo que fatores como idade, sexo, intensidade e duração do exercício, volume, freqüência, e o tipo de exercício, além de nível de aptidão do praticante e de fatores ambientais (temperatura, tempo de medição), entre outros, podem estimular ou inibir de maneiras muito singulares o sistema imunológico. Durante o exercício as células do sistema imunológico são recrutadas para o sangue e os músculos, apresentando uma leucocitose esforço-induzida no início do exercício, e uma imunodepressão pós-esforço. Também foram estudados a relação do exercício físico e as infecções das vias aéreas superiores recorrentes da prática do exercício, levando em consideração pontos importantes para se propor o treinamento de forma que não forneça risco a saúde de quem o realiza. Muitos estudos apresentados foram conduzidos sob condições experimentais e com sujeitos diferentes, para uma compreensão mais adequada esses dados foram criteriosamente analisados.

Palavras chave: exercício, sistema imune, infecções das vias aéreas superiores.

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, os meios de Comunicação (televisão, rádio, jornal, internet) têm abordado com freqüência temas relacionados à prática de exercícios físicos, como forma de se obter uma melhor qualidade de vida, além dos já conhecidos resultados estéticos.

O ponto positivo é que mais pessoas passam a ter conhecimento sobre os benefícios que podem ser alcançados a partir da prática regular de atividades físicas. Mas nem sempre o tema recebe a importância que lhe é devida, e algumas informações podem ser repassadas de forma a gerar dúvidas ou interpretações erradas por parte dos leitores, espectadores, ouvintes, etc.

Ao terem contato com este tipo de informação, diversas pessoas podem sentir-se motivadas a iniciar ou dar continuidade a prática de alguma atividade física, embora muitas delas não contem com o mais importante: a avaliação, orientação e acompanhamento de um profissional habilitado.

Sharkey apud Rogatto *et al*., (2002) afirma que "o exercício físico aparece como um fator para a promoção de bem estar e saúde aos seus praticantes, contribuindo de maneira favorável para o sistema imune, sendo em muitos casos indicado como ferramenta de combate às doenças e melhora nas funções orgânicas".

Mas é importante saber que a prática equivocada ou exagerada dos exercícios pode provocar diversos danos à saúde do indivíduo, principalmente porque a atividade física deve se adequar à idade, sexo, capacidade cardio-respitatória, histórico de doenças, entre outras variáveis.

Algumas das reportagens veiculadas enfocam especificamente o tema abordado neste Trabalho de Conclusão de Curso, que se refere à análise dos efeitos que a prática de exercícios físicos causa no sistema imune.

O trabalho foi dividido em três capítulos. Sendo que o primeiro trata-se do Sistema Imunológico (Sistema Imunológico Inato e Adaptativo), o segundo é sobre os Mecanismos de Integração do Sistema Imunológico e o Exercício (Sistema Neuro-endócrino e Fatores Metabólicos e Mecânicos) e o terceiro se refere ao Sistema Imune e o Exercício (Resposta Aguda e Crônica).

O resultado desta análise também poderá ser utilizado para determinar os componentes fisiológicos responsáveis pela resposta imune do exercício físico, para compreender como ocorre e quais os fatores que interferem nestas respostas, para

entender os efeitos do exercício físico na resposta imune e também como ferramenta para a prescrição de atividades físicas de maneira que ofereça maior segurança para o organismo do praticante.

1.1 PROBLEMA

Analisar os efeitos do exercício físico sobre o sistema imunológico do indivíduo, sua resposta aguda e crônica.

1.2 JUSTIFICATIVA

Segundo Costa Rosa e Vaisberg (2002, p. 167) “o estudo da relação entre o exercício e a resposta imune teve grande impulso a partir da metade da década de 70”, sendo que desde então o assunto foi abordado por diferentes autores e enfoques, mas aqui se tem o propósito de realizar uma análise das alterações que o sistema imunológico sofre a partir da prática de exercícios físicos.

Para Eichner apud Oliveira *et. al., (*2002, p. 220) “a atividade física pode promover modificações na concentração, na proporção e nas funções das células brancas do sangue, especialmente nos leucócitos polimorfonucleares, nas células matadoras naturais (*natural killer*) e nos linfócitos, afetando também as imunoglobulinas e outros fatores”, entender como e porque estas modificações acontecem ajudará a alcançar os objetivos aqui propostos.

1.3. OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo Geral

- Analisar as alterações agudas ou imediatas e crônicas sofridas pelo sistema imune devido à prática regular de exercícios físicos.

1.3.2 Objetivos Específicos.

- Determinar os componentes fisiológicos responsáveis pela resposta imune do organismo alterados pelo exercício físico.
- Compreender como ocorre e quais os fatores intervenientes nestas respostas, sendo eles benéficos ou não ao sistema imunológico.

- Entender os efeitos do exercício físico na resposta imune, como ferramenta para prescrição da atividade de maneira que ofereça maior segurança para o organismo do praticante.

2.0 SISTEMA IMUNOLÓGICO

Historicamente, a imunidade significa proteção contra agentes tóxicos e infecciosos. As células e moléculas responsáveis pela imunidade constituem o sistema imune, e sua resposta coletiva e coordenada à introdução de substâncias estranhas no organismo è chamada resposta imune (MALE e ROITT, 1999).

Todas as células sangüíneas brancas são conhecidas oficialmente como leucócitos, que por sua vez são unidades móveis do sistema de proteção do organismo. Elas não são como as células normais do corpo. Na verdade, agem como organismos vivos independentes e unicelulares capazes de se moverem e capturarem outros elementos por conta própria. As células brancas se comportam, de certo modo, como amebas em seus movimentos e são capazes de absorver outras células e bactérias. Algumas delas não podem se dividir e reproduzir por conta própria, então, são produzidas pela medula óssea (GUYTON e HALL, 1997).

Um adulto normal tem aproximadamente 7.000 leucócitos por microlitro de sangue, ocorrendo em alguns casos clínicos uma diminuição ou parada completa na produção de leucócitos, causando uma Leucopenia, deixando o corpo muito exposto a bactérias e outros agentes que podem invadir e lesar os tecidos. Outro fator de desequilíbrio na produção de células brancas são as chamadas leucemias, causadas por mutação cancerígena de células mielóides e linfóides, acarretando assim, em um aumento excessivo no número de leucócitos no sangue circulante (GUYTON e HALL, 1997).

De acordo com Costa Rosa e Vaisberg (2002, p. 168) o sistema imunológico é dividido de duas formas:

> "O sistema imunológico é dividido em dois grandes ramos: o sistema inato e adaptativo. O sistema inato caracteriza-se por responder aos estímulos de maneira não específica O sistema imune adaptativo caracteriza-se por responder ao antígeno de modo específico, apresentando memória. O primeiro é composto por células: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e células *natural Killer*... o segundo é composto por células: linfócitos T e B e por fatores humorais, as imunoglobulinas. Esta divisão é didática e elementos do sistema inato podem agir como efetores do sistema adaptativo."

2.1 SISTEMA IMUNOLÓGICO INATO

A imunidade inata depende de uma variedade de mecanismos imunológicos efetores, que não são específicos para um determinado agente infeccioso e também não se alteram com a sua exposição repetida frente o mesmo agente. Na prática

existe uma integração entre sistema imunológico inato e adaptativo, sendo que o sistema adaptativo pode direcionar elementos do sistema inato como fagocitose ou complemento (MALE, 1988).

Entre os componentes principais do sistema inato estão as Barreiras físicas e químicas, tais como os epitélios e as substâncias antimicrobianas produzidas nas superfícies epiteliais; células fagocíticas e células matadoras naturais (natural killer); proteínas do sangue incluindo os membros do sistema complemento e outros mediadores da inflamação; e proteínas chamadas citocinas, que regulam e coordenam muitas das atividades das células da imunidade inata (MALE, 1988).

2.1.1 Barreiras Físicas

O ácido gástrico é uma poderosa defesa contra a invasão por bactérias do intestino. Poucas espécies são capazes de resistir ao baixo pH e enzimas destruidoras que existem no estômago (MALE, 1988).

De acordo com Roitt e Rabson (2003) O muco é outra defesa, revestindo as mucosas, ele sequestra e inibe a mobilidade dos corpos invasores. Varios dos liquidos corporais secretados apresentam agentes bactericidas, como a a espermina e o o zinco no semên, a lactoperoxidase no leite e lisozima nas lágrimas, secreções nasais e saliva.

No intestino, as numerosas bactérias da flora normal, competem com potenciais patogênios por comida e locais de fixação, diminuindo a probabilidade de estes últimos se multiplicarem em número suficiente para causar uma doença. É por isso que o consumo de demasiados antibióticos orais pode levar à depleção da flora benigna normal do intestino. Com cessação do tratamento, espécies perigosas podem multiplicar-se sem competição, causando, posteriomente, diversas doenças (MALE, 1988).

2.1.2 Células fagocíticas

Se os microrganismos conseguirem penetrar no corpo começa uma ação do organismo denominada fagocitose (literalmente celulas “comendo” os microrganismos). As células responsáveis por esse evento são principalmente os neutrófilos e os macrófagos, e ainda contam com células acessórias neste processo

entre elas os eosófilos, basófilos, mastócitos e as natural killer (ROITT e RABSON, 2003).

Macrófagos: Derivados de células-tronco da medula óssea, os macrófagos compreendem a linhagem fagocítica mononuclear, com função de neutralizar, englobar e destruir partículas, incluindo os agentes infecciosos. No sangue iniciam a vida como monócitos, então migram para os tecidos, começam a se avolumar, algumas vezes aumentam seu diâmetro em até cinco vezes, e como forma de macrófagos maduros, se transformam em macrófagos teciduais. Elas são encontradas em todo o tecido cognitivo e em torno da membrana basal de pequenos vasos sanguíneos, estando concentradas sobre tudo nos pulmões (macrófagos alveolares), no fígado (células kupffer) e no revestimento de sinusóide esplênicos e seios medulares dos linfonodos, onde estão estrategicamente colocados de modo a filtrar material estranho (ROITT e RABSON, 2003).

Neutrófilos: os neutrófilos polimorfonucleares ou PMN constituem a principal defesa contra bactérias piogênicas (formadoras de pus) (ROITT e RABSON, 2003). Os neutrófilos constituem maioria dos leucócitos sanguíneos, migram para os tecidos através de algum estimulo, onde fagocitam o material estranha e eventualmente morrem (MALE, 1988).

De acordo com Lydyard e Grossi (1999, p. 27):

> "os neutrófilos possuem um enorme arsenal de proteínas antibióticas, em dois tipos principais de grânulos. Os grânulos primários (azurofílicos) saõ lisossomos que contêm hidrolases ácidas, mieloperoxidase muramidase (lisozima). Os grânulos secundários (específicos) contêm, além da lisozima, a lactoferrina."

Eosófilos: são conhecidos como um grupo especial de leucócitos, capazes de apreender e lesar parasitas extracelulares grandes (MALE e ROITT, 1999). "Os granulos tambem contem histamina e aril sulfatases, que regulam negativamente as reações inflamatórias" (MALE, 1988, p.13).

Basófilo e Mastócito: Basófilos e Mastócitos são funcionalmente semelhantes, eles possuem granulos no seu citoplasma, contendo mediadores inflamatórios, liberados quando a celula é ativada. Os mastócitos situam-se próximos aos vasos sangüineo sem todos os tecidos e alguns dos mediadores agem nas células das paredes dos

vasos, já os Basófilos são circulantes. Existem dois tipos diferentes de mastócitos: os mastócitos de mucosa (MMC), associado ao epitélio mucuso, e os mastócitos do tecido conjuntivo (CTMC) (MALE, 1988).

Natural killer cells: as células exterminadoras naturais (NK) são capazes de destruir uma variedade de células-alvo infectadas e transformadas por vírus, para as quais não foram previamente sensibilizadas. Acredita-se que elas reconheçam estruturas em glicoproteinas de alto peso molecular que apareçam na superfície da célula infectada por vírus (ROITT e RABSON, 2003)

Complemento: complemento é o nome dado a uma série complexa de 20 proteínas. Vários dos componentes do complemento são designados pela letra "C" seguida por um número, que se relaciona mais diretamente com a ordem de sua descoberta, do que sua posição na cadeia de reações (MALE e ROITT, 1999).

Segundo Walport (1999, p. 42) entre as funções biológicas defensivas do complemento pode se citar:

1) a capacidade de se aderir a células fagocíticas, processo chamado de opsonização, que facilita a aderência de microrganismos.
2) liberam fragmentos biologicamente ativos que agem diretamente sobre os fagócitos, especialmente os neutrófilos.
3) complexo terminal pode induzir a lesões na membrana. Existem duas principais vias de ativação do complemento, a via clássica relaciona-se ao sistema imune adaptativo através de ligação dos complexos imunes, e a via alternativa (inata) é ativada pela ligação casual de C3b a superfície de um microrganismo.

Opsonização segundo Walport (1999, p. 44) "envolve o revestimento do alvo com proteínas do complemento. As células fagocíticas portadoras de receptores para as proteínas complemento ligam-se ao alvo, promovendo a ativação celular e endocitose do alvo".

De acordo com Roitt e Rabson (2003) antes da fagocitose ocorrer, os macrófagos ou PMN precisam se ligar ao microrganismo, iniciando a digestão, ativando um sistema contráctil de actina-miosina, o qual estende pseudópodes em volta da partícula, a membrana plasmática é colocada em volta da partícula, formando um vacúolo que aprisiona o invasor, então é submetido a uma série de

mecanismos microbicidas. Este mecanismo utiliza um sistema primitivo e inespecífico de reconhecimento dos invasores, sendo responsáveis pela resposta imune inata.

2.2 Sistema Imunológico Adaptativo

Além da imunidade natural o corpo humano tem a capacidade de desenvolver imunidade específica extremamente potente contra agentes invasores, como vírus, toxinas, bactérias letais e, até mesmo, tecidos estranhos de outros animais, isto é chamado de imunidade adquirida, composta por anticorpos e linfócitos ativados que atacam e destroem organismos específicos ou toxinas (GUYTON e HALL, 1997).

A imunidade adquirida se desenvolve depois do primeiro ataque do corpo, por doença bacteriana ou por toxina (MALE e ROITT, 1999).

Segundo Roitt e Rabson (2003) após o primeiro contato, onde claramente grava alguma informação, assim o corpo é eficientemente preparado para repelir qualquer invasão posterior por aquele mesmo organismo, e se estabelece um estado de imunidade.

Como a imunidade adquirida só ocorre após um primeiro contato com o agente invasor, está claro que o organismo deve ter algum mecanismo para reconhecer a invasão incial. O invasor quase sempre possui um ou mais componentes químicos específicos, em sua configuração, , diferentes de todos os outros compostos. Geralmente são proteínas ou grandes polissacarídeos, estas substâncias são chamadas de antigenos (GUYTON e HALL, 1997).

2.2.1 Linfócitos

Os lifócitos são células-chave no controle das respostas imunes, tendo capacidades de reconhecer especificamente o material “estranho”, reagindo contra, distinguindo-o dos componentes do organismo (MALE, 1988)..

Existem dois tipos principais de linfócitos: os linfócitos B, que produzem anticorpos responsável pela imunidade humoral, e os linfócitos T que realizam uma série de funções, entre elas o auxílio aos linfócitos B na produção de anticorpos, reconhecem e destroem células infectadas por vírus, induz a destruição dos

patógenos englobados por células fagocíticas, e controla o nível e qualidade das respostas imunes (MALE, 1988).

Células B: são linfócitos que se desenvolvem no fígado no período fetal, e na medula óssea em adultos, quando reconhecem o antígeno específico, elas se diferenciam em plasmócitos, onde produzem e secretam os anticorpos, capazes de se ligar ao antígeno (MALE e ROITT, 1999).

Células T: os linfócitos T possuem uma variedade de subpopulações, que exercem uma gama enorme de funções. A subpopulação das células T auxiliares (Ta) é responsável por interagir com as células B auxiliando na divisão e diferenciação que ocorre nos plasmócitos, onde se produz os anticorpos, outra função é ajudar os fagócitos mononucleados a destruírem patógenos intracelulares. O grupo dos linfócitos T citotóxicos (Tc) que tem como linha de defesa para destruição das células do hospedeiro infectadas por vírus ou parasitas intracelulares, essas células usam um receptor específico denominado de receptor da célula T (TCR). Os linfócitos T geram seus efeitos ou pela liberação de fatores solúveis, as citocinas, ou por interação direta com célula a célula (MALE e ROITT, 1999).

Outro fator importante na integração do sistema imunológico são as citocinas, sendo esse um grupo muito extenso de moléculas envolvidas na emissão de sinais, entre células durante as respostas imunes. Elas têm como função: regular a duração e intensidade das respostas específicas, recrutar células efetoras para as áreas onde se desenvolvem respostas, e induzir a geração e maturação de novas células a partir de precursores. As produzidas pelos leucócitos são frequentemente chamadas de linfocinas. Entre os principais grupos de citocinas estão os Interferons (IFNs), são limitantes da propagação de determinadas infecções virais, pois induzem uma resistência as células não infectadas. As Interleucinas (Ils) possuem uma variedade de funções, na maioria envolvida na indução de divisão e diferenciação de outras células.

Fatores estimuladores de colônias (CSFs), diretamente envolvidos na divisão e diferenciação das células-tronco na medula óssea e dos precursores de leucócitos sanguíneos. E ainda os fatores de necrose tumoral (TNF) (ROITT e RABSON, 2003).

2.2.2 Imunoglobulinas

De acordo com Turner (1999) os anticorpos (Ac) ou imunoglobulinas (Ig), são formas solúveis dos receptor de antigenos da célula B, sua estrutura molecular é composta por duas cadeias pesadas, idênticas e duas leves, também idênticas, mantidas unidas por pontes disulfeto entre elas. Inicialmente identificados como uma classe de proteinas séricas, capazes de se ligar especificamente com o antigeno. As imunoglobulinas constituem um grupo de glicoproteínas presentes no soro e nos resíduos teciduais.

“A função primária do anticorpo é se ligar ao antigeno” (TURNER, 1999 pág. 77). Esta função é de pouca significância sendo eficiente apenas para neutralizar uma bactéria, ou evitar que um vírus penetre na célula. As imunoglobulinas apresentam um padrão de interação complexo , mediado por receptores de anticorpos nas superfícies celulares.

Existem cinco classes de moléculas imunoglobulinas, chamadas respectivamente IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. IgG é a principal imunoglobullina da resposta imune secundária, IgG materna garante imunidade ao recém-nascido, é a única classe antitoxina. IgM frequentemente encontrada na resposta a organismos antigenicamente complexos. IgA é predominante nas secreções mucosserosas como saliva,colostro, leite e secreções traqueobronquiais e geniturinárias. IgD com função incerta, parece ter um papel na diferenciação dos linfócitos desafiados por antígenos. IgE sensibiliza células nas superfícies de mucosas como a conjuntiva, a nasal e a brônquica, esta imunoglobulina esta associada com reações alergicas como asma, febre do feno, anafilaxia e urticária (GUYTON e HALL, 1997).

Segundo Guyton e Hall (1997) os anticorpos agem principalmente de duas maneiras, a primeira através de ataque direto ao invasor e a segunda por ativação do sistema complemento.

A ativação do complemento que promovem reações inflamatórias. Uma vez ligadas ao antigeno, as IgM, IgG1, IgG3 podem ativar a cascata enzimática do sistema complemento (TURNER, 1999).

2.2.3 Infecção

A imunidade às infecções envolve uma batalha constante entre as defesas do organismo hospedeiro e micróbios mutantes que tentam desenvolver estratégias evasivas. As respostas do sistema adaptativo melhoram e amplificam os mecanismos do sistema inato. Se ocorre uma lesão tecidual causada por bactéria, então o processo de inflamação se inicia, sendo esta a principal reação defensiva a infecção (ROITT e RABSON, 2003).

2.2.4 Inflamação

O processo inflamatório também pode ocorrer por trauma, substâncias químicas, calor e outros fenômenos. Este processo caracteriza-se por vasodilatação dos vasos sangüíneos, devido ao aumento do fluxo de sangue no local, aumento da permeabilidade dos capilares com extravasamento de líquido para espaços intersticias, coagulação do líquido nos espaços intersticias, devido às quantidades excessivas de fibrinogênio e de outras proteínas que extravasaram dos capilares, migração de numerosos neutrófilos e monócitos para o tecido, e edema tecidual. A histamina, bradicinina, serotonina, prostoglandinas e produtos da reação do sistema complemento são alguns dos produtos teciduais que causam estas reações (GUYTON e HALL, 1997).

Dentro dos primeiros dez minutos em que se inicia a inflamação, os macrofágos presentes nos tecidos, ativados pelos produtos da infecção e inflamação iniciam o processo de fagocitose, que é seguido pela separação de macrofágos fixos, que tornam-se móveis. A quantidade desses macrófagos não é muito grande, no entanto esta será a primeira linha de defesa na primeira hora ou mais (GUYTON e HALL, 1997).

Um segundo mecânismo de defesa consiste na ação de um grande número de neutrófilos invadindo a área inflamada, vindos do sangue. Eles alternam a superfície interna do endotélio capilar, causando o efeito chamado marginalização, ou seja, o neutrófilo se adere a parede do capilar na área inflamada. Induzem as células endotélias a se separarem facilmente, possibilitando a diapedese dos neutrófilos para espaços teciduais (GUYTON e HALL, 1997).

A indução da movimentação dos neutrófilos para área inflamada é causada pelos produtos da inflamação, então após algumas horas do ínicio da lesão ocorre a “neutrofília” que é o aumento acentuado do número de neutrófilos no sangue (GUYTON e HALL, 1997).

Um terceiro mecanismo de defesa é uma nova invasão de macrófagos, sendo estes os monócitos que penetraram no tecido inflamado, que se avolumaram e se diferenciaram em macrófagos, no entanto, os monócitos precisam de oito horas ou mais, para se diferenciarem e se tornarem macrófagos maduros (GUYTON e HALL, 1997).

Finalmente a medula óssea entra em ação aumentando a produção de granulócitos e monócitos, porém são necessários três a quatro dias para os mesmos alcançarem o estágio, para deixar a medula óssea (GUYTON e HALL, 1997).

2.3 Mecanismos de Integração do Sistema Imunológico e Exercício

A prática de atividades físicas induz o organismo a adaptações hormonais, metabólicas e mecânicas, essas alterações parecem modular as atividades das células do sistema imunológico (PEDERSEN e HOFFMAN-GOETZ, 2000).

Entre as principais mudanças hormonais que interagem com o sistema imunológico estão: o nível de cortisol, do hormônio do crescimento (GH), dos peptídeos opióides (endorfinas) e das cetacolaminas (epinefrina e norepinefrina), também conhecidas como adrenalina e noradrenalina. Entre os fatores metabólicos e mecânicos a glutamina, aparece como aminoácido essencial para as células do sistema imunológico, e a lesão muscular desencadeadora dos processos inflamatórios localizados (COSTA ROSA e VAISBERG, 2002).

Segundo Pedersen e Hoffman-Goetz (2000), a presença de receptores para os hormônios do sistema endócrino e o contato anatômico entre o sistema nervoso e o sistema linfóide revela a existência de uma comunicação entre os sistemas imunológicos, nervoso e endócrino. Essa comunicação reticulada sugere a mediação dos mensageiros de um sistema na regulação de outro (BRÜGGER, 1998).

2.3.1 Sistema Neuroimunoendócrino

As respostas do sistema imunológico não são independentes, existindo claramente interações funcionais entre sistema neuroendócrino e as respostas imunes, sendo que os mesmos sinais neuroendócrinos podem tanto, facilitar as funções imunológicas em um organismo não-estressado, quanto suprimir as mesmas em um organismo psicológica e fisicamente estressado (FLESHNER, 2000).

Cortisol

Entre os hormônios, que durante o exercício, atuam no sistema imunológico, os principais são: os glicocorticóides, as catecolaminas (epinefrina e norepinefrina), o hormônio do crescimento (GH), e os peptídeos opióides (endorfinas), cujas ações serão citadas adiante.

Na função imunológica os hormônios glicocorticóides, têm uma função mediadora, sendo que o principal glicocorticóide é o cortisol. Ele tem sua liberação influenciada pelo ACTH (adrenocorticotrophic hormone) este hormônio é responsável por regular o crescimento e secreção do córtex adrenal, sendo que a principal secreção é o cortisol. O cortisol tem sua ação mediadora ativada, dependendo de uma gama de fatores como: o tipo do exercício, sua intensidade, nível de treinamento e estado nutricional.

Além destes fatores, o ciclo circadiano pode determinar de sobremaneira a resposta do cortisol ao exercício (THUMA *et al*.,1995 apud BRÜGGER, 1998). As concentrações desse hormônio em repouso se alteram ao longo do dia, sendo os maiores valores são encontrados no período da manhã (VAN CAUTER E TUREK, 1995; REILLY *et al*., 1997 apud BRÜGGER, 1998).

Segundo Leandro *et al*. (2002, p. 85) “em pequenas quantidades, melhora a função imune, visto que um dos papéis deste hormônio no sistema imunológico é estimular a migração de células da medula para a circulação”. O cortisol atua como agente antiinflamatório, no entanto sua ação também diminui as reações imunológicas, por causar diminuição no número de leucócitos (GUYTON e HALL, 1997).

Tremblay *et al.* (1995) apud Brügger (1998) sugerem que após eventos de *endurance* de longa duração há uma função antiinflamatória eficiente na restauração dos tecidos.

O aumento das concentrações de cortisol a nível plasmático pode ocasionar linfocitopenia, monocitopenia e neutrofilopenia, além de limitar ou até inibir a atividade das células *natural killer*. A utilização de corticóides exógenos via intravenosa, mostrou uma indução à morte de linfócitos B e linfócitos T imaturos, especialmente quando utilizados doses suprafisiológicas. Exercícios físicos intensos e de longa duração, como uma maratona, demonstram uma indução a apoptose de linfócitos decorrente do aumento dos níveis de cortisol (PEDERSEN e HOFFMAN-GOETZ, 2000; LEANDRO *et al.* 2002).

Catecolaminas

As catecolaminas são produzidas pela medula adrenal, sendo do total cerca de 80% do total são de epinefrina e 20% são de norepinefrina, embora essas quantidades possam variar em relação às diferentes condições fisiológicas, as catecolaminas possuem um efeito similar. Durante o exercício a epinefrina é liberada pela medula adrenal, e a norepinefrina pelos terminais do nervo simpático. A norepinefrina chega até ser considerada um neurotransmissor, quando liberada pelas terminações de determinados neurônios do sistema nervoso simpático (MCARDLE, KATCH e KATCH, 1988; GUYTON e HALL, 1997).

O aumento nas concentrações das catecolaminas no plasma sanguíneo ocorre de forma quase linear com a duração do exercício e exponencial com a intensidade do mesmo (PEDERSEN e HOFFMAN-GOETZ, 2000). Esses aumentos causam redistribuição do fluxo sangüíneo para os músculos em atividade, aumento da força de contração do coração e mobilização de substratos energéticos (CANALI e KRUEL, 2001). Segundo Urhausen (1995) apud Brügger (1998, p. 52) esse aumento associado à duração do exercício estaria relacionado à depleção do glicogênio muscular e as necessidades termorregulatórias.

Em contrapartida, com o treinamento, os níveis de catecolaminas plasmáticas de indivíduos em exercício tende a diminuir, sendo que, após apenas três semanas, a epinefrina diminui de cerca de 6ng/ml para aproximadamente 2

ng/ml em um programa de treinamento aeróbico, mantendo-se perto desse patamar daí em diante.

Quanto à norepinefrina, seus níveis também diminuem, de cerca de 1,8 ng/ml para 1,0 ng/ml após três semanas. Depois de três semanas, esses níveis não se mantêm tão constantes quanto os de epinefrina, embora a diminuição de fato aconteça (BERNE e LEVY, 1996; GUYTON e HALL, 1997; MARTIN, 1996; WILMORE e COSTILL, 1994 apud CANALL e KRUEL, 2001).

As células *natural killer* parecem possuir mais receptores em comparação a outras células. Pois são mais responsivas ao exercício e a outros estímulos estressores, se comparada a outras subpopulações de leucócitos. Isto pode ser explicado pelo fato de que o número de receptores adrenérgicos no indivíduo às subpopulações pode determinar o grau ao qual as células são mobilizadas em resposta as catecolaminas (PEDERSEN e HOFFMAN-GOETZ , 2000).

A epinefrina e norepinefrina reduzem a adesão dos leucócitos ao endotélio da parede dos vasos, o que explica, em grande parte, a leucocitose esforço-induzida (WEICKER e WERLE, 1991; MILLS *et al.*, 1998 apud BRÜGGER, 1998).

β-Endorfinas

As β-endorfinas foram identificadas em 1975, e em 1977 sua função foi relacionada ao estresse (BRÜGGER, 1998). Em estado de repouso os níveis de β-endorfinas circulantes são extremamente baixos, entretanto em situações de estresse, incluindo exercício físico fazem estes valores aumentarem de 3 a 10 vezes. A sua concentração no plasma aumenta em exercício prolongado se este estiver numa intensidade superior a 50% $Vo_{2\ máx}$ ou se o exercício máximo for realizado em um tempo igual ou superior a 3 minutos. Em atividades de intensidade muito baixa não há um acréscimo nos valores de β-endorfinas, independente da duração (PEDERSEN e HOFFMAN-GOETZ, 2000).

A β-endorfina tem sido apontada como a principal responsável pelo aumento na citotoxidade das células *natural killer*, em bases individuais, resultantes do exercício, tendo que esta citotoxidade depende da concentração e do tempo de exposição das mesmas a β-endorfina (GANNON *et al.* 1995 apud BRÜGGER, 1998).

Estudos em humanos sugerem que as β-endorfina podem diminuir a produção de anticorpos. Em ratos verificou-se que as β-endorfina inibem as proliferação de linfócitos e parecem estar envolvida no aumento da quimiotaxia e da fagocitose de macrófagos peritoneais (ORTEGA e BARRIGA, 1996; CARSON, BROOKS e ROZMAN, 1989 apud BRÜGGER, 1998).

Estudos principalmente com animais demonstram que a β-endorfina não é responsável pelo recrutamento imediato pelas células *natural killer* no sangue durante o exercício agudo, mas é provavelmente responsável pela atividade aumentada das células *natural killer* durante o estresse crônico (PEDERSEN e HOFFMAN-GOETZ, 2000).

Hormônio do crescimento humano (GH)

O hormônio do crescimento humano ou GH (de "Human Growt Hormone"), ou ainda somatotropina, é liberado pela glândula pituitária anterior durante a atividade física, sendo que a quantidade liberada aumenta em proporção a intensidade do exercício e numa correlação inversa para a duração do mesmo (PEDERSEN e HOFFMAN-GOETZ, 2000).

Em estudo utilizando aplicações de injeção intravenosa de hormônio do crescimento, em valores similares àqueles constatados em exercício, não se obteve nenhum efeito na atividade das células *natural killer*, na produção de citocinas, ou na função de linfócitos, mas houve uma indução da neutrofilia altamente significativa (KAPPEL *et al.* (1998), apud PEDERSEN e HOFFMAN-GOETZ ,2000).

Segundo Leandro (2002 p.85) "é interessante notar que em resposta ao estresse físico < o GH quando combinado com a adrenalina provoca a neutrofilia". Entretanto, de acordo com Pedersen e Hoffman-Goetz (2000 p.1061), "a efedrina em conjunto com o hormônio do crescimento é responsável pelo recrutamento dos neutrófilos durante o estresse físico".

2.3.2 Glutamina

Entre os fatores metabólicos das células do sistema imunológico, a glutamina tem papel fundamental, fornecendo substratos energéticos para estas células.

A glutamina é considerada um aminoácido não-essencial, entretanto estudos recentes demonstram que em situações de ferimentos ou infecções, onde ocorre um aumento no consumo desse aminoácido ou até mesmo se a produção e liberação pelo músculo estiverem excessivamente comprometidas, ela passa a desempenhar um papel "condicionalmente essencial" (GARCIA, CURI e CURI; 2000). Sendo que pode haver comprometimento do sistema imunológico, devido à concentração extracelular de glutamina demonstrar efeito sobre a proliferação de linfócitos e produção de citocinas, além de aumentar a atividade fagocítica dos macrófagos, e a eliminação de bactérias pela ação dos neutrófilos (NEWSHOLME, 2001).

Ela é o aminoácido livre mais abundante no corpo humano, sendo que 80% da glutamina corporal é encontrada no músculo esquelético, sendo 30 vezes superior a do plasma (SCHEPPACH *et al.*, 1994, apud ROGERO e TIRAPEGUI, 2000).

Estudos *in vivo* com humanos, demonstram que no período inicial de exercício, ocorre um aumento acelerado na liberação de glutamina pelo músculo esquelético, e com isso uma maior concentração plasmática de glutamina, no entanto a partir de uma hora de execução do exercício, começa uma evidente diminuição na glutaminemia, ficando mais evidente em exercícios prolongados.

Em estudo de corredores após uma maratona as concentrações plasmáticas de glutamina caíram de 600 $\mu mol.L^{-1}$ para 500 $\mu mol.L^{-1}$ (ROGERO e TIRAPEGUI, 2000).

TABELA 1 – ESTUDOS DE SUPLEMENTAÇÃO COM GLUTAMINA DE DIVERSOS AUTORES

Autor	Participantes e exercício	Suplementação	Implicação	Resultados
Castell *et al.* (1996)	151 corredores de ultramaratona	Glutamina (5 g/L - glutamina em 330 ml de água) ingerido imediatamente após e 2 horas após o exercício.	ITRS	A percentagem de participantes livre de infecções no grupo intervenção foi significativamente maior do que o grupo placebo
Castell *et al.* (1997)	18 homens corredores da maratona de Bruxelas	330 ml de água contendo 5 g de glutamina e novamente 1 hora mais tarde.	Contagens das células IL - 1alpha, IL - 2, IL - 6, glutamina plasmática, alanina e BCAA.	Não teve efeitos

Rohde *et al.* (1998)	16 homens corredores da maratona de Copenhague	Glutamina (100 mg / Kg) em limonada livre de CHO administrado em 0, 30, 60, e 90 minutos de pós-corrida.	Subconjuntos linfócitos (CD4, CD8, CD16), neutrófilos, e resposta proliferativa linfocitária (PHA), atividade das células LAK	Nenhum efeito sobre a atividade das células LAK (células que foram estimuladas para matar as células tumorais), respostas proliferativas, exercício - induzida mudanças em concentrações ou porcentagens de qualquer dos linfócitos subconjuntos
Bassit *et al.* (2000)	12 triatletas de elite Natação 1.5 km bicicleta 40 km e Corrida 10 km	BCAA duas vezes por dia (6,0 gramas: 60% L - leucina, 20% L - valina, 20% L - isoleucina) 30 dias antes do triatlo e 1 semana depois.	Os sintomas de infecção Resposta proliferativa linfocitária IL - 1, IL - 2, TNF - alfa, INF - gama	Menor incidência de sintomas de infecção O aumento da resposta proliferativa O aumento da produção de IL - 1 e 2, TNF - alfa e IFN - gama
Walsh *et al.* (2000)	7 homens bem treinados; 2 sessões separadas por 1 semana de ciclo ergômetro em 60% do pico O2 captação	250 ml de bebida de limão sem açúcar consumida em 15 minutos de intervalo até 90 minutos de exercício, em seguida 250 ml de glutamina bebida com aroma de limão 1,2% (w/V) consumidos em 15 minutos de intervalo para o restante exercício e 2 h de recuperação.	Cortisol, neutrófilos e oxidativo do plasma.	Não teve efeitos
Krzywkowski *et al.* (2001a)	10 atletas de elite; 2 testes separados por 2 semanas de 2 h de ciclo ergômetro em 75% do valor máximo de oxigênio	Glutamina (3,5 g em 500 ml de água) ou placebo (3,5 gramas maltodextrina em 500 ml de água) consumido em 60 min. de exercício e, em seguida, mais quatro vezes com 45 minutos de intervalo.	Contagem de células, BMNC (Células mononucleares do sangue periférico) resposta proliferativa aos PHA, atividade de células NK	Não teve efeitos
Krzywkowski *et al.* (2001b)	11 atletas; 3 sessões separadas por 2 semanas de 2 h de ciclo ergômetro em 75% do valor máximo de oxigênio	Glutamina (3,5 g em 500 ml de água), glutamina - rica em proteína (13,7 g proteínas de caseinato de sódio contendo 1,23 gramas glutamina em 375 ml de água) ou placebo (3,5 gramas maltodextrina em 500 ml de água). Placebo e glutamina bebidas consumidas em 60 minutos suplementação de exercício e, em seguida, em 45	Secreção de IgA salivar	Não teve efeitos

		minutos intervalos; A proteína bebida era consumida em início de exercício e, em seguida, em 1 hora de intervalo.		
Bassit *et al.* (2002)	12 elites triatletas: natação 1,5 km, bicicleta 40 km, e corrida 10 km 24 corredores correram 30 km em 2 horas	BCAA duas vezes por dia (6,0 gramas: 60% L - leucina, 20% L - valine, 20% L - isoleucina) 30 dias antes da corrida e 1 semana depois corredores foram incluídos completados 15 dias antes do ensaio.	Resposta proliferativa linfocitária Plasmática e *in vitro* produção por PBMC de TNF - alfa, IL - 4, INF - gama, IL - 2	Diminuição mais acentuada na produção de IL - 4 Diminuiu na resposta proliferativa linfocitária
Hiscock *et al.* (2003)	8 homens altamente treinados; 3 sessões separadas por 2 semanas de 2 h de ciclo ergômetro em 75% do $Vo_{2máx}$	Glutamina (3,5 g em 500 ml de água), glutamina - rica em proteína (13,7 g proteínas de caseinato de sódio contendo 1,23 gramas glutamina em 375 ml de água), ou placebo (3,5 gramas maltodextrina em 500 ml de água). Placebo e glutamina bebidas consumidas em 60 minutos suplementação de exercício e, em seguida, em 45 minutos intervalos; A proteína bebida era consumida no início do exercício e, em seguida, com 1 hora de intervalo.	Plasma IL - 6, glutamina plasmática	Plasma IL - 6 aumentaram 11 vezes no grupo placebo, 14 vezes na glutamina – rica em proteína e 18 vezes no grupo glutamina Glutamina e proteína a suplementação atenuou a diminuição da glutamina após o exercício

Fonte: Moreira *et al*., (2006).

Van Hall *et al.* (1998) apud Brügger, (1998) em estudo com exercícios de intensidades entre 50 e 80% da carga máxima de trabalho, até a exaustão, que ocorreu entre 59 e 140 minutos, com grupo controle, que não receberam suplementação de líquido glicosado durante o exercício, e experimental, que receberam líquido glicosado durante o exercício, sendo que em ambos os resultados demonstram um valor reduzido pós-esforço, sendo que esses valores só retornaram aos valores de pré-esforço em um período de 5 a 7 horas. Mesmo não analisando parâmetros imunes, o estudo mostra a ineficiência da utilização de reposição de carboidratos como forma de contenção da redução nas concentrações de glutamina plasmática.

De acordo com Rogero e Tirapegui, (2000, p. 206) “estudos relacionados a exercícios de alta intensidade e curta duração apresentam resultados contraditórios, quanto às variações das concentrações da glutamina no plasma”. Em um estudo Walsh *et al*., (1998) apud Garcia, Curi e Curi; (2000) observaram que um único

exercício intermitente e intenso (100% do $Vo_{2\ máx}$) é suficiente para reduzir de maneira significativa a concentração plasmática de glutamina por um período de até 5 horas após o fim do exercício.

Após uma ou mais séries de exercícios de alta intensidade, Shewchuk *et al.*, (1997a) apud Rogero e Tirapegui (2000), verificou a mudança na glutaminemia em humanos e animais, propondo que essa diminuição ocorreria após a depleção do glicogênio muscular. Mitchell *et al.*, (1998) apud Brügger, (1998) investigaram esta questão, a partir da depleção dos estoques de glicogênio, seguida de dieta rica e pobre de carboidratos no pré-exercício. Contudo embora as concentrações tenham sido inferiores no tratamento com dieta pobre em carboidratos, não apresentou correspondência com a resposta proliferativa dos linfócitos, nem em outros parâmetros imunes, entre os dois tratamentos aplicados.

Resultados *in vitro,* utilizando músculo esquelético de rato, têm sugerido que o exercício prolongado e intenso leva a uma redução na liberação de glutamina a partir dos músculos utilizados e queda da concentração de glutaminemia. Esta redução parece ter associação com o aumento do cortisol plasmático causado pelo exercício intenso, este hormônio aumenta a captação de glutamina pelo fígado que a utiliza para gliconeogênese hepática e síntese de proteínas da fase aguda (ROGATTO *et al*., 2002).

O aumento do hormônio do crescimento (GH) estimula a captação de glutamina pelo intestino e pelos rins (ROGERO e TIRAPEGUI, 2005; GARCIA, CURI e CURI, 2000).

2.3.2.1 Efeito da suplementação de glutamina

Estudos demonstram que a utilização de suplementação de glutamina, em praticantes de exercícios intensos e prolongados, reduz a incidência de infecções do trato respiratório superior (ITRS) (NIEMAN, 1997). Estudo de Castell *et al.*, (1996) apud Garcia, Curi e Curi, (2000) a suplementação de glutamina em atletas reduziu a incidência de infecções durante sete dias após exercício prolongado, sendo que no grupo placebo a incidência de 51% dos atletas, enquanto que no grupo suplementado esta reincidência foi de apenas 19% dos atletas.

A administração de glutamina oral (5 gramas em 330 ml de água) resultou em significativo aumento na contagem total de leucócitos imediatamente após exercício exaustivo, seguido de uma diminuição na contagem de linfócitos. Houve ainda um aumento da razão de linfócitos T-auxiliares/T-supressores (CASTELL e NEWSHOLME, 1997; apud ROGERO e TIRAPEGUI, 2000)

Entretanto, estudo com ratos submetidos a exercícios de baixa intensidade e suplementados através de ração com 2% de glutamina durante 3 semanas, demonstra que tanto o exercício como a dieta não alteraram as concentrações plasmáticas de glutamina (SHECHUCK *et al.*, 1997; apud ROGERO e TIRAPEGUI, 2000).

Em outro estudo com ratos de Leandro *et al*., (2006), verificou-se que a influência da administração de glutamina (0,2 gr/kl corporal), via intraperitonial, não atenua o efeito do estresse no número de leucócitos e na função fagocítica de macrófagos alveolares em ratos.

A concentração de glutamina plasmática em relação com a intensidade do exercício é descrito por Garcia, Curi e Curi, (2000) como um desenho gráfico no formato de um “J” invertido, de maneira que em exercícios de baixa intensidade, a concentração de glutamina não se altera, enquanto em esforços moderados aumenta e em exercícios intensos há uma diminuição.

2.3.3 Lesão Muscular

Durante a execução do exercício, ocorrem microtraumas teciduais adaptativos (MTA), esses microtraumas são normais à prática esportiva, e geram processos inflamatórios agudos locais, para fim de recuperar o tecido lesado, e adaptar o organismo a esse estímulo (SMITH, 2004; SMITH 2003; apud ROGERO e TIRAPEGUI, 2005).

Os exercícios físicos excêntricos, ou seja, onde ocorre alongamento da musculatura, parecem ser os principais responsáveis pelos (MTA), pois são encontrados números elevados de citocinas principalmente em atividades de contração excêntrica (PEDERSEN e HOFFMAN-GOETZ, 2000).

A resposta inflamatória gerada pela atividade física se assemelha à resposta inflamatória de alguns traumas e infecções, como a produção de citocinas, especificamente as interleucinas (IL) e o fator de necrose tumoral (TNF), que é

produzido por linfócitos T, células de kuppfer, células neurais, e células endoteliais, contudo os fagócitos monucleares são os principais produtores de TNF-a, sendo esse um indutor da migração de leucócitos para o local da inflamação e do aumento da adesão à superfície endotelial.

O aumento da IL-1 foi evidenciado após exercício físico de resistência de força excêntrico, sendo produzida em resposta a infecção nos tecidos periféricos por monócitos e macrófagos, o aumento na IL-1 estimula a ativação de linfócitos T e induz proliferação de outras células (MOLDEAVEANU *et al.*, 2001; apud LEANDRO *et al.*, 2002).

Segundo Leandro *et al*., (2002, p. 86) “a resposta desta citocina a um exercício físico parece ser influenciada pela intensidade e duração do esforço”.

A lesão muscular também parece causar um aumento transitório na IL-6 na sua concentração no plasma, sendo esta interleucina um fator co-estimulador da ativação de linfócitos T e fundamental para a maturação de linfócitos B, a magnitude da resposta está diretamente associada ao tipo, intensidade e duração do esforço, mas demonstra estar relacionado com o nível de aptidão física do indivíduo (LEANDRO *et al.*, 2002).

Em estudo de Malm *et al.*, (1999), com atletas e não-atletas, submetidos a exercícios excêntricos, verificou-se no grupo dos atletas uma correlação existente entre o baixo valor de monócitos pré-exercício, e o seu aumento pós-exercício, com o desempenho no exercício. Este estudo demonstra também que o exercício excêntrico de curta duração pode diminuir o número de células natural killer, por um período de até 6 horas pós-exercício.

O aumento no número da neutrofilia pós-exercício, depende da liberação de neutrófilos pela medula-óssea causada possivelmente pelo cortisol, ou de algum sinal desconhecido do tecido danificado. Fielding *et al.*, (1993) sugeriram que os neutrófilos podem estar envolvidos no processo do reparo do tecido muscular após o exercício excêntrico.

Se o exercício for prolongado e excêntrico (como correr em descida por 30 min. ou mais), pode ocorrer uma elevação nos neutrófilos nas próximas duas a quatro horas. Essa “leucocitose retardada” é se deve principalmente ao cortisol que estimula a liberação dos neutrófilos da medula e retarda sua entrada nos tecidos.

A “fase de resposta aguda”, também desempenha seu papel com os monócitos se infiltrando no músculo danificado e liberando as interleucinas (WEIGHT *et al.,* 1991 apud EICHNER, 1999).

2.4 Sistema Imunológico e Exercício

A resposta imunitária se expressa de maneira complexa, sendo o exercício um fator de inúmeras adaptações da função imune, entretanto essas mudanças se diferem dentre os vários parâmetros imunes. Embora o exercício cause mudanças nesses parâmetros eles possuem sua magnitude e natureza diretamente dependentes de fatores como tipo de exercício, intensidade e duração, nível de aptidão dos sujeitos, fatores ambientais, como temperatura, e o tempo de medição (MACKINONN, 2000a).

O estudo de Goebel e Mills (2000) examinou os efeitos do estresse psicológico e exercício sobre os leucócitos e subconjuntos de linfócitos e suas possíveis alterações. Indicando que tanto o estresse psicológico quanto o exercício apresentam efeitos significativos sobre a expressão das moléculas celulares de adesão em leucócitos circulantes. Dado o papel crucial que a aderência das moléculas, em células circulantes, desempenha na inflamação e na doença considerando sua relevância clínica no sistema nervoso simpático, induzindo a ativação do sistema imune.

Segundo Unal, (2005, p. 163) “o exercício é o mais forte estresse ao qual o organismo está sempre exposto, o corpo responde a este estresse através de um conjunto de alterações fisiológicas metabólicas, hormonais e do sistema imunológico”. O exercício simples de caminhada de 30 minutos, já tem demonstrado mudanças modestas e de curta duração nos parâmetros imunes, principalmente nos neutrófilos e nas células *natural killer* (NIEMAN *et al.*, 2005).

A atividade física pode promover modificações na concentração, proporção e nas funções das células brancas do sangue, especialmente nos polimorfonucleados (PMNs), nas células *natural killer* (NK), e nos linfócitos, assim como pode afetar as imunoglobulinas e outros fatores responsáveis pela imunidade, sendo que a maioria dessas alterações se normalizam em 24 horas (EICHNER, 1999).

Para Leandro *et al.* (2002, p. 81) “os efeitos do exercício físico sobre os componentes do sistema imunológico são empiricamente conhecidos, apesar de só

recentemente estarem sendo estudados os mecanismos subjacentes a essas influências".

O exercício físico representa um modelo confiável de estresse físico, sendo similar aos estressores físicos clínicos, como por exemplo, cirurgias, queimaduras e traumas (PEDERSEN e HOFFMAN-GOETZ, 2000). Para esse estímulo estressor tem sido sugerido uma divisão em reposta aguda, sendo esta a reação transitória ao estresse, e a resposta crônica gerada por uma adaptação crônica ao exercício, tornando o organismo capaz de suportar de forma mais adequada esse estresse (NIEMAN e NEHLSEN-CANNARELLA, 1994 apud COSTA ROSA e VAISBERG, 2002).

Diferentes tipos e cargas do exercício físico podem desencadear respostas diversas no sistema imunológico, sendo também divergentes em sua resposta da leucocitose recorrente do início da atividade, com relação ao nível de preparo físico do praticante e intensidade do exercício (EICHNER, 1999).

É aceito atualmente que o exercício moderado parece estar relacionado com a melhora na resposta das células e mecanismos imunes, sendo esta uma adaptação ao treinamento, tendo assim uma menor incidência de doenças bacterianas e virais, e de neoplasias (PEDERSEN e HOFFMAN-GOETZ, 2000; NIEMAN, 1997). Além desses benefícios, estudos com animais têm demonstrado uma menor proliferação ou até mesmo o bloqueio de células tumorais injetadas (COSTA ROSA *et al.*, 1995 apud COSTA ROSA e VAISBERG, 2002).

Enquanto que a prática de exercícios intensos e prolongados pode levar a um estado de treinamento além da barreira fisiológica, desencadeando a síndrome de *overtraining*, e podem estar associadas diretamente a uma maior susceptibilidade dos atletas, principalmente os de alta performance às infecções do trato respiratório superior (ROGERO e TIRAPEGUI, 2005).

De maneira geral sabe-se que o exercício físico desencadeia esse aumento de leucócitos circulantes, principalmente na concentração de neutrófilos que compreendem a maior sub-população de leucócitos circulantes, sendo desencadeadores da resposta no processo inflamatório da lesão tecidual. No entanto os estudos sobre o efeito de exercício físico moderado na função dos neutrófilos ainda parece ser conflitantes. Esses resultados conflitantes podem ser justificados pela variabilidade da função destas células depois do exercício físico, o

nível de aptidão física do indivíduo e os diferentes protocolos experimentais utilizados (LEANDRO *et al*., 2002).

Em exercício de baixa intensidade e curta duração, a contagem dos neutrófilos retorna rapidamente a seu valor pré-exercício, no entanto em exercícios intensos e de longa duração seu retorno aos níveis basais é bem mais lento, já para a linfocitose retorna aos níveis normais mais rapidamente (EICHNER, 1999).

Os estudos recentes indicam que o exercício regular e moderado estimula alguns aspectos da resposta imune, visto que o treinamento intenso do exercício pode conduzir a imunossupressão e ao risco elevado para as doenças infecciosas. Além disso, sabe-se que as células fagocíticas, tais como macrófagos exercem um papel importante nos mecanismos de defesa destas doenças (SIGIURA *et al.*, 2001).

Para melhor compreensão das reações orgânicas causadas durante e após o exercício, é coerente dividir as respostas imunológicas em resposta aguda, ou seja, que ocorrem em reação transitória ao estresse, e resposta crônica, a qual gera um processo de adaptação do organismo, de maneira a tolerar mais adequadamente o estresse (COSTA ROSA e VAISBERG, 2002).

2.4.1 Resposta aguda

As alterações temporárias no sistema imunológico, induzidas por uma sessão de exercício são conhecidas como resposta aguda, sendo que pequenas mudanças nos sistemas experimentais podem gerar resultados conflitantes, devido à vasta gama de fatores físicos, ambientais, psicológicos e comportamentais (PYNE *et al.*, 2000).

As principais alterações verificadas neste tipo de resposta serão descritas adiante.

Ferreira *et al.* (2007), observou nos efeitos agudos do exercício de curta duração um aumento nos leucócitos totais nos grupos exercitados. Pode ser evidenciado após 15 minutos de atividade de exercício moderado um aumento do número de macrófagos peritoneais e um aumento da capacidade fagocitária após 5 e 15 minutos, fato esse de relevância para a reabilitação e esporte.

A leucocitose inicial causada pelo exercício é resultante da ação mecânica, devido ao aumento no débito cardíaco e o efeito da epinefrina (EICHNER, 1999).

Como esperado Hong *et al.* (2004a) encontrou, imediatamente após, 10 minutos e 20 minutos depois, do exercício na esteira, em 65 a 70% no consumo máximo de oxigênio, em indivíduos treinados e não-treinados, um aumento significativo no número dos subconjuntos leucócitos, independentemente do nível de aptidão (P <0,01). Os valores se aproximaram dos níveis normais com o descanso de 10 minutos após o exercício. As catecolaminas tiveram seus níveis aumentados numa extensão semelhante (P <0,01) em ambos os grupos.

As concentrações de epinefrina caem rapidamente, no entanto outro hormônio imunomodulador, o cortisol, tem sua secreção de início mais lenta, porém permanece com valores altos por até duas horas após o exercício (EICHNER, 1999).

O movimento de migração dos neutrófilos armazenados no meio extra vascular para o meio intravascular contribuem para a leucocitose relacionada ao exercício (PEDERSEN e HOFFMAN-GOETZ, 2000). A linfocitose observada pós-exercício pode ser devido ao aumento da secreção de catecolaminas, diminuição da adesão de leucócitos ao endotélio e o afluxo de linfócitos em circulação a partir dos vasos linfáticos.

FIGURA 1 – EFEITOS AGUDOS DO EXERCÍCIO SOBRE LEUCÓCITOS TOTAIS

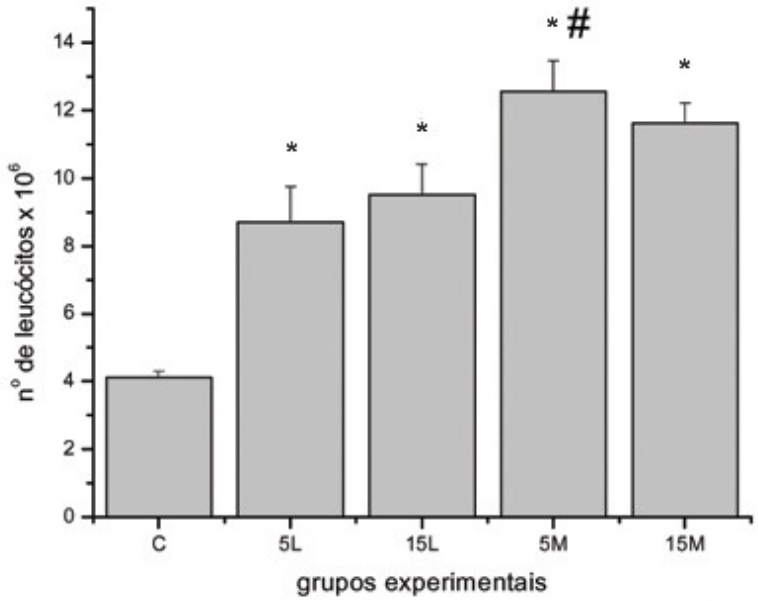


Figura 1. Leucócitos totais. Os resultados são expressos pela média ± erro-padrão da média; * quando comparado com o grupo controle; # quando feita a comparação entre os grupos da mesma duração, porém com intensidades diferentes.

Fonte: Ferreira *et al* (2007).

Para Costa Rosa e Vaisberg (2002, pg. 169) “o trabalho moderado associa-se a um aumento de função do neutrófilo. O aumento das funções quimiotáxicas e fagocíticas é descrito, bem como da capacidade microbicida”.

Tornou-se claro que o sistema imunológico responde ao aumento da atividade física e podem ser dados alguns créditos ao exercício relacionados com redução de doenças. Ao contrário, tem sido repetidamente demonstrado que o exercício intenso provoca imunossupressão. Na sua essência, o sistema imunológico é reforçado durante o exercício de moderada intensidade, e somente o exercício intenso de longa duração é seguido por imunodepressão (PEDERSEN, *et al.* 1996).

Trinta e dois voluntários saudáveis normais ou com pressão arterial elevada (idade de 20 a 55 anos) onde os Indivíduos sofreram $Vo_{2máx}$ em uma esteira usando o protocolo padrão Bruce, em que a velocidade e o ângulo da esteira aumentaram gradualmente a partir de 1,7 mph e 10º a cada 3 minutos. Como esperado, o exercício conduziu a um aumento significativo no número dos leucócitos subconjuntos, independentemente do nível de aptidão ($P < 0,01$). Os valores se aproximaram dos níveis normais com o descanso de 10 minutos após o exercício.

As catecolaminas tiveram seus níveis aumentados numa extensão semelhante ($P < 0,01$) em ambos os grupos (HONG *et al;* 2004a).

No estado de repouso, o sistema imunológico de atletas e não-atletas são muito semelhantes, com exceção da atividade das células *natural killer* NK, que tende a ser elevada nos atletas (NIEMAN, 2000a). O sistema imunológico inato parece responder diferentemente ao estresse crônico de exercício intensivo, com a atividade das células *natural killer* (NK) tendendo a ser reforçadO, enquanto neutrófilos tem sua função suprimida (especialmente durante os períodos de altos volumes de treinamento) (NIEMAN, 2007).

Para Malm *et al.*, (2004) existe uma correlação inversa entre o $Vo_{2máx}$ e a resposta imunológica.

De acordo com Hong *et al.*, (2004b) a aptidão física atenua a demarginação dos subconjuntos de linfócitos selecionados em resposta ao exercício moderado.

Embora as diferentes respostas da catecolamina no plasma não foram significativas entre os grupos, continua a ser investigado um possível papel mediador do sistema simpático. Os efeitos temporais significativos foram mostrados em todos os subconjuntos de leucócitos avaliados.

Um aumento significativo no número dos subconjuntos de leucócitos após o exercício foi mostrado, e eles voltaram perto valores de descanso depois de um período de 10 minutos de recuperação (P variaram de 0,00 a 0,04). Os fisicamente aptos tiveram nesta amostra uma resposta atenuada em determinadas células imunológicas em comparação com os indivíduos não-treinados, após o exercício moderado. Não houve diferenças entre os dois grupos sobre a adequação da resposta dos neutrófilos, monócitos, células NK, ou células B em resposta aos exercícios.

Entretanto para Nielsen (2003), o exercício afeta os linfócitos, como refletido no sangue total e nas contagens da resposta proliferativa linfocitária. Além disso, a produção de imunoglobulinas é prejudicada e durante o exercício, a atividade das células *natural killer* tem um aumento seguido pela repressão no período de recuperação.

Muitos componentes do sistema imunológico apresentam alteração adversa após o exercício pesado prolongado. Estas mudanças ocorrem em vários parâmetros do sistema imunológico e do corpo como a pele, o tecido da mucosa do trato respiratório superior, pulmões, sangue e músculos. Porém o exercício agudo e moderado, como uma caminhada de 45 min., tem sido associado a um aumento passageiro dos níveis séricos de imunoglobulina, apesar de qualquer mudança no volume plasmático (NIEMAN, 2007). Este aumento é provavelmente o resultado de contribuições da quantidade de proteínas extra vasculares e um maior fluxo linfático (NIEMAN e NEHLSEN-CANNARELLA, 1991).

Scharhag *et al.*, (2005), analisou a influência das células imunológicas em função de 4 h de bicicleta em uma intensidade constante de 70% do indivíduo limiar anaeróbio. As interleucina-6 (IL - 6), e proteína C-reativa (CRP), as populações de leucócitos e linfócitos, as atividades das *natural killers* (NK), dos neutrófilos, dos monócitos foram examinados antes e após o exercício, e também em um dia sem exercício. Encontrando em seus resultados uma indução a resposta moderada de fase aguda com aumentos de IL - 6 de 1.0 (SD 0.5) antes para 9,6 (5,6) p / ml 1 hora após o exercício. Apesar dos números absolutos das células NK circulantes, monócitos e neutrófilos aumentaram durante o exercício, por célula base em uma atividade de células NK, monócitos e neutrófilos fagocitose, e monócitos oxidativo não alteraram significativamente após o exercício, dessa forma o ciclismo por tempo prolongado em intensidade moderada parece não alterar seriamente a função das

células da primeira linha de defesa. Porém os mediadores no exercício de alta intensidade pode conduzir a uma significativa e prolongada disfunção mitocondrial dos leucócitos do sangue periférico, que é acompanhado por um aumento da propensão para apoptose e elevação dos mediadores pró-inflamatórios e sugerindo o MTP como marcador útil para a imunossupressão (TUAN *et al.* 2006).

Malm *et al.*, (2000), realizou um estudo com 13 indivíduos fisicamente ativos, com testes de ciclismo, em bicicleta ergométrica, realizado a partir de um trabalho de 100 Watts em 60 rotações/minuto com um aumento de 50 Watts da taxa de trabalho a cada 2 minutos até à exaustão. O número total de glóbulos brancos em circulação aumentou significativamente em comparação com o grupo o exercício em descanso, com picos de 6 horas e duração de 24 horas pós-exercício, porém, não diferiu significativamente do grupo controle.

Comparativamente ao restante, o número de neutrófilos aumentou semelhantemente em ambos os grupos. O número de linfócitos aumentou, e atingiu o máximo em 24 horas no grupo exercício, mas diminuiu a um mínimo, similar ao grupo controle. Já os monócitos aumentaram apenas no grupo exercício, com um primeiro aumento imediatamente após o exercício e permaneceu durante 24 h, com um pico às 6 horas. Este aumento foi relacionado com o consumo de oxigênio durante o exercício excêntrico. Um segundo aumento do número de ocorreu na sexta amostra de sangue, 4 dias após o exercício. Este aumento esta correlacionado com os neutrófilos e os níveis de testosterona livre no período de 24 horas. O número das subpopulações de monócitos aumentou em várias amostras extraídas imediatamente depois e em até 4 dias após o exercício, enquanto que nenhuma alteração foi observada no grupo controle (MALM *et al.*, 2000).

Fielding *et al*. (1993), mostrou uma acumulação significativa de neutrófilos no músculo esquelético, sugerindo suas ações de reparo da musculatura lesada.

Host *et al.* (2005) submeteu 2 grupos a diferentes distribuições de tempo de exercícios e recuperação, observando que em 2 semanas de aumento de sobrecarga, seguido de 2 semanas de recuperação ativa podem induzir um aumento da contagem linfocitária.

Mills *et al.*, (2006), em um estudo analisou os efeitos da atividade física em leucócitos endoteliais e sua aderência das células mononucleares do sangue periférico (PBMC) em resposta a um exercício agudo, em 18 indivíduos treinados e 19 não-treinados. Os resultados indicaram que as células imunes que demarginaram

em resposta ao exercício têm reduzida capacidade de aderir em indivíduos que estão aptos fisicamente. Indivíduos treinados mostraram uma redução significativa em PBMC na aderência após o exercício (P <0,01), em comparação aos destreinados, que não mostrou qualquer alteração significativa, independentemente dos níveis de aptidão, tanto em repouso e em resposta ao exercício.

Os efeitos do exercício demonstram que não houve diferença estatisticamente significativa no número dos subconjuntos de leucócitos entre os grupos antes do exercício, embora os números das células imunitárias fossem ligeiramente inferiores que os mostrados em repouso entre não-treinados, em comparação com os indivíduos treinados.

Comparados com indivíduos não-treinados, os indivíduos fisicamente aptos mostraram atenuada demarginação dos subconjuntos de linfócitos selecionados, principalmente da expressão das células T. Isto não era proveniente de diferenças em repouso, porque o número de células não foi significativamente diferente entre os grupos antes do exercício (HONG *et al*., 2004b).

Após eventos de maratona muitos componentes do sistema imunológico apresentam alterações adversas. Estas mudanças ocorrem em vários parâmetros do sistema imune e do corpo (entre eles a pele, o tecido da mucosa, o trato respiratório superior, os pulmões, a cavidade peritonial, o sangue e os músculos). De todas as células imunes as células *natural killer*, os macrófagos e os neutrófilos são os que apresentam as maiores mudanças em resposta às competições de maratona, tanto em termos de números e quanto de função. Vários mecanismos parecem estar envolvidos, incluindo o exercício que induz a mudanças hormonais e concentrações de citocinas, alterações da temperatura corporal, aumentos no fluxo sanguíneo e desidratação.

Dados epidemiológicos sugerem que os atletas no período de 1 a 2 semanas seguintes a eventos de corrida, apresentam um risco maior de adquirirem doenças do trato respiratório superior. Evidências indicam que durante várias horas após o exercício intenso ocorre uma imunodepressão, neste período vários componentes imunológicos, tanto da imunidade inata quanto da adaptativa, apresentam sua função reprimida (NIEMAN, 1997). As diferenças de sexo e idade são consideradas sem influência para as respostas encontradas após eventos de corrida de maratona (Nieman *et al*, 2001). Porém Akimoto *et al*., (2003), afirma que a imunidade declina com o avanço da idade.

Uma alteração bastante vista no exercício prolongado está ligada a uma redução da secreção de IgA, sendo este resultado independente da temperatura do ambiente (LAING *et al.,* 2005). No entanto para Nehlsen-cannarella *et al.,* (1991), parece haver um efeito específico de exercício intenso sobre a concentração de IgA devido à diminuição do fluxo salivar.

2.4.2 Resposta Crônica

Nos últimos anos, os profissionais da saúde têm aumentado a atenção sobre os benefícios da atividade física para a manutenção da saúde, para a população em geral, bem como recuperar a saúde em muitos estados patológicos. Considerando que foram relatados que episódios agudos de exercício podem levar a um aumento das citocinas pró-inflamatórias e marcadores de danos endoteliais, estes efeitos não são observados quando exercício é realizado cronicamente (NIEBAUER *et al*., 2005).

As evidências apontam dentre os muitos benefícios da atividade física regular até uma possível redução dos riscos de câncer, para Hardman (2001), o sistema imunológico pode ser melhorado através da atividade física, possivelmente através da soma dos efeitos do exercício em episódios repetidos. O exercício físico regular, mesmo em um nível recreativo, provavelmente reduz a exposição ao estrogênio e, por conseguinte, diminui o risco de câncer da mama.

Estudos de diferentes durações de exercício com ratos sugerem que o exercício de corrida em esteira rolante, de no mínimo 30 minutos por dia, realce eficazmente as funções dos macrófagos. Estes dados fornecem a evidência de que os aumentos crônicos na atividade fagocítica induzida pelo exercício, dependem diretamente da duração do exercício. As durações de corrida em esteira variaram em 15, 30, 60 e 120 minutos, sendo que a atividade fagocítica retículo endotelial, permaneceu mais elevada no grupo controle, exceto para o tempo de 15 minutos (SIGIURA, 2001).

Após um programa de 12 semanas de exercício regulares foi observada uma função nas células T reforçadas (YEH, *et al.,* 2006).

Em estudo de Daniilidis *et al., (*2004), analisou-se a resposta imune humoral em indivíduos com doença renal crônica em estágio terminal, submetidos a

treinamento comparados a não treinados, acompanhados por um período de seis meses demonstraram que o exercício físico além de promover uma melhora de 42% no consumo máximo de oxigênio Vo_2 obteve também uma menor incidência em doenças do trato respiratório superior nos indivíduos treinados, mas, no entanto os parâmetros imunes não demonstraram uma alteração significativa, pois não houve nenhuma alteração nos níveis de imunoglobulinas, interleucinas, subclasses IgG, complemento, anticorpos e subconjuntos de linfócitos T, permanecendo quase inalterada em ambos os grupos.

Considerando que foram relatados que episódios agudos de exercício podem levar a um aumento das citocinas pró-inflamatórias e marcadores de danos endoteliais, estes efeitos não são observados quando exercício é realizado cronicamente (NIEBAUER *et al*., 2005).

A saliva é a mais comumente utilizada para a medição da secreção de anticorpos na avaliação do estado de imunidade da mucosa (GLEESON e PYNE, 2000). As avaliações das infecções das vias respiratórias aparecem como principal foco de verificação da imunidade crônica, Gleeson, (1999) obteve em resultados de estudo com nadadores de elite a referência que as baixas concentrações de salivar IgA coletadas no início do programa de treinamento estão associadas com um risco mais elevado dos episódios de infecção no trato respiratório durante a temporada de treinamento.

Libicz *et al.* (2005) sugerem que o exercício intenso praticado diariamente tem um efeito cumulativo negativo sobre os níveis basais de IgA salivar.

Estudos recentes mostraram que a supressão da imunoglobulina A IgA salivar está associada a um aumento da incidência de ITRS nos atletas de elites. IgA é a imunoglobulina predominante nas secreções da mucosa no sistema imune e é encontrada na saliva, secreções intestinais, fluidos de bronquioalveolares, urina, lágrimas, e outras mucosas. Ela inibe a replicação de microorganismos patogênicos, prevenindo a colonização por estes agentes e também é capaz de neutralizar as toxinas e os vírus (AKIMOTO *et al.,* 2003).

Chubak *et al*., (2006) avaliaram por um período de 12 meses o risco de resfriados em mulheres com sobrepeso ou obesidade, pós menopausa, submetidas ao programa de treinamento com exercícios de intensidade moderada, e um grupo controle sem exercício, verificando trimestralmente os resultados. No primeiro trimestre os resultados demonstraram no grupo controle um valor superior ao triplo

ao encontrado no grupo exercício. Entretanto os resultados no período de 12 meses não apontaram um número significativo de menor incidência de resfriados no grupo exercício, podendo ter sido distorcido por diferentes proporções de vacinação da gripe em grupos de intervenção e controle. Entre o grupo controle 42% relataram ter realizado a vacinação, em comparação a apenas 23% do grupo exercício.

2.4.3. As Vias Aéreas Superiores

A via aérea superior faz parte do sistema respiratório é composta pelo nariz e seios paranasais, cavidade oral, faringe e laringe (RODRÍGUEZ, 2004).

O nariz é o segmento superior das vias aéreas e se dividi em nariz externo ou pirâmide nasal e nariz externo ou fossas nasais. Na face, testa, entre os olhos e na base do crânio existem os seios paranasais (MINITI *et al.*, 1993)

Para Miniti *et al.*, (1993), pág. 53, “a cavidade oral é a maior porta de entrada organismo”. É composta pelos lábios, dentes, glândulas salivares, língua, palato (soalho da boca) e posteriormente pela a úvula e pela mucosa que a reveste internamente.

A faringe pertence simultaneamente à via respiratória e digestiva, é um músculo membranoso coberto por mucosa que se comunica com o nariz, o ouvido médio, a boca e a laringe (RODRÍGUEZ, 2004).

A laringe, segundo Miniti *et al.*, (1993), é um órgão envolvido na respiração e fonação, situado na região cervical anterior, logo acima da traquéia e onde estão localizadas as cordas vocais. É constituída por cartilagens, membranas, ligamentos e músculos estriados voluntários que permitem as modulações da voz humana.

Para Bethlem, (1975 p.8) as vias respiratórias superiores desempenham basicamente as seguintes funções:

1) condução de gases para dentro e para fora dos pulmões;
2) aquecimento ou resfriamento do ar inspirado de tal modo que este chega aos alvéolos com a temperatura em torno de 37° C;
3) umidificação do ar inspirado;
4) mecanismo de defesa ou de limpeza através das vibrissas da parte anterior das fossas nasais, do epitélio ciliado, das secreções da

mucosa com as suas propriedades bactericidas e da grande rede de drenagem linfática.

Miniti *et al.*, (1993), acrescenta que entre as funções dos órgãos que compõe as vias aéreas superiores estão: a digestão de alimentos, gustação, respiração, deglutição e fonação.

2.4.3.1. As Principais Infecções das Vias Aéreas Superiores (ITRS)

Segundo Bagatin e Costa (2006), a Rinite é um processo inflamatório da mucosa nasal desencadeado por vírus, bactérias, variações de temperatura e clima, alguns tipos de infecções ou ainda devido a fumaça, pólen, ácaros, mofo, alimentos, produtos químicos, entre outros.

A Sinusite é a infecção da mucosa que recobre os seios paranasais, quando acomete também o nariz, passa a ser denominada de Rinossinusite. É causada por alterações anatômicas, processos infecciosos, alérgicos e tumorais. (PIGNATARI e OURIQUES, 2000).

Para Bagatin e Costa (2006) a amigdalite se refere à infecção sofrida pelas amígdalas, acontece devido ao constante contato com diversos microorganismos como vírus, bactérias e fungos, além das variações de temperatura, ar seco e poluição.

Faringite, segundo Bagatin e Costa, (2006) é a infecção da faringe, geralmente é provocada por vírus e com menos freqüência por bactérias, em alguns casos pode ser o primeiro sintoma de outra doença, como a gripe.

A Laringite, para Amarante Neto *et al.*, 2000, é todo processo inflamatório que acomete a mucosa da laringe, podendo ser aguda ou crônica. Aparece principalmente devido a outros processos inflamatórios, vírus, bactérias, uso excessivo da voz, entre outros.

2.4.3.2 Exercícios Físicos x Infecções das Vias Aéreas Superiores (ITRS).

Para Leitão (2006) não há dúvidas que o exercício e o treinamento influenciam na imunocompetência das células sanguíneas, na distribuição proporcional as subpopulações de linfócitos e nas funções de outras células.

A correlação entre a prática de exercício físico e as infecções do trato aéreo superior é um tema discutido pelo menos desde 1922 (CHAO *et al*., 1992 apud Leitão, 2006) e alvo de muitas revisões realizadas na última década (CANNON, apud LEITÃO, 2006).

O mecanismo responsável pela alta incidência de doenças do trato respiratório superior entre atletas não é bem conhecido, mas tem relação com as altas taxas de fluxo ventilatório alterando superfície da mucosa, infiltração de células inflamatórias no interior da mucosa, supressão de uma ou mais funções do sistema imunitário, depleção de fatores necessários ao sistema imunitário e estresse psicológico (MACKINNON, 1999 apud CLEMENTE 2006);

Segundo Brandtzaeg *et al*., (1996) a defesa específica da mucosa das vias aéreas depende essencialmente das secretoras da imunidade. As células T e B são estimulados inicialmente nas mucosas – pelo tecido linfóide, incluindo as amígdalas e a adenóide.

Para Nieman (2000a) uma sessão de exercício leve a moderado proporciona reforço da função imunitária natural e de defesa do organismo que dura por várias horas durante a recuperação, mas o exercício exaustivo exerce o efeito oposto, enfraquecendo a primeira linha de defesa do corpo contra agentes infecciosos. Além disso, o exercício intenso durante a doença pode diminuir a capacidade do organismo reagir contra infecções (PEDERSEN, 2000).

Após o exercício de corrida de resistência, a diminuição dos neutrófilos nasais, da secreção nasal e da taxa de IgA salivar, sugerem que a proteção das vias aéreas superiores, é reprimida durante um longo período de tempo (NIEMAN, 2000b).

Também é o que afirma Gani, *et al*., (2003) quando diz que o exercício pode induzir a mudanças imunológicas significantes e mensuráveis, envolvendo uma supressão imunológica transitória, com alterações no número de neutrófilos, linfócitos, macrófagos e secreção de citocinas. Esta provavelmente é a razão pela qual os atletas parecem ser mais propensos a infecções das vias aéreas superiores, particularmente aqueles que praticam esportes que requerem esforço e resistência.

No estudo publicado por Baum e Liesen (1993) encontra-se a afirmação de que após os exercícios físicos intensos, as células imunológicas migram para o tecido muscular com a finalidade de remover o tecido danificado, o que pode deixar o organismo debilitado e mais suscetível as infecções.

Um estudo realizado com 2 mil corredores que competiram na Maratona de Los Angeles, com a finalidade de avaliar as alterações fisiológicas e epidemiológicas relacionadas ao exercício realizado e o sistema imunológico dos atletas. Através deste estudo se descobriu que os corredores que treinaram mais de 96 km por semana tinham o risco duas vezes maior de ficar doente nos 2 meses antes da maratona do que os que correram 32 km por semana, sendo assim fica claro que o sistema imunológico pode de fato ser suprimido pelo esforço físico a ponto de aumentar o risco de doenças (NIEMAN, 2000a).

TABELA 2 – INVESTIGAÇOÕES EPIDEMIOLÓGICAS E CLÍNICAS SOBRE A RELAÇÃO ENTRE EXERCÍCIO E INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR

Pesquisadores	Sujeitos	Métodos de determinação das ITRS	Principais Resultados
Peters e Bateman, (1982)	141 Sul-africanos corredores de maratona comparados 124 pessoas do grupo controle.	Verificação da incidência e duração das ITRS durante 2 semanas após corrida de 56 km.	A incidência de ITRS nos corredores após 56 km de corrida são duas vezes maiores se comparados ao grupo controle (33,3% corredores, 15,3 grupo controle).
Linde, (1987)	44 dinamarqueses corredores de orientação comparados a 44 não-atletas.	Registros pessoais diários de sintomas de ITRS, ocorridos em 1 ano.	Durante o ano a incidência de ITRS nos corredores de orientação foi de 2/5, enquanto o grupo controle 1/7.
Nieman, Johnssen e Lee, (1989)	294 californianos treinados para corrida.	Verificação de incidência de ITRS por 2 meses; e após 1 semanas de corrida de 5, 10 e 21 km.	O treinamento de 42 km/ semana apresentou uma menor incidência de ITRS, e a carga de 12 km/ semana não apresentou nenhum efeito sobre a incidência de ITRS.
Peters, (1990)	108 Sul-africanos corredores de maratona comparados com 108 pessoas do grupo controle.	Incidência e duração das ITRS durante 2 semanas depois de 56 km.	Incidência de ITRS de 28,7% em corredores e de 12,9% no grupo controle depois de 56 km de corrida.
Nieman *et al.*,	2311 Corredores da	Verificação da	Corredores que treinaram ≥ 97

(1990)	maratona de Los Angeles.	incidência de ITRS durante 2 meses de treinamento para maratona; e após 1 semana da corrida.	km/ semana, apresentam uma incidência de ITRS mais elevada, relação 5/9 de probabilidade se comparada aos não-atletas, 1 semana após 42,2 km de corrida.
Nieman *et al*., (1990)	36 mulheres californianas, inativas com obesidade leve.	Registros diários de sintomas de ITRS.	O grupo caminha relatou menos sintomas de ITRS, comparados ao grupo controle, relação de (5/1 contra 10/8).
Health *et al*., (1991)	530 corredores da Carolina do Sul.	Registros diários de sintomas durante 1 ano.	O aumento da distância de corrida esta positivamente relacionado com o aumento do risco de ITRS.
Peters *et al*., (1993)	84 Sul-africanos corredores de maratona, comparados a 73 não-corredores do grupo controle.	Verificação da incidência de ITRS durante 2 semanas após 90 km de corrida.	A incidência de ITRS verificada nos corredores foi de 68%, no grupo controle depois de 56 km de corrida foi de 45%, os corredores que usaram suplementação de vitamina C foi de 33%, e no grupo controle 53%.
Nieman *et al*., (1993)	42 Mulheres idosas (30 inativas, 12 atletas) da Carolina do Norte	Registros diários de sintomas de ITRS.	No grupo atleta a incidência de ITRS foi de 8%, em comparação aos sedentários que foram divididos no estudo randomizado de 12 semanas de caminhada e controle, sendo a incidência de ITRS de 21% no grupo caminhada, e 50% no grupo controle.

Fonte: Nieman, 2000a.

O exercício não é contra-indicado mesmo se já se adquiriu uma ITRS, pois o exercício moderado em indivíduos sedentários com ITRS adquirida naturalmente, provavelmente não altera a gravidade e a duração global da doença. Pessoas sedentárias que tenham adquirido uma ITRS anteriormente e acabam de iniciar um programa exercício podem continuar a exercer (WEIDNER e SCHURR, 2003).

De acordo com Nieman, (2003), de um modo generalista, se os sintomas estão acima do pescoço, o exercício moderado é provavelmente aceitável (e alguns

pesquisadores argumentam que, são até mesmo benéficos) quando um atleta está doente, enquanto o descanso e uma progressão para o treinamento normal são recomendados quando a doença é sistêmica.

Existe atualmente um número limitado de investigações sobre o exercício a longo prazo e suas implicações para a saúde, principalmente para atletas de alta performance que sofrem repressão prolongada da mucosa imune, especialmente quando associado a recorrência de ITRS, fadiga prolongada e desempenho decremento. As respostas nesta área de investigação exigirão prospectivo, bem concebido e estudos controlados durante as próximas décadas. Estudos futuros podem confirmar se exercitar ou treinar induz a uma repressão imune, e se é reversível pela alteração ou cessação do treinamento intenso (GLEESON e PYNE, 2000). Entretanto faz-se necessário algumas recomendações com bases em achados anteriores.

Considerando a elevada incidência de ITRS em atletas, provas recentes sugerem que o treinamento intenso, por longos períodos de tempo pode ocasionar uma ligeira diminuição nos parâmetros imunes (MACKINNON, 2000a).

A incidência de ITRS parece ser mais elevada, após grande competição ou durante um volume elevado de treinamento. Como muitos desses atletas (50% - 70%) podem apresentar sintomas de ITRS durante as duas semanas seguintes a grandes competições como, maratona ou ultramaratona. Além disso, a incidência de ITRS está relacionada com o volume de treinamento de corredores de distância, risco que pode ser de duas a quatro vezes mais elevado em comparação aos corredores de menores distâncias. A curto prazo, o treinamento de exercícios intensos é também associado a um risco elevado de ITRS, por exemplo, 42% dos nadadores competitivos exibiu sintomas de ITRS durante as 4 semanas, no período de intensificação do treinamento (MACKINONN, 2000b).

2.4.3.3 Prevenção de ITRS

As experiências clínicas e evidências empíricas levaram a um modelo do exercício e do treinamento como uma forma de estresse sobre o sistema imunológico. Treinadores, atletas e pessoal médico estão buscando orientações sobre as formas de reduzir o risco de doença que comprometa o desempenho competitivo de atletas profissionais. O sistema imunológico é influenciado por uma vasta gama de fatores físicos, ambientais, psicológicos e comportamentais que, combinados com a avaliação clínica, coletivamente formam a base da intervenção das seguintes estratégias:

1) treinamento: uma gestão cuidadosa dos volume e intensidade de treinamento, variando o treinamento afim de evitar a monotonia e o estresse, e uma abordagem de periodização para aumentar cargas, e previsão de um descanso suficiente e períodos de recuperação;
2) ambientais: limitação a exposição inicial, quando o treinamento ou a competição acontece em condições ambientais adversas (calor, umidade, a altitude, a poluição do ar) e aclimatação adequadas;
3) psicológico: ensinar aos atletas o autocontrole e domínio das competências, e o acompanhamento dos atletas "nas respostas ao psicológico e psicossocial devido ao alto nível de treinamento e de competição;
4) comportamentais: adequação a uma dieta bem equilibrada com ingestão de quantidades adequadas de macro e micronutrientes, limitando transmissão de doenças contagiosas, reduzindo a exposição a infecções comuns, a agentes patogênicos transportados pelo ar, bem como o contato físico com pessoas infectadas;
5) considerações clínicas: exames médicos, testes de patologia, imunização e profilaxia, e de gestão de atletas com propensão a doenças. Futuro estudos experimentais são necessários para desenvolver e reforçar a eficácia das estratégias de redução dessas doenças em atletas (PYNE *et al.*, 2000).

Além dessas recomendações Moreira *et al.*, (2006) apresenta resultados que atestam o efeito da vitamina C como recurso para diminuição da incidência de ITRS, demonstrando que a suplementação desta vitamina causa uma atenuada diminuição dos linfócitos após o exercício.

Os recentes estudos laboratoriais mostram um efeito limitado do exercício no calor, na função dos neutrófilos, monócitos, nas células NK e na imunidade da mucosa. Portanto, a maioria dos elementos disponíveis não apóia a tese que o exercício no calor representa uma ameaça maior para a função imunológica.

Dados disponíveis não apóiam a crença popular que a curto ou a longo prazo a exposição ao frio, com ou sem exercício, suprime a imunidade e aumenta a incidência de infecção. Na verdade, estudos com controles laboratoriais indicam um efeito estimulador da função imune no frio (WALSH e WHITHAM, 2006)

As ITRS são freqüentemente relacionadas ao excesso de treinamento (overtraining), *overtraining síndrome* (OTS) ocorre quando um atleta é vigorosamente treinado, ainda desempenho deteriora (LAKIER, 2003).

2.4.4 *Overtraining* e Sistema Imune

Overtraining é definido como um aumento no volume e/ou intensidade do exercício, resultando em diminuição do desempenho (FRY e KRAEMER, 1997).

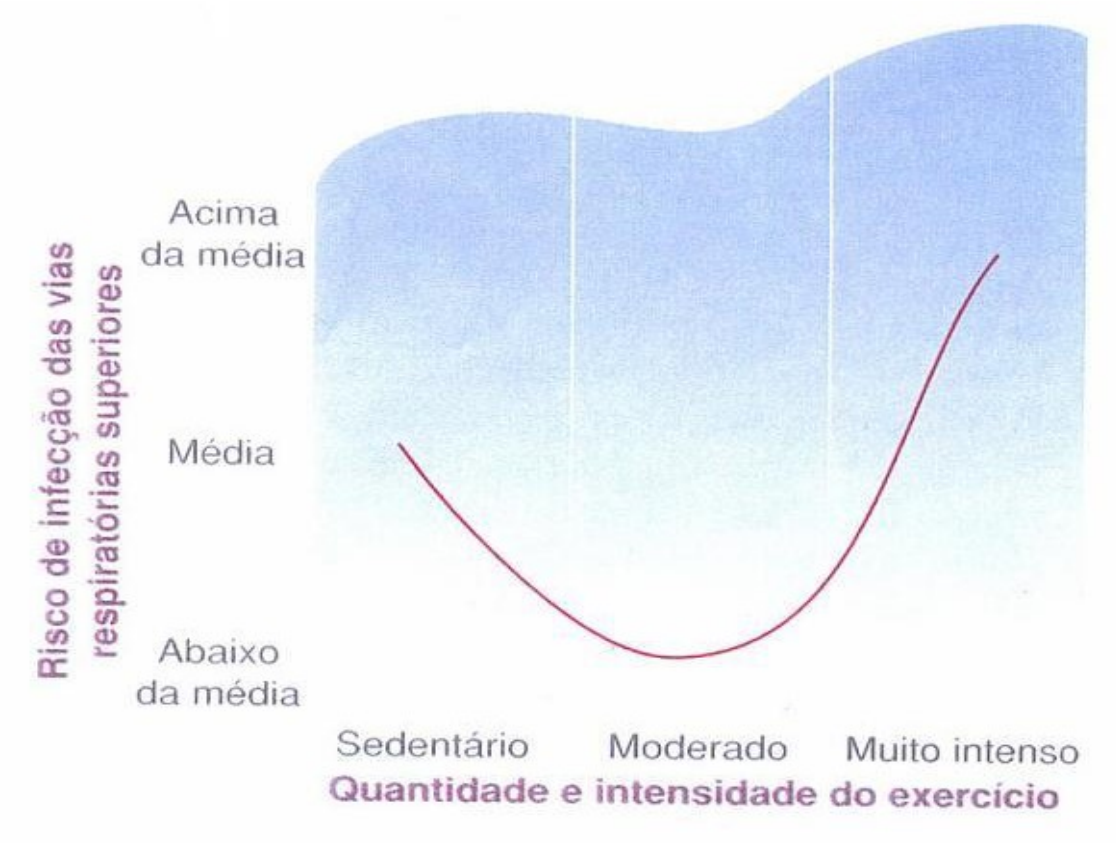
As mensurações feitas em atletas que estão participando de período de treinamentos intensificado mostram um desequilíbrio hormonal entre a quantidade de testosterona e cortisol. Este último encontra-se elevado enquanto o primeiro está diminuindo (VICENZI, 2002)

Um sinal de síndrome de excesso de treinamento (*overtraining*) é supressão da função imunológica, com um aumento da incidência de infecções do trato respiratório superior. Um aumento da incidência de ITRS também está associado com alto volume/intensidade de treinamento, bem como com exercício excessivo (EE), como uma maratona, manifestando entre 3 -72 horas após a atividade física intensa (LAKIER, 2003).

Embora ainda em aberto a interpretação, é considerado um modelo teórico, sendo que a maioria dos imunologistas acreditam que durante esta "janela aberta" de diminuição da imunidade (este espaço de tempo pode durar entre 3 e 72 horas, dependendo da medida imune), vírus e bactérias podem ganhar uma posição, aumentando os riscos subclínicos e clínicos de infecção. O risco à infecção pode ser amplificado quando outros fatores relacionados com a função imunológica estão presentes, incluindo a exposição de novos agentes patogênicos, insônia, estresse mental intenso, desnutrição ou perda de peso corporal (NIEMAN, 2007).

Outro modelo teórico proposto é o modelo da “curva em J" que foi proposto para descrever a relação entre a atividade física e o risco de infecção do trato respiratório superior (ITRS). No entanto, poucas provas epidemiológicas foram encontradas, se disponível para apoiar a alegação de que os indivíduos moderadamente ativos estão em menor risco de ITRS (MATTHEWS *et al.*, 2002).

FIGURA 2 – MODELO DA CURVA EM “J”



Retirado de: Wilmore e Costill (1999).

Este modelo sugere que o exercício moderado diminui a incidência de infecções do trato respiratório superior, enquanto que o aumento na intensidade associada ao exercício intenso está relacionado a um maior risco de infecção respiratória.

As principais alterações imunológicas causadas pelo *overtraining* incluem reduções na função dos neutrófilos, e nas concentrações naturais de soro, imunoglobulina salivar e das células NK e possivelmente na atividade citotóxica no sangue periférico. Além disso, a incidência de sintomas de infecção do trato

respiratório superior aumenta durante os períodos de resistência da formação. No entanto, todas essas mudanças parecem estar resultado de longos períodos de exercício intenso treinamento, em vez de os efeitos do excesso síndrome propriamente dita (MACKINNON, 2000b).

Lakier, (2003) afirma que o aumento da incidência de doenças associadas ao *overtraining* em resposta ao exercício excessivo não é devido à imunossupressão em si, mas sim a um foco da função imunológica alterada, regulando a imunidade humoral e a supressão da imunidade celular mediada.

3 METODOLOGIA

Para a realização desta revisão bibliográfica a respeito do sistema imunológico e suas alterações agudas e crônicas ao exercício físico, buscou-se como base estudos científicos em livros e revistas cientificas da década de 70 até os dias atuais, que confirmem a reação do organismo e suas células do sistema de imunidade, a partir do método dedutivo para explicar as várias idéias sugeridas no texto, de vários autores, por ele referenciado. Tendo em vista que o método dedutivo respeita que todas as premissas são verdadeiras, com isso a conclusão é verdadeira, e que toda a informação ou conteúdo factual da conclusão já estava, pelo menos implicitamente, nas premissas.

O estudo também trás como fonte testes realizados com animais, a fim de se testar as alterações e prever possíveis efeitos em humanos.

As diferenças entre idade, condicionamento físico e tipos de treinamento também são demonstradas de forma que aborde as mais diferentes situações que pode se observar, o exercício físico, como interveniente na ação do sistema imunológico.

4 CONCLUSÃO

As alterações ocorridas no mecanismo de defesa podem ser muito variadas e devem levar em conta uma vasta gama de fatores intervenientes nesse processo, pois os diversos estudos diferem em sua metodologia oque os torna de dificil comparação afim de compreender os efeitos do exercício e as modificações nos componentes do sistema imune inato e adaptativo.

As alterações endócrinas são fatores de interação com as mudanças ocorridas nas células e demais mecânismos do sistema imune, podendo elevar a concetração de alguns parametros, porem alguns hormonios como o cortisol que tem a caracteristica de melhorar a função imune, porém devido seu fator anti-inflamatório, em grandes quantidades pode causar uma diminuição no número de leucócitos totais, sendo que estes valores variam de acordo com a duração do exercício. Outros hôrmonios como as catecolaminas e Hormônio do crescimento humano tem uma ação também de acordo com seu aumento de concentração causado pelo exercício.

Os autores deixam evidente que o exercício causa uma leucocitose inicial, isto parece se dar principalmente pelo processo de recuperação da lesão tecidual causada em geral por contrações excêntricas, além disso a diminuição na glutamina plasmática, que é utilizada durante o exercício em vários processos entre eles o da gliconeogênese hepática. Essa leucocitose inicial tem uma duração correlacionada diretamente a intensidade e duração do exercício, assim como com o nível de aptidão física de indivíduo, sendo que em exercícios de baixa intensidade parece haver uma recuperação muito rápida aos valores normais de leucócitos pré-exercício, já nos exercício de intensidade e com duração elevada a recuperação se dá de maneira lenta, oferencendo com isso um período de imunossupressão, oferecendo risco elevado a infecção. Partindo da concepção geral dos autores, parece bem aceita a idéia de que o exercício de intensidade modera ofereça menos riscos a saúde, e além disso possa até mesmo aumentar as defesas do organismo, entretanto mais estudos com este padrão de intensidade são necessário afim de sanar dúvidas ocorrente devido a alguns estudos conflitantes.

Com relação aos efeitos no sistema imune a longo prazo, diversos estudos comprovam uma menor incidência de infecções do trato respiratório superior em indíviduos regularmente treinados, entretanto estudos parecem demostram muitas

vezes a inalteração da resposta crônica dos parametros imunes, os conflitos nestes tipos de estudo estão relacionados a dificuldade em controlar todas as variáveis intervenientes nos resultandos, sendo que cada indíviduo sofreu diferentes influências externas, entre elas maior exposição a doença, alimentação, utilização de vacinas contra gripe, e outros fatores que possam alterar o risco de infecções dos indivíduos.

Estudos com suplementação de glutamina que aparece como substrato energético dos leucócitos, que durante o exercíco diminui muito, também demostram resultados que comprovam sua utilidade para reforço do sistema imune, porém muitos autores demonstram resultados completamentes diferentes, oque deixa em dúvida a real utilidade da suplementação de glutamina como fator de aumento das defesas imunes.

As supressões ocorrentes no sistema imune preocupam principalmente na preparação do treinamento de atletas, sendo que estes tem uma maior incidência de infecções em decorrência de elevadas cargas de treinamento, e recuperação incompleta, gerando também uma imunodepressão, dentre as muitas estratégias sugeridas para a prevenção de infecções, a suplementação de carboidratos parece reforçar as concetrações plasmátics de glutamina, evitando sua queda acentuada, que eleva o risco a ITRS.

A compreessão de como ocorre as mudanças nos parametros imunes, quais os fatores que participam destas alterações, faz-se necessaria para toda e quaquer preescrição de treinamento, afim de tornar o exercício cada vez mais como um sinônimo de saúde.

REFERÊNCIAS

AKIMOTO, T.; KUMAI, Y.; AKAMA, T.; HAYASHI, E.; MURAKAMI, H.; SOMA, R.; KUNO, S.; KONO, I . Effects of 12 months of exercise training on salivary secretory IgA levels in elderly subjects. **British Association of Sports and Exercise Medicine**, Tokio, v. 36, 2003. p. 76-79. Disponível em: <ttp://bjsm.bmj.com/cgi/content/full/37/1/76?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=upper+respiratory&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>. Acesso em 15 out. 2007.

AMARANTE NETO, FRANCISCO DE PAULA; AMARANTE, ARTUR ANTONIO K.; TELES JÚNIOR, JOÃO. Laringites. In: Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço para estudantes. P. Editora Universidade do Amazonas. Manaus, 2000. p.149-155.

BAGATIN ERICSON; COSTA EVERARDOA. Doenças das Vias Aéreas Superiores. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. Vol. 32, Supl. 2, Ribeirão Preto, 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132006000800005&script=sci_arttext. Acesso em: 20 jun. 2007.

BETHLEM, NEWTON. **Pneumologia**. 2ª edição, Livraria Ateneu. São Paulo, 1975.

BRÜGGER, NELSON AUGUSTO. Respostas imunes agudas ao exercício aeróbio, contínuo e cíclico. **Revista Brasileira de atividade física e saúde**, vol. 3, n. 04. p 49-65, Rio de Janeiro, 1998.

CANALI, ENRICO STRELIAEV; KRUEL, LUIZ F. M. Respostas hormonais ao exercício. **Revista Paulista de Educação Física.** Vol. 15, n. 2. São Paulo, Jul/Dez. 2001. p. 141-153.

CHUBAK, JESSICA; MCTIERNAN, ANNE; SORENSEN, BESS; WENER, MARK H.; YUTAKA, YASUI.; VELASQUEZF, MARIEBETH.; WOOD, BRENT.; RAJAN, KUMAR B.; WETMORE, CATHERINE M.; POTTER, JOHN D.; ULRICH, CORNELIA M. Moderate-Intensity Exercise Reduces the Incidence of Colds Among Postmenopausal Women, **The American Journal of Medicine**, Seatle, v. 119, n. 11, Nov. 2006. p. 937-942. Disponível em: <http://www.amjmed.com/article/PIIS0002934306007820/fulltext>. Acesso em: 02 jul. 2007.

CLEMENTE, MIRNA. **Efeito da suplementação com óleo de peixe sobre o sistema imunitário e perfil lipídico de indivíduos praticantes de atividade física intensa.** Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2006.

COSTA ROSA, LUIZ F. P.; VAISBERG, MAURA. Influências do exercício na resposta imune. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**,V.8, n. 04. Niterói, Jul/Ago, 2002. p. 167 -175.

EICHNER, E. RANDY, Moléstias infecto-contagiosas e prática de esportes. **Sports science exchange**, Número 21Jan./Fev./Mar., Oklahoma, 1999.

FERREIRA, C.K.O.; PRESTES, J.; ,DONATTO, F.F.; VIEIRA, W.H.B.;, PALANCH, A.C.; CAVAGLIERI, C.R. Efeitos augos do exercício de curta duração sobre a capacidade fagocitária de macrófagos peritoneais em ratos sedentários. **Revista Brasileira da Fisioterapia**, São Carlos, v. 11, n. 3, Mai/Jun 2007. p. 191-197. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rbfis/v11n3/a04v11n3.pdf>. Acesso em 12 set. 2007.

FIELDING, ROGER .A.; EVANS, WILLIAM J. CANNON, JOSEPH G. Acute phase response in exercise. III. Neutrophil and IL-1 beta accumulation in skeletal muscle. **American Journal Physiol: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.** Vol. 265, Boston; 1993**.** p. 166-172.

FLESHNER, MONIKA. Exercise and neuroendocrine regulation of antibody production: protective effect of physical activy on stress-induced suppression of the specific antibody response. **Internacional Journal of Sports Medicine**, suppl 1: p.31-2 Maio; 2000.

Gani, F.; Passalacqua, G.; Senna, G.; Mosca, Frezet M. Sport, immune system and respiratory infections. **Allerg Immunol.** Feb; vol 35 n° 2. Paris, 2003. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12674037&dopt=Citation. Acesso em: 03 jun. 2007. p. 41-46.

GARCIA JÚNIOR, JAIR RODRIGUES; PITHON-CURI, TÂNIA CRISTINA; CURI, RUI. Conseqüência da Glutamina e Função Imune, Revista Brasileira de Medicina do Esporte,vol. 6 nº3, São Paulo, mai/jun 2000.

GLEESON, MICHAEL. Immune system adaptation in elite athletes. Nutrition and physiological function. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic**, v. 9, n° 6, Nov. 2006. p. 659-665. Disponível em: http://www.co-clinicalnutrition.com/pt/re/conutrition/abstract.00075197-200611000-00002.htm;jsessionid=HrJZWQhhG5wsJdv8nVJFdmPZ6JPJhGms6KyX1ytk1lZc2Qq5XSfp!-1947435345!181195628!8091!-1. Acesso em 02 set. 2007.

GLEESON, MAREE; HALL, SHARRON T.; MCDONALD, WARREN A.; FLANAGAN, ADRIAN J.; CLANCY, ROBERT L. Salivary IgA subclasses and infection risk in elite swimmers. **Immunology and Cell Biology**, Newcastle, v. 77, Jan. 1999. p. 351-355. Disponível em: <http://www.nature.com/icb/journal/v77/n4/full/icb199945a.html>. Acesso em: 29 jun. 2007.

GUYTON, ARTHUR C; HALL, JOHN E.. **Tratado de Fisiologia Médica.** Editora Guanabara Koogan s/a, 9ª edição, Rio de Janeiro, 1997.

HOFFMAN-GOETZ, LAURIE, WATSON, RONALD ROSS. Immune Function in Exercise, Sport, and Inactivity. In: Nutrition in Exercise and Sport, 2ª edição, CRC press, p. 475-487; 1994.

HONG, SUZI; JOHNSON, TODD A.; FARAG, NOHA H.; GUY, HAROLD J.; MATTHEWS, SCOTT C.; ZIEGLER, MICHAEL G.; MILLS, PAUL J. Attenuation of T-lymphocyte demargination and adhesion molecule expression in response to moderate exercise in physically fit individuals, **Journal of Applied Physiology**, San Diego, v. 98, Outubro 2004a. p. 1057-1063. Disponível em: HTTP://JAP.PHYSIOLOGY.ORG/CGI/CONTENT/FULL/98/3/1057>. Acesso em 18 de set. 2007.

HONG, SUZI; FARAGA H. NOHA; NELESENA, RICHARD A.; ZIEGLERB, MICHAEL G.; MILLSª, PAUL J.. Effects of regular exercise on lymphocyte subsets and CD62L after psychological vs. physical stress. **Psychosomatic Research**, San Diego, v. 56, n. 3, Março 2004b. p. 363-370.
Disponível em: <http://www.jpsychores.com/article/PIIS002239990300134X/abstract>. Acesso 19 set. 2007.

HOST, C. R.; NORTON, K. I.; OLDS, T. S.; LOWE, E. L. A.; MULLIGAN, S. P. The effects of altered exercise distribution on lymphocyte subpopulations. **European Journal of Applied Physiology,** Sidney, v. 72, n. 1-2, Jan. 1995. p. 157-164. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/km68235nx0484831/>. Acesso em: 22 ago. 2007.

LEANDRO, CAROL; NASCIMENTO, ELIZABETH; MANHÃES DE CASTRO, RAUL; DUARTE, JOSÉ ALBERTO; CASTRO, CÉLIA M. M. B. Exercício físico e sistema imunológico: mecanismos e integrações. **Revista Portuguesa de Ciência do Desporto**, vol. 2, N° 5, 2002. p 80-90.

LEANDRO,CAROL GÓIS; NASCIMENTO, ELIZABETH; AZEVEDO, MARIA MAGDALA; VIEGAS, ANDREZZA; ALBUQUERQUE,CAMILA; CAVALCANTI, CLÁUDIO BARNABÉ; MANHÃES-DE-CASTRO, RAUL; CASTRO, CÉLIA MARIA MACHADO BARBOSA. Efeito da L-Glutamina sobre o perfil leucocitário e a função fagocítica de macrófagos de ratos estressados. **Revista de Nutrição** vol.19, n° 4, Campinas, Jul/Ago. 2006.

LEANDRO, CAROL t al. O exercício físico crônico altera o perfil leucocitário e a taxa de fagocitose de ratos estressados. **Revista Portuguesa de Ciência do Desporto**, vol. 4, No 3, Jul/Ago, 2004.

LEITÃO, NORTON KOPPE. **Resposta imunitária em ratos submetidos à atividade física de longa duração: efeito da suplementação com óleo de peixe, rico em ácido graxo poliinsaturado N-3.** 66 f. Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2006.
LAKIER SMITH, LUCILLE. Overtraining, Excessive Exercise, and Altered Immunity: Is This a T Helper-1 Versus T Helper-2 Lymphocyte Response? **Sports Medicine,** v. 33, n° 5, 2003. p 347-364. Disponível em:
http://sportsmedicine.adisonline.com/pt/re/spo/abstract.00007256-200333050-

00002.htm;jsessionid=HrhG5gVbTXJq21py1fmpZNSM3pL7J5bLGlbFS0nLf3108v5MzL74!1821113646!181195629!8091!-1. Acesso em 10 set. 2007.

LYDYARD, PETER; GROSSI, CARLOS. Células envolvidas nas respostas imunes. In: Imunologia. 5ª edição, São Paulo, 1999.

MALE, DAVID. Imunologia, um resumo ilustrado. Editora Manole, São Paulo, 1988.
MALE, DAVID; ROITT, IVAN. Introdução ao sistema imune. In: Imunologia. 5ª edição, São Paulo, 1999.

MALM, CHRISTER; NYBERG, PERNILLA; ENGSTRÖM, MARIANNE; SJÖDIN BERTIL; LENKEI, RODICA; EKBLOM, BJÖRN; LUNDBERG, INGRID. Immunological changes in human skeletal muscle and blood after eccentric exercise and multiple biopsies. **The Journal of Physiology**, v. 529, n. 1, 2000. p. 243-262.
McARDLE, W. D; KATCH F.L; KATCH, V.L; **Fisiologia do exercício:** energia, nutrição e desempenho físico. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

MACKINNON, LAUREL T**.** Overtraining effects on immunity and performance in athletes. **Immunology & Cell Biology**, Adelaide, v. 78, n. 5, Outubro 2000b. p. 502-509. Disponível em: <http://pt.wkhealth.com/pt/re/imcb/abstract.00004228-200010000-00006.htm;jsessionid=Hn2QSm7yRTZCXWKj4sJHTfy17LpGkXST92YkphBdkMxQTdLvP1Gc!-1947435345!181195628!8091!-1>. Acesso em 02 de jul. 2007.

MACKINONN, LAUREL T. Chronic exercise training effects on immune function. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 32, n. 7, Julho 2000a. p. 369-376. Disponível em:
http://www.acsm-msse.org/pt/re/msse/abstract.00005768-200007001-00001.htm;jsessionid=HrVbyNhyqK126ncTTYQQSGnTGg2GCkVDpqFT4zT2TNjfXvGVZLhh!1821113646!181195629!8091!-1.
Acesso em 20 out. 2007.

MENEGUELLO, MARCELA O. **Alterações do Metabolismo de Macrófagos e Linfócitos após a perda de peso em ratos envelhecidos: efeitos da restrição calórica ou do exercício aeróbico**. 161 f. Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Universidade de São Paulo - Escola de Educação Física. São Paulo, 2000.
MINITI A.; BENTO R. F.; BUTUGAN O. **Otorrinolaringologia – Clínica e Cirúrgica**. Livraria Atheneu Editora, São Paulo, 1993.

NEGREIROS, BRUM. Imunologia Elementar. In: Otorrinolaringologia. 6º edição. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 1991.

NIELSEN, HENNING BAY. Lymphocyte Responses to Maximal Exercise: A Physiological Perspective. **Sports Medicine**, v. 33, n. 11, 2003. p. 853-567. Disponível em: <http://sportsmedicine.adisonline.com/pt/re/spo/abstract.00007256-200333110-00005.htm;jsessionid=Hn3Hpfn9ZpYqltyvhnLvhk6C7FI1G26Zs8HNq5VTJWYrFBfYHjFh!-1947435345!181195628!8091!-1>. Acesso em: 10 out. 2007.

NELSHOLME, PHILIP. Why Is L-Glutamine Metabolism Important to Cells of the Immune System in Health, Postinjury, Surgery or Infection, **Journal of Nutrition**, vol 131, p.2515-2522, Dublin, 2001.

NIEMAN, DAVID C. Immune Response to Heavy Exertion. **Journal of Applied Physiology,** Vol. 82, No. 5, Maio 1997. p. 1385-1394
Disponível em:
http://jap.physiology.org/cgi/content/full/82/5/1385?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=immune+system+and+exercise&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=10&resourcetype=HWCIT**.** Acesso em 12 set. 2007.
NIEMAN, DAVID C. Exercise, the Immune System, and Infectious Disease. In: Exercise and Sport Science. , p.177-188, Philadelphia; 2000a.

NIEMAN, DAVID C. Special Feature for the Olympics: Effects of Exercise on the Immune System. **Immunology and Cell Biology**, Boone, v. 78, 2000b. p. 496-501. Disponível em: <**http://www.nature.com/icb/journal/v78/n5/full/icb200069a.html**>. Acesso em 30 jul. 2007.

NIEMAN, DAVID C.; HENSON, DRU A.; SMITH, LUCILLE L.; UTTER, ALAN C.; VINCI, DEBRA M.; DAVIS J. MARK.; KAMINSKY, DAVID E.; SHUTE, MAX. Cytokine changes after a marathon race. **Journal of Applied Physiology**, Carolina do Sul, v. 91, 2001. p. 109-114. Disponível em: **http://jap.physiology.org/cgi/content/full/91/1/109?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&author1=nieman&fulltext=immune+system+and+exercise&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT**. Acesso em 03 set. 2007.

NIEMAN, D. C.; **NEHLSEN-CANNARELLA, S.L**. The effects of acute and chronic exercise of immunoglobulins. **Sports Medicine**, Boone, v. 11, n. 3, Mar. 1991. p. 183-201. Disponível em: <**http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2047622&dopt=Citation**>.Acesso em: 10 de out. 2007.

NIEMAN, DAVID C. Marathon Training and Immune Function. Sports Medicine, Carolina do Sul, vol. 37, n° 4 e 5, 2007. p. 412-415. Disponível em: **http://sportsmedicine.adisonline.com/pt/re/spo/abstract.00007256-200737040-00036.htm;jsessionid=HrlQNBJ9J8BlhDdjsp3h6BCKhkF73xpQDCknGYpNQBv2zn61nD9b!1821113646!181195629!8091!-1**. Acesso em 02 set. 2007.

NIEMAN, DAVID C. Current perspective on exercise immunology. **Current Sports Medicine Reports**, v. 2, n. 5, Setembro 2003. p. 239-242. Disponível em: **http://www.springerlink.com/content/52k3154g772473r0/**>. Acesso em: 10 out. 2007.

MALM, C.; EKBLOM, Ö.; EKBLOM, B. Immune system alteration in response to two consecutive soccer games. Acta Physiologica Scandinavica, v. 180, n. 2, Fevereiro 2004.. Disponível em: **http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1046/j.0001-6772.2003.01232.x**. Acesso em 02 set. 2007. p. 143-155

OLIVEIRA, CAMILA A. M.; ROGATTO, GUSTAVO P.; LUCIANO, ELIETE. Efeitos do treinamento de alta intensidade sobre os leucócitos de ratos diabéticos **Revista Brasileira de Medicina do Esporte,** vol. 8 No 6, Nov/Dez 2002. p.219-224.

PEDERSEN, BENTE K., HOFFMAN-GOETZ. Exercise and Immune System: Regulation, integration, and adaptation. **Physiological reviews**, vol. 80 n. 3, july 2000. p. 1056-1073.

PEDERSEN, BENTE KLARLUN; ROHDE, THOMAS. Exercise Physiology and The Immune System. In: The Physiology and Pathophysiology of Exercise Tolerance. Plenum Press, p.175-177, New York; 1996.
Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9062046&dopt=Citation>. Acesso em 25 ago. 2007.

PIGNATARI, SHIRLEY S. N.; OURIQUES, DÉBORA M. Rinossinusites. In: Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço para estudantes. Editora Universidade do Amazonas. Manaus, 2000. p. 131-142.

PYNE, D. B; GLEESON M; MCDONALD W. A; CLANC R. L; PERRY C. JR,FRICKER P. A. Training Strategies to Maintain Immunocompetence in Athletes. **Int J Sports Med**, vol. 21, nº 1, july 2000. p. 51-60.
Disponível em:
http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2000-1452
Acesso em: 22 out. 2007.

RODRIGUEZ, JOSÉ MARÍA O. Anatomia da Via Aérea Superior. in: Manual Clínico da Via Aérea. Editora Artes Médicas. São Paulo, 2004. p. 11-25

ROGATTO, GUSTAVO P.; LUCIANO, ELIETE. Perfil Leucocitário de Ratos Submetidos ao Exercício Resistido Crônico. **Biosci J**, vol. 18, n°1, junho 2002. p. 51-63.

ROGERO, MARCELO MACEDO; JÚLIO TIRAPEGUI. Aspectos Atuais Sobre Glutamina, Atividade Física e Sistema Imune. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, vol. 36 nº2 jul./dez., São Paulo, 2000. p. 201-212

ROGERO, MARCELO MACEDO; MENDES, RENATA REBELLO; JÚLIO TIRAPEGUI. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia, vol. 49 n° 3. São Paulo, junho 2005.

ROITT, IVAN; RABSON, ARTHUR. **Imunologia Básica**. Editora Guanabara Koogan s/a, Rio de Janeiro, 2003.

SUGIURA, HARUO; SUGIURA, HIROKO; NISHIDA; NISHIDA, HIROYUKI; INABA, RYOICHI; MIRBOD, S. M.; IWATA, HIROTOSHI. Effects of different durations of exercise on macrophage functions in mice. **Journal of Applied Physiology.** v. 80, n° 3, mar, 2001.
Disponível em:

<http://jap.physiology.org/cgi/content/full/90/3/789?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=immune+system+and+exercise&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=30&resourcetype=HWCIT>. Acesso: 12 set. 2007.

TURNER, MALCON. Anticorpos e seus receptores. In: Imunologia. 5ª edição, São Paulo, 1999.

VICENZI, FABRÍCIO. **Qualidade de Vida, Estresse e Supertreinamento em Atletas Jogadores de Futebol.** Dissertação (Mestrado em Engenharia da Produção no Programa de Pós-graduação em Engenharia da produção da Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2002. 92 p.

WALPORT, MARK. Complemento, In: Imunologia. 5ª edição, São Paulo, 1999.

WILMORE, JACK H.; COSTILL, DAVID L. **Physiology of Sport and Exercise.** 2ª ed., Humn Knetics, 1999.