

ALESSANDRA PATRÍCIA DA SILVA

**INFLUÊNCIA DA RESPOSTA CRÔNICA SOBRE AS VARIÁVEIS
HEMATOLÓGICAS DE INDIVÍDUOS DIABÉTICOS TIPO 2
SUBMETIDOS A UM TREINAMENTO MISTO
COM O USO DE BOLA SUÍÇA**

Dissertação apresentada à Universidade de Franca, como exigência parcial para a obtenção do título de Mestre em Promoção de Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Cassiano Merussi Neiva.

**FRANCA
2007**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

ALESSANDRA PATRÍCIA DA SILVA

INFLUÊNCIA DA RESPOSTA CRÔNICA SOBRE AS VARIÁVEIS HEMATOLÓGICAS
DE INDIVÍDUOS DIABÉTICOS TIPO 2 SUBMETIDOS A UM TREINAMENTO MISTO
COM O USO DE BOLA SUÍÇA

COMISSÃO JULGADORA DO PROGRAMA DE MESTRADO
EM PROMOÇÃO DE SAÚDE

Presidente: Prof. Dr. Cassiano Merussi Neiva
Universidade de Franca

Titular 1: Nome: Prof. Dr. Henrique Luiz Monteiro
UNESP Bauru

Titular 2: Profa. Dra. Ellen Cristini Freitas Araujo
Universidade de Franca

Franca, 17 maio 2007.

***DEDICO** este trabalho aos meus pais e irmãos, pelo carinho, educação e ensinamentos que muito me auxiliaram em todos os momentos da minha vida e sempre me incentivaram na busca a aprimoramento de novos conhecimentos;
aos amigos que me apoiaram em todo o caminho percorrido até aqui;
e a todos aqueles ligados à Educação Física que tenham consciência da importância do seu trabalho na melhoria da qualidade de vida da população e que buscam melhorar a cada dia sua atuação profissional e humana.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, fonte de infinita bondade, amor, justiça e sabedoria;

ao professor e orientador Cassiano Merussi Neiva pela paciência e apoio e que, através de seu enorme conhecimento, me auxiliou durante todas as etapas de execução do trabalho;

aos professores Mateus Santiago Caetano e Carlos Henrique Vieira Felício, também envolvidos neste trabalho;

aos participantes da pesquisa de campo que dispuseram de tempo e vontade, confiaram no nosso trabalho e compreenderam nossos objetivos para realização do estudo. A eles, cabe também o mérito desta pesquisa;

enfim, a todos que direta ou indiretamente colaboraram para a realização deste trabalho, o meu profundo respeito, homenagem e gratidão.

RESUMO

SILVA, Alessandra Patrícia da. *Influência da resposta crônica sobre as variáveis hematológicas de indivíduos diabéticos tipo 2 submetidos a um treinamento misto com o uso de bola suíça*. 2007. 135 f. Dissertação (Mestrado em Promoção de Saúde) – Universidade de Franca, Franca.

O exercício físico pode ser considerado um instrumento de promoção da saúde contribuindo para o sistema imune e conferindo-lhe proteção contra agentes patogênicos. O sistema imune tem como função principal a defesa contra a infecção, sendo composto pelos leucócitos que modulam resposta imune, a qual pode ser inata ou adaptativa. O exercício físico pode provocar alterações positivas ou negativas sob o número total ou relativo de leucócitos. Quando este é de leve a moderada intensidade, é considerado benéfico por aprimorar a função de células responsáveis pela defesa e reduzir o risco de enfermidades infecciosas. Por outro lado, o exercício intenso e prolongado pode suprimir o sistema imune, aumentando a suscetibilidade às infecções, principalmente do trato respiratório superior (ITRS). A diabetes tipo 2 está relacionada a uma incapacidade do corpo em responder de forma adequada à insulina, associada a uma resistência às ações desta, a uma secreção de insulina anormal, mas bem preservada e também a níveis plasmáticos de insulina normais a altos. A obesidade, especialmente a distribuição de gordura em segmentos corporais superiores e a falta de exercício físico regular são os principais fatores para a ocorrência de diabetes tipo 2 em adultos e crianças. A prática regular de exercício físico se mostra eficaz na prevenção e controle do diabetes tipo 2, promovendo aumento na assimilação de glicose e na sensibilidade à insulina pelas células. Esta pesquisa teve por objetivo fazer um estudo das características do sistema imune, assim como do diabetes tipo 2 e da relação entre os dois e o exercício físico. Para tanto, utilizou-se o método bibliográfico, com a análise de obras de autores renomados e outras formas de publicação (Internet). Foi analisado também um grupo de diabéticos tipo 2 provenientes da Casa do Diabético de Franca, avaliados através de um programa de condicionamento físico misto para grupos musculares de membros superiores e inferiores, incluindo exercícios com bola suíça, durante um período de 10 semanas, com frequência de três vezes por semana, uma hora por dia, no período da manhã. Foram efetuadas duas coletas sanguíneas, para elaboração das análises do perfil hematológico pré e pós-programa de treinamento, para comparação pareada dos participantes. Foram encontradas alterações positivas das sub-populações de leucócitos que indicam uma provável melhora do estado imunológico. Nossos achados, por si só, não nos permitem concluir plenamente sobre uma possível melhora da atividade imunológica, o que seria mensurada pela ativação dessas células frente a uma condição inflamatória/infecciosa. Assim, sugerimos que estudos futuros envolvendo diabetes experimental, modelos induzidos de infecção e exercício físico sejam encorajados em modelos animais.

Palavras-chave: exercício físico; diabetes tipo 2; sistema imune; infecção; agentes patogênicos.

ABSTRACT

SILVA, A. P.da. *Influência da resposta crônica sobre as variáveis hematológicas de indivíduos diabéticos tipo 2 submetidos a um treinamento misto com o uso de bola suíça*. 2007. 135 f. Dissertação (Mestrado em Promoção de Saúde) – Universidade de Franca, Franca-SP.

The physical exercise can be considered an instrument of health promotion contributing for the immune system and giving protection to it against pathogenic agents. The main function of the immune system is the defense against infection, being composed by the leukocytes that modulate the immune response, which can be innate or adaptive. The physical exercise can cause positive or negative alterations in the total or relative number of leukocytes. When this has a soft or moderate intensity is considered beneficial for improving the function of the cells responsible for the defense and to reduce the risk of infectious illnesses. On the other hand, the intense and prolonged exercise can suppress the immune system, increasing the susceptibility to infections, mainly of the upper respiratory tract (URTI). The type 2 diabetes is related to an incapacity of the body to properly respond to insulin, associated to a resistance to its actions, to an abnormal insulin secretion, but well preserved and still to normal or high insulin plasma levels. The obesity, specially the distribution of fat in the upper body segments and the lack of regular physical exercise are the main factors for the occurrence of type 2 diabetes in adults and children. The regular practice of physical exercise shows to be effective in the prevention and control of type 2 diabetes, promoting an increase in the glucose assimilation and in the cells sensitivity to insulin. The purpose of this research was to make a study of the immune system characteristics, as well as the type 2 diabetes and the relation among both and the physical exercise. So, it was used the bibliography method, with the analysis of works of renowned authors and other forms of publication (Internet). It was still analyzed a group of type 2 diabetics coming from Diabetics House of Franca, valued through a program of mixed physical fit for muscle groups of lower and upper members, including exercises with swiss ball, during a period of 10 weeks, with a frequency of three times a week, one hour for day, in the morning's period. Two collections of blood were effected to draw up the analysis of the hematological profile pre and post training program for the pair comparable of the participants. It was found positive alterations of the subpopulations of leukocytes that show a probable improvement of the immunological state. Our finds, by themselves, can't let us to totally conclude about a possible improvement of the immunological activity, what would be measured by the activation of these cells forward to an inflammatory/infectious condition. So, we suggest that future studies involving experimental diabetes, induced models of infections and physical exercise be encouraged in animals' models.

Key words: physical exercise; diabetes type 2; immune system; infection, pathogenic agents.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 —	Comparação entre os valores pareados ($X \pm DP$), e sua magnitude (Δ), para hemácias entre as fases pré e pós-treinamento	115
Tabela 2 —	Comparação entre os valores pareados ($X \pm DP$), e sua magnitude (Δ), para leucócitos (número absoluto e relativo) entre as fases pré e pós-treinamento	116

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 — Contagem normal das células sanguíneas	23
Quadro 2 — Características dos linfócitos virgens, efetores e de memória	29
Quadro 3 — Componentes da imunidade inata	43
Quadro 4 — Citocinas da imunidade inata	45
Quadro 5 — Principais aspectos das respostas imunes adquiridas	48
Quadro 6 — Citocinas da imunidade adquirida	49
Quadro 7 — Aspectos da imunidade inata e da adquirida	51
Quadro 8 — Funções efetoras dos isotipos de anticorpo	51
Quadro 9 — Componentes do sistema imune que exibem modificações após o exercício árduo prolongado	74
Quadro 10 — Categorias de classificação para a glicose sanguínea em jejum	83
Quadro 11 — Características do diabetes tipo 1 e tipo 2	86
Quadro 12 — Com risco para diabetes tipo 2	88
Quadro 13 — Síndrome metabólica X	90
Quadro 14 — Efeito do exercício aeróbico e resistido sobre as variáveis que influenciam a síndrome metabólica e condicionamento físico	91
Quadro 15 — Problemas potenciais de exercitar-se com diabetes tipo 2	105
Quadro 16 — Diabetes, hipoglicemia e exercício	106

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
1 REVISÃO DE LITERATURA	14
1.1 O SISTEMA IMUNE.....	14
1.1.1 Células do sistema imune	17
1.1.1.1 Neutrófilos ou segmentados	18
1.1.1.2 Mastócitos	19
1.1.1.3 Eosinófilos.....	20
1.1.1.4 Basófilos.....	20
1.1.1.5 Monócitos e macrófagos	21
1.1.2 Sistema imune adquirido	23
1.1.2.1 Linfócitos.....	23
1.1.2.1.1Linfócitos T	25
1.1.2.1.2Linfócitos B.....	27
1.1.2.1.3Linfócitos NK.....	30
1.1.2.2 Desenvolvimento dos linfócitos	31
1.1.2.3 Células acessórias.....	32
1.1.2.3.1Fagócitos mononucleares	33
1.1.2.3.2Células dendríticas	33
1.1.2.3.3Células dendríticas foliculares.....	34
1.1.3 Tecidos linfóides	34
1.1.3.1 Timo	35
1.1.3.2 Medula óssea	36
1.1.3.3 A bolsa de Fabrício.....	37
1.1.3.4 Linfonodos e sistema linfático	37
1.1.3.4.1Linfonodos.....	37
1.1.3.4.2Baço.....	39
1.1.3.4.3Tratos respiratório, digestivo e geniturinário	39
1.1.3.5 Sistema imune cutâneo	41
1.1.4 Citocinas.....	41

1.1.5	Imunidade inata	43
1.1.5.1	Citocinas da imunidade inata	44
1.1.5.2	Sistema complemento.....	46
1.1.6	Imunidade adquirida.....	47
1.1.6.1	Citocinas da imunidade adquirida	48
1.1.6.2	Tipos de respostas imunes adquiridas	50
1.1.6.2.1	Imunidade ativa e imunidade passiva.....	50
1.1.7	Isotipos de moléculas de anticorpos	51
1.1.8	Zinco e sistema imune	53
1.2	SISTEMA IMUNE E EXERCÍCIO	53
1.2.1	Um breve histórico	53
1.2.2	Alterações provocadas pelo exercício sobre o sistema imune	54
1.2.2.1	Moduladores hormonais	61
1.2.2.1.1	Cortisol	61
1.2.2.1.2	Epinefrina e norepinefrina	62
1.2.2.1.3	β -endorfina	62
1.2.2.2	Sistema imune e suas diferentes respostas ao exercício	63
1.2.2.2.1	Efeito do exercício agudo sobre os linfócitos, neutrófilos, células NK, eosinófilos, monócitos e macrófagos	63
1.2.2.2.2	Imunoglobulinas	71
1.2.2.2.3	Citocinas	73
1.2.2.3	Sistema imune e resposta crônica ao exercício	75
1.2.2.3.1	Efeito do exercício crônico sobre os neutrófilos, monócitos, macrófagos, células NK e linfócitos	75
1.3	DIABETES.....	77
1.3.1	Insulina	78
1.3.1.1	Efeito da insulina em tecidos alvos	80
1.3.1.1.1	Fígado	80
1.3.1.1.2	Músculo	81
1.3.1.1.3	Tecido adiposo	81
1.3.1.2	Importância clínica	82
1.3.1.3	A relação insulina-cromo e insulina-zinco	84
1.3.2	Diabetes do tipo 1 e tipo 2	86
1.3.3	Síndrome metabólica	89
1.3.3.1	Síndrome metabólica e exercício	90

1.3.4	Resistência à insulina e exercício.....	92
1.3.5	Diabetes e exercício.....	93
1.3.6	Diabetes e sistema imune	98
1.3.7	Diabetes, sistema imune e exercício.....	103
1.3.8	Precauções para a prática de atividade física com diabéticos	104
2	METODOLOGIA	109
2.1	SUJEITOS	109
2.2	VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	110
2.2.1	Hemograma	110
2.2.1.1	Heritograma: hemácias e hematócrito.....	110
2.2.2	Leucograma: contagem total e diferencial de leucócitos	111
2.2.3	Glicemia	112
2.2.4	Parâmetros hemodinâmicos.....	112
2.3	PROTOCOLO DE TREINAMENTO FÍSICO	112
2.4	TRATAMENTO ESTATÍSTICO	113
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	115
	CONCLUSÃO	119
	REFERÊNCIAS	121
	APÊNDICES	126
	ANEXO	135

INTRODUÇÃO

Conforme Silva e Lima (2002), a rapidez e a extensão da urbanização características do século XX, provocaram modificações agressivas nos hábitos dietéticos e no estilo de vida das pessoas, levando a uma enorme redução nos níveis de atividade física, o que por sua vez, provocou um grande impacto sobre a saúde e a mortalidade de grandes populações, constituindo um grave problema de saúde pública. Devido a isso, o perfil das doenças sofreu grandes mudanças em nosso meio e a crescente incidência de diabetes mellitus (DM) na população mundial é uma das conseqüências mais graves dessas modificações.

De acordo com McArdle, Katch e Katch (2003, p. 443), o diabetes tipo 2 tende a ocorrer após os 40 anos de idade, a não ser nas crianças com peso excessivo. Estando esta doença relacionada a uma resistência significativa às ações da insulina, a uma secreção de insulina anormal, porém relativamente bem preservada e níveis plasmáticos de insulina normais a altos. Esta doença resulta provavelmente da interação de genes e fatores relacionados ao estilo de vida, como inatividade física, aumento de peso e dieta rica em gorduras, que intensificam o risco, o qual aumenta com a idade.

Segundo Sugiura, Nishida e Mirbod (2002), as funções imunológicas desempenham um importante papel em muitos mecanismos de defesa.

Conforme Gleeson (2000), o consenso indica que o exercício moderado melhora a função imunológica e pode reduzir a incidência de infecções, enquanto que o exercício intenso resulta em imunossupressão e em uma elevada suscetibilidade às infecções.

- Como o esforço físico pode aprimorar ou prejudicar o sistema imune?
- Qual o efeito do exercício sobre o sistema imunológico de pessoas diabéticas

tipo 2?

O trabalho teve como objetivo geral o desenvolvimento de pesquisa em área de saúde humana e atividade física, analisando aspectos metabólicos funcionais do sistema imune, assim como suas principais células e sua relação com o exercício físico e o efeito deste sobre o sistema imune.

Objetivou especificamente avaliar o efeito de um programa de exercícios físicos mistos (aeróbio/anaeróbio – circuito com pausa ativa), incluindo exercícios de caminhada, musculação e bola suíça sobre possíveis modificações provocadas no sistema

imunológico, como adaptações crônicas, de pacientes portadores de diabetes melito tipo 2, em relação às variáveis hematológicas (contagem total e diferencial de leucócitos).

A justificativa do presente trabalho assegura-se pelo fato da existência do baixo número de estudos tratando da relação entre sistema imune, exercício e diabetes. Além disso, podemos apontar ainda a carência de estudos empregando programas de exercícios mistos e/ou com o uso de bola suíça no tratamento de desordens de natureza imunológica e metabólica.

A primeira hipótese do presente trabalho é de que a realização de um programa de exercícios aeróbio/anaeróbio em circuito com pausa ativa, com a inclusão de exercícios com bola suíça, esteja associado a uma melhor qualidade de vida, trazendo benefícios tanto fisiológicos como psicológicos.

Além disso, acredita-se que este programa de treinamento promova melhoras no comportamento imunológico do diabetes por induzir alterações benéficas das células sanguíneas do sistema de defesa.

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 O SISTEMA IMUNE

De acordo com Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 3), historicamente, a imunidade significava proteção contra doença, especificamente as doenças infecciosas. As células e moléculas responsáveis pela imunidade constituem o sistema imune e sua resposta coletiva e coordenada à introdução de substâncias estranhas no organismo é denominada resposta imune. O sistema imune tem como função fisiológica, a defesa contra os micróbios infecciosos. Entretanto, mesmo substâncias estranhas não-infecciosas podem levar a respostas imunes. Em alguns casos, os próprios organismos que normalmente protegem contra a infecção e eliminam as substâncias estranhas são capazes de causar lesão tecidual e doenças. Assim, uma definição mais inclusiva da imunidade é a de uma reação a substâncias estranhas, incluindo micróbios, macromoléculas, como proteínas e polissacarídeos, independentemente das conseqüências fisiológicas ou patológicas dessa reação.

Segundo Motta Júnior (2004), o sistema imune de nosso corpo é de grande eficiência no combate a microorganismos invasores, sendo responsável pela limpeza do organismo, ou seja, a retirada de células mortas, a renovação de determinadas estruturas, rejeição de enxertos e memória imunológica.

Conforme Forattini (2004, p. 393), em saúde pública, é utilizado o termo imune para designar aquele que se tornou resistente graças ao desenvolvimento de meios de defesa em grau suficiente para impedir que, sob condições naturais, venha a se tornar receptivo ao agente.

De acordo com McArdle, Katch e Katch (2003, p. 456-457), o sistema imune inclui um grupamento complexo e bem regulado de células, hormônios e moduladores interativos que defendem o corpo contra a invasão de micróbios provenientes do exterior, como bactérias, vírus e fungos, de macromoléculas estranhas e do crescimento anormal de células cancerosas. Caso ocorra a infecção, um sistema imune ideal ajuda muito a reduzir a gravidade da enfermidade e a acelerar a recuperação. O exercício, o estresse e a enfermidade interagem cada um deles com seu próprio efeito sobre a imunidade. Cada fator, estresse,

enfermidade e exercício em curto e em longo prazos, exercem um efeito independente sobre o estado imune, a função imune e a resistência à doença.

Segundo Fengpeng et al. (2003), o sistema imune desempenha importante papel no mecanismo de defesa contra a invasão por organismos externos e a destruição de células tumorais.

Conforme Roitt (1999, p. 1), a função essencial do sistema imunológico é a defesa contra a infecção. Na resposta imunológica adaptativa são observadas três características importantes, que são a memória, a especificidade e o reconhecimento daquilo que não é próprio ao organismo. O primeiro contato com um organismo infeccioso garante certa informação, imprime alguma memória, fazendo com que o organismo fique preparado para repelir qualquer invasão posterior pelo mesmo agente infeccioso. Essa proteção é fornecida pela resposta imunológica adaptativa, induzida como uma reação ao agente infeccioso que se comporta como um antígeno. Um dos agentes da resposta imunológica é o anticorpo, que se combina com o antígeno para provocar sua eliminação. Com a produção de anticorpos ao primeiro e segundo contatos com o antígeno, observa-se o desenvolvimento da imunidade.

De acordo com o autor, a resposta secundária ao antígeno é caracterizada por uma produção mais rápida e mais abundante de anticorpos, decorrente da mobilização do sistema formador de anticorpos através da população de células de memórias obtida após a primeira exposição ao antígeno, que é o processo utilizado pela vacinação.

Segundo Forattini (2004, p. 391), o conceito epidemiológico de resistência corresponde ao de tolerância, sendo a capacidade apresentada pelo organismo, graças a mecanismos fisiológicos e/ou comportamentais, de manter-se em equilíbrio face à presença de determinado fator, cuja ação pudesse alterá-lo.

Quando o organismo dirige seus meios de defesa, de maneira exclusiva contra determinado agente, diz-se que a resistência é específica. Pode ser ativa ou passiva, caso seja elaborada pelo próprio organismo ou propiciada pela simples transferência de elementos produzidos em outro indivíduo. Por esse motivo, dá-se o nome de imunização ao procedimento que leva à resistência específica, podendo ser tanto natural como artificial. No primeiro caso, a imunização desenvolve-se através do contato espontâneo, continuado ou não, com o agente ou fator determinante, ao passo que no segundo isso se faz de maneira artificialmente induzida, mediante o contato, para tanto provocado, entre o organismo e o agente (FORATTINI, 2004, p. 393).

Conforme Roitt (1999, p. 1), a especificidade foi mencionada como

característica fundamental da resposta imunológica adaptativa, pois o estabelecimento da memória ou imunidade para um microorganismo não confere proteção contra outro microorganismo não-relacionado. Na realidade, o organismo é capaz de diferenciar especificamente entre os dois microorganismos e essa capacidade de reconhecer um antígeno e distingui-lo de outro é ainda maior, pois o indivíduo precisa também reconhecer o que é estranho, ou seja, aquilo que não é do próprio corpo. A falha em discriminar entre o que lhe é próprio e não próprio poderia levar à síntese de anticorpos contra componentes do próprio corpo do indivíduo, os chamados auto-anticorpos.

Segundo o autor, os mecanismos imunológicos não-específicos, tais como a retirada de bactérias por células fagocitárias, não são intensificados pelas infecções subseqüentes, diferindo da resposta imunológica adaptativa, a qual evolui para assegurar uma defesa mais eficaz, de modo que a pequena fração de células imunológicas capazes de reconhecer os agentes particulares que infectam o corpo em qualquer época, aumento de número e sintetiza anticorpos, que aceleram a eliminação desses organismos, facilitando a sua aderência às células fagocitárias. Dessa forma, a resposta imunológica adaptativa e específica age, em grande parte, aumentando a eficácia dos sistemas não específicos de imunidade.

De acordo com Forattini (2004, p. 393), quando a resistência independe do prévio contato com o agente ou fator determinante, chamada de natural ou inespecífica, traduz dentro da variabilidade com que se apresenta, a ação de processo seletivo e evolutivo, com vistas a cada vez maior adaptação e aptidão, como por exemplo, a conhecida baixa ou mesmo ausente resistência por parte de populações indígenas isoladas a infecções como a gripe e o resfriado, as quais normalmente são pouco virulentas em populações urbanas.

Conforme Roitt (1999, p. 15), os mecanismos imunológicos não-específicos, como a fagocitose, por exemplo, são ampliados pelo desenvolvimento de uma imunidade adaptativa, caracterizada pela memória, especificidade e reconhecimento do não-próprio. A resposta mais rápida e mais intensa de anticorpos que ocorre ao segundo contato com o antígeno explica a proteção oferecida por uma infecção primária contra a doença subseqüente, proporcionando a fundamentação lógica para a educação imunológica do organismo através da vacinação. Os antígenos se ligam aos anticorpos de maneira reversível por interações moleculares não-covalentes, que incluem as forças eletrostáticas, de pontes de hidrogênio, hidrofóbicas e de Van der Waals, que se tornam significativas quando a complementariedade de formas entre o antígeno e o anticorpo lhes permite que entrem em estreito contato entre si.

1.1.1 Células do sistema imune

Segundo Motta Júnior (2004), as células do sistema imune são chamadas de leucócitos ou células brancas do sangue. O número de leucócitos por milímetro de sangue no adulto normal é de 5.000 a 10.000. Ao nascer, a criança contém 20.000 leucócitos/mm³ e vai decrescendo com o crescimento, atingindo a faixa de adulto aos 12 anos de idade. Isso ocorre porque a criança ainda não tem as barreiras naturais do organismo completamente desenvolvidas, estando dessa forma mais propensa a contrair infecções de diversas naturezas. É chamado de leucocitose o fenômeno em que o número destas células sobe acima de 10.000/mm³ de sangue e de leucopenia quando desce abaixo de 2.000/mm³ de sangue.

De acordo com o autor, as células derivadas exclusivamente da medula são nomeadas de acordo com a sua coloração pelo corante universal hematoxilina-eosina. São os leucócitos granulócitos, dos quais fazem parte os neutrófilos, eosinófilos e basófilos. A hematoxilina é um corante básico e a eosina um corante ácido. Os leucócitos eosinófilos têm afinidade pela eosina, ou seja, por corante ácido, sendo também denominado leucócito acidófilo e o basófilo tem afinidade pela hematoxilina, o qual é um corante básico, sendo então chamado de basófilo. As células acidófilas se coram em vermelho e as basófilas em azul escuro. Já os leucócitos neutrófilos ou polimorfonucleares são corados por corantes neutros.

Já os linfócitos são células agranulócitas, ou seja, não possuem grânulos no citoplasma, sendo identificáveis pela microscopia óptica pela sua grande massa nuclear que toma quase todo o citoplasma. São células indiferenciadas entre si pela microscopia óptica, podendo ser diferenciadas pelas técnicas imunocitoquímicas, que detectam o CD (cluster differentiation), o que possibilita saber qual linfócito está sendo observado. Estas células são divididas em linfócitos T, linfócitos B e linfócitos NK, sendo os linfócitos T responsáveis principalmente pelo auxílio ao sistema imune e resposta imune celular. Os linfócitos B são responsáveis pela resposta imune humoral e os linfócitos NK pela resposta imune inespecífica. Os linfócitos T e B produzem resposta imune específica por serem estimulados a partir de epítomos de antígeno específico, formando populações monoclonais específicas para atacar o antígeno.

Conforme Motta Júnior (2004), há ainda as células do sistema monocítico fagocitário (SMF), as quais têm função de fagocitose e apresentação de antígeno ao exército do sistema imune. São os macrófagos alveolares, micróglia, células de Kupffer, células dendríticas, células de Langerhans e macrófagos em geral. As células do sistema imune são

interdependentes, pois se comunicam através de citocinas ou interleucinas e modulam a resposta imune.

1.1.1.1 Neutrófilos ou segmentados

Segundo Motta Júnior (2004), estas são células polimorfonucleares, sendo os leucócitos mais populosos do sangue, correspondendo a cerca de 65% dos leucócitos sanguíneos. São os principais fagócitos do sangue e participam da reação inflamatória, sendo sensíveis a agentes quimiotáxicos liberados pelos mastócitos, basófilos e complemento. Os agentes quimiotáxicos são substâncias que atraem os neutrófilos até o local da infecção, ajudando no movimento em direção ao agente agressor. A leucocitose de neutrófilos pode indicar uma infecção bacteriana, pois eles participam da fagocitose de bactérias, sendo altamente estimulados em uma infecção deste tipo.

De acordo com Wenisch (2001), os neutrófilos são os leucócitos que respondem mais rapidamente o corpo da invasão pelos patógenos e sua função prejudicada pode elevar a suscetibilidade a infecções respiratórias.

Conforme Rowbottom e Green (2000), os neutrófilos representam aproximadamente 60% dos leucócitos circulantes e formam parte da resposta imune inata. Eles migram para sítios de infecção onde se juntam, ingerem e matam os patógenos (fagocitose) através de uma combinação de meios oxidativos e não oxidativos. Embora o número de neutrófilos na circulação aumente depois do exercício em proporção a ambas intensidade e duração, os efeitos do exercício nas suas funções atraem interesse.

Segundo Motta Júnior (2004), os neutrófilos são células piogênicas, que dão aspecto purulento às inflamações, ou seja, o pus, o qual é formado por bactérias mortas, sangue e neutrófilos que morreram no combate ao agente agressor. Eles possuem receptores de superfície denominados LFA-1, também presente nos macrófagos, que é uma molécula de adesão, se ligando ao ICAM-1 dos endotélios, receptor de neutrófilos nos vasos. Ao se ligar ao endotélio, o neutrófilo realiza a diapedese, processo no qual o neutrófilo atravessa os poros do endotélio dilatado e entra no tecido. O endotélio se dilata na presença de vasodilatadores como histamina, prostaglandina E2, prostaciclina e componente C5a do complemento.

De acordo com o autor, os neutrófilos possuem em sua membrana receptores para o componente C3b do complemento, o qual estimula a fagocitose pelos neutrófilos e o

componente C5a é um importante quimiotáxico para eles, aumentando também o seu metabolismo. O C3b é gerado pela fixação do complemento e quando liberado na reação se liga ao receptor de superfície do neutrófilo fazendo opsonização, processo de ingestão do material pelos fagócitos. Os neutrófilos possuem também receptores da fração FC das IgGs, chamadas de FcγR. Estas imunoglobulinas IgG envolvem o material a ser fagocitado e se ligam a este receptor de superfície, ocorrendo a emissão de pseudópodes e englobamento da partícula. O citoplasma destes granulócitos neutrófilos é rico em grânulos específicos, corados por corantes neutros, possuindo também grânulos azurófilos que não são específicos para eles. A mieloperoxidase (MPO) é uma enzima que compõe o sistema peróxido de hidrogênio-MPO-hialida, o qual é o sistema mais eficiente e mais importante antimicrobiano presente nos grânulos azurófilos dos neutrófilos.

A lisozima presente nos fagócitos quebra a parede de bactérias gram-positivas. A lactoferrina é um ligante do ferro, mineral de grande importância para a vida e desenvolvimento da bactéria, e quando é liberada no meio por exocitose, ela se liga a todo o ferro que encontra e mata a bactéria de fome, pois lhe falta ferro para ingerir. A lactoferrina também está presente na saliva humana. A APB, proteína bactericida de aumento da permeabilidade, é uma substância catiônica que altera a permeabilidade da membrana plasmática das bactérias, a qual, por sua vez, é aniônica e as mata por osmose, entrada excessiva de líquido. A colagenase digere o colágeno nos tecidos e cria o abscesso presente nas inflamações purulentas, isso porque no pus estão presentes grandes quantidades de neutrófilos mortos, que através de suas membranas plasmáticas rompidas, liberaram para o meio suas enzimas, incluindo a colagenase.

Em geral, as enzimas hidrolíticas necessitam de um pH entre quatro e cinco e as descritas acima estão presentes nos lisossomas dos neutrófilos na forma inativa, pois o pH está alto. Quando se fundem ao fagossoma, formam o fagolisossoma e abaixam o pH, o que as torna ativas. Assim, elas agem sobre as bactérias presentes no fagossoma e fazem a digestão.

1.1.1.2 Mastócitos

Os mastócitos são células do tecido conjuntivo, originado a partir de células mesenquimatosas, células de grande potência de diferenciação que dá origem às células do tecido conjuntivo. Possuem citoplasma rico em grânulos de coloração azul pelo HE

(basófilos). A principal função dos mastócitos é armazenar potentes mediadores químicos da inflamação, como a histamina, heparina, ECF-A (fator quimiotático dos eosinófilos), SRS-A, serotonina e fatores quimiotáticos dos neutrófilos (MOTTA JÚNIOR, 2004).

Conforme o autor, os mastócitos não têm significado no sangue, sendo próprios do tecido conjuntivo. Participam de reações alérgicas (hipersensibilidade), atraindo os leucócitos até o local e criando uma vasodilatação.

1.1.1.3 Eosinófilos

Segundo Motta Júnior (2004), estes são células granulócitas presentes em pequena quantidade no sangue, fazendo parte de cerca de 3% dos leucócitos sanguíneos. É binucleado e seu citoplasma possui grânulos específicos que se coram pela eosina (acidófilos), que são lisossomas, ricos em fosfatases ácidas. As nucleases presentes são as ribonucleases e as desoxiribonucleases que digerem o RNA e o DNA respectivamente. São células capazes de fagocitar bactérias ou outro material estranho. Porém, tem como principal função a exocitose da proteína básica maior (PBM), a qual é rica em arginina, um aminoácido básico, e contribui para a acidofilia ou eosinofilia dos grânulos desta célula, pois substâncias básicas têm afinidade por substâncias ácidas. Ela é tóxica para parasitas humanos e causam a sua morte. Caso ocorra leucocitose eosinofílica, é indicação de infecção parasitária.

Os eosinófilos também estão muito presentes em reações alérgicas do organismo. Isto ocorre porque o basófilo ou o mastócito, estimulado na reação alérgica, libera o ECF-A (fator quimiotático dos eosinófilos na anafilaxia), ou seja, é um fator que atrai e dirige os eosinófilos até o local da alergia. O eosinófilo chega até o local da reação para resolver a reação (inibir) através da liberação de histaminase e aril sulfatase B que destroem a histamina e o SRS-A respectivamente, que são produtos inflamatórios liberados pelos mastócitos ou basófilos sensibilizados (MOTTA JÚNIOR, 2004).

1.1.1.4 Basófilos

De acordo com Motta Júnior (2004), estes são granulócitos encontrados em

pequena quantidade no sangue, cerca de 0 a 1% dos leucócitos. São células grandes com núcleo volumoso, geralmente em forma de S e com grandes grânulos no citoplasma. Tem função semelhante à dos mastócitos, possui os mesmos mediadores nos seus lisossomas e receptores de IgE, além de participar também de reações alérgicas. A diferença entre os basófilos e os mastócitos é que os basófilos são encontrados no sangue, não é típico do tecido conjuntivo e da estrutura morfológica.

1.1.1.5 Monócitos e macrófagos

Os monócitos estão presentes no sangue, constituindo de 3 a 8% dos leucócitos circulantes. Os macrófagos não estão circulando no sangue, são células que aparecem no tecido conjuntivo ou no parênquima de algum órgão, e é originado a partir dos monócitos, que migram até o local. Os monócitos têm núcleo ovóide, ou em forma de rim e o citoplasma basófilo, com grânulos azurófilos. É diferente do macrófago, que é uma célula grande, amebóide com retículo endoplasmático rugoso e complexo de Golgi desenvolvidos (MOTTA JÚNIOR, 2004).

Os monócitos formam também os osteoclastos do tecido conjuntivo ósseo, que são células que dirigem a hidroxapatita dos ossos liberando cálcio e fosfato para a corrente sanguínea. Ficam dentro das lacunas de Howship e sua atividade é regulada pelo paratormônio, o qual estimula sua atividade, pois quando o cálcio no sangue está baixo, as paratireóides liberam o paratormônio.

Conforme Sugiura, Nishida e Mirbod (2002), os macrófagos, juntamente com os linfócitos T e B, células dendríticas e de Langerhans e células NK são muito importantes para o sistema imune, pois desempenham importante papel na inflamação, na reparação, na imunidade celular e humoral e nos processos metabólicos e neoplásticos da doença.

Segundo os autores, os macrófagos constituem uma parte importante da primeira linha de defesa contra os invasores microbianos através de sua atividade citotóxica e fagocítica. Além disso, os macrófagos têm ação importante como células apresentadoras de antígenos. Quando os antígenos são estimulados por bactérias, uma variedade de citocinas é liberada para induzir o sistema de defesa fundamental.

Conforme Motta Júnior (2004), os macrófagos são células de alto poder fagocitário, de funções muito importantes para o sistema imune. São células apresentadoras

de antígenos, indo fagocitar o antígeno e digeri-lo no fagolissoma. Seus epítomos são levados até a superfície da célula e apresentados ao linfócito T ou B. Ao mesmo tempo é sintetizado o MHC-classe II, o qual é um antígeno produzido pela célula, que se combinará com o linfócito T, o qual por sua vez, estimulará todo o sistema imune do organismo para o ataque. São também células que limpam um tecido que necrosou ou inflamou. Fagocitam restos celulares, células mortas, proteínas estranhas, calo ósseo formado em uma fratura e tecido de cicatrização. Após a limpeza, os fibroblastos ativos vão até o local e preenchem o espaço com colágeno.

Os macrófagos são os principais produtores de interleucina I (IL-1), a qual é produzida quando o macrófago fagocita organismos invasores, dando o alarme para o sistema imune. A IL-1 estimula os linfócitos T helper até o local da infecção, sendo apresentados aos epítomos nos macrófagos. A IL-1 também estimula a expansão clonal dos Lhelper e dos linfócitos B específicos contra os epítomos. Além disso, os macrófagos são também responsáveis pelo sistema monocítico fagocitário (SMF), devido à maturação dos monócitos que vem do sangue. Algumas células têm morfologia diferente dos macrófagos, porém tem a mesma função e também provém dos monócitos, fazendo assim parte do SMF. São os monócitos sanguíneos, as células da micróglia (SNC), as células de Kupffer no fígado, os macrófagos alveolares nos pulmões, as células dendríticas na região subcortical dos linfonodos, as células do Mesangio intraglomerular no glomérulo de Malpighi renal, os macrófagos sinusais do baço, os macrófagos das camadas serosas (peritônio, pericárdio e pleura) e as células de Langerhans na pele.

De acordo com o autor, os macrófagos possuem receptores de superfície, o RC1 e o FC-gama R. O primeiro é o receptor que interage com o componente C3b do complemento, processo que estimula a fagocitose dos macrófagos. Já o segundo é o receptor de IgG para a sua fração FC, cuja interação causa opsonização, estimulando a fagocitose, processo de englobamento através da emissão de pseudópodes. Estes receptores são importantes porque bactérias ou outros agentes estranhos costumam estar envolvidos de IgG e de componentes do complemento como o C3b. O LFA-1 é também um receptor encontrado nos macrófagos, sendo responsável pela adesão ao endotélio capilar.

Quadro 1 - Contagem normal das células sanguíneas

	Número médio por microlitro	Faixa normal
Leucócitos totais	7.400	4.500 – 11.000
Neutrófilos	4.400	1.800 – 7.700
Eosinófilos	200	0 – 450
Basófilos	40	0 – 200
Linfócitos	2.500	1.000 – 4.800
Monócitos	300	0 – 800

Fonte: Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 18).

1.1.2 Sistema imune adquirido

Segundo Roitt (1999, p. 41), quando o antígeno penetra no organismo, dois tipos de resposta imune adaptativa podem ocorrer. A primeira é a síntese e a liberação de anticorpos na circulação sanguínea e em outros fluidos corporais (imunidade humoral), onde esses anticorpos recobrem as bactérias para favorecer a sua fagocitose e combinam-se com toxinas bacterianas para neutralizá-las. Já a segunda é a produção de linfócitos sensibilizados, os quais são os próprios efetores da imunidade mediada por células, conferindo proteção contra microorganismos e os vírus que se caracterizam pela capacidade de se manterem vivos e replicar-se dentro das células do hospedeiro.

Conforme Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 17), as células envolvidas nas respostas imunes adquiridas são os linfócitos antígeno-específicos, células acessórias especializadas que participam na ativação dos linfócitos e células efetoras que eliminam os antígenos. Tanto os linfócitos quanto algumas células acessórias funcionam como células efetoras como outros tipos de leucócitos.

1.1.2.1 Linfócitos

De acordo com Motta Júnior (2004), os linfócitos contribuem para cerca de 20 a 30% dos leucócitos sanguíneos, variando de acordo com a saúde do indivíduo. Em caso de

depressão ou estresse, esse número cai. Já em caso de uma infecção viral, esse número sobe.

Os linfócitos são as únicas células do corpo capazes de reconhecer e distinguir especificamente diferentes determinantes antigênicos e, portanto são responsáveis pelas duas características que definem a resposta imune adquirida, ou seja, a especificidade e a memória (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2000, p. 17-18).

Segundo Roitt (1999, p. 46), as células linfóides primitivas da medula óssea se diferenciam em duas populações de pequenos linfócitos, os quais são os linfócitos T, processados no timo e dele dependentes, responsáveis pela imunidade celular e os linfócitos B, os quais são dependentes da bolsa e responsáveis pela síntese dos anticorpos circulantes.

Cada linfócito é programado para produzir Ig de apenas uma especificidade e é essa Ig, colocada na superfície dos linfócitos B, que é usada como receptor específico para o antígeno. Os pequenos linfócitos carregam consigo a memória do primeiro contato com o antígeno. Na resposta primária, o pequeno número de células virgens específicas para o antígeno é induzido a proliferar, onde algumas se destinam à produção de anticorpo ou de imunidade do tipo celular, enquanto outras formam uma população aumentada de células de memória sensíveis ao antígeno, capazes de uma resposta mais rápida a ele. Essa combinação de aumento no número de células e de maturação mais rápida após o estímulo pelo antígeno é responsável pelo curso imediato e intensificado da resposta secundária na produção de anticorpo.

Conforme Motta Júnior (2004), os linfócitos são células que possuem núcleo esférico, que preenche quase toda a célula e deixa o citoplasma com uma pequena área. O núcleo é bem maciço e não deixa aparecer o nucléolo na microscopia óptica, sendo só visível na microscopia eletrônica. Linfócitos T e B são indiferenciados pela microscopia, sendo diferenciáveis por técnicas imunocitoquímicas para detecção de receptores específicos de membrana. O linfócito B possui receptores diversos, sendo a IgM monomérica o principal receptor e serve para reconhecer o antígeno que lhe é apresentado. Já o linfócito T possui o receptor TCR específico para células T, que reconhece o antígeno que lhe é apresentado e ativa o linfócito.

De acordo com Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 10), os linfócitos, juntamente com as células acessórias e efetoras formam as principais células do sistema imune. Os linfócitos reconhecem especificamente e respondem aos antígenos estranhos, sendo assim mediadores da imunidade humoral e celular.

1.1.2.1.1 Linfócitos T

Os linfócitos T, células efetoras da imunidade celular, são assim denominadas porque apesar de seus precursores derivarem da medula óssea, estes migram e maturam no timo. Formam duas subpopulações, a de linfócitos T auxiliares e linfócitos T citolíticos ou citotóxicos. Tanto os linfócitos T quanto os linfócitos B têm receptores antigênicos distribuídos clonalmente, indicando que existem muitos clones dessas células com diferentes especificidades antigênicas e todos os membros de cada clone expressam receptores de mesma especificidade que são diferentes dos receptores de outros clones. Os genes que codificam os receptores de antígenos dos linfócitos T e B são formados por recombinações de segmentos de DNA durante o desenvolvimento dessas células. As recombinações somáticas formam milhões de diferentes genes receptores que resultam em um repertório de linfócitos muito diversificado.

Segundo Motta Júnior (2004), os linfócitos T têm várias funções no organismo, sendo todas muito importantes para o sistema imune. Morfologicamente, quando os linfócitos estão em repouso, são observados dois tipos de linfócitos diferentes. O primeiro é o linfócito agranular, o qual possui o núcleo maior que o citoplasma e o tamanho da célula é de menor tamanho e que representa a maioria dos linfócitos T, tanto auxiliares, como citotóxicos e supressores, apresentando lisossomas primários e gotículas de lipídeos no seu citoplasma e juntos formando o corpúsculo de Gall. Já o segundo é o linfócito granular grande (LGG), o qual não apresenta corpúsculo de Gall, pois os lisossomas primários estão dispersos no citoplasma, possuindo, porém um aparelho de Golgi bem desenvolvido. Cerca de 10% dos linfócitos T auxiliares e 35% dos linfócitos T citotóxicos possuem esta morfologia. São células granulares devido aos grânulos azurófilos no citoplasma e o núcleo não é tão grande em relação ao citoplasma.

Conforme o autor, funcionalmente, os linfócitos são separados em linfócitos T auxiliares (LT helper), linfócitos T citotóxicos e linfócitos T supressores. Cada um possui receptores característicos, além do TCR o qual é padrão para as células T e também o receptor CD3. O LT helper possui receptor CD4 na superfície, tendo como função reconhecer macrófagos ativados. Esta é o mensageiro mais importante do sistema imune, pois envia as mensagens de ataque para os diversos leucócitos reagirem contra o agente agressor. O LT helper interage com os macrófagos reconhecendo o epítopo que lhe é apresentado. A IL-1 (interleucina-1) estimula a expansão clonal dos LT helpers monoclonais, os quais secretam

diversas interleucinas, sendo dividido em LT helper 1 e LT helper 2, que por sua vez secretam diferentes interleucinas com funções específicas. O LT helper 1 produz as interleucinas 2 e interferon gama, relacionadas com a resposta imune celular. O LT helper 2 produz as interleucinas 4, 5,6 e 10, relacionadas com a resposta imune humoral. A função do LT helper é reguladora, estimulando o crescimento e a proliferação dos LT citotóxicos e supressores contra o antígeno, estimulando também o crescimento e diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos para produção de anticorpos contra o antígeno, além da ativação dos macrófagos e da auto-estimulação, pois um LT helper pode estimular o crescimento da população de LT helpers.

O linfócito T citotóxico possui receptores CD8, que têm a função de reconhecer o MHC-classe I, expressado por células rejeitadas (transplantes e enxertos). MHC (Major Histocompatibility Complex), significa complexo de histocompatibilidade principal. Todas as células do organismo possuem genes próprios para o MHC denominados de HLA. Quando uma célula estranha entra no organismo, vão expressar o MHC-classe I na superfície, cuja expressão é ampliada por estímulos como o interferon-gama. O MHC-classe II é produzido por macrófagos e linfócitos B, e têm a função de ligá-los aos linfócitos T helpers para lhe apresentar o antígeno, através da interação CD4-MHC-II e TCR-epítipo. Esta célula T citotóxica (LTc) é o principal “soldado” do sistema imune, pois ataca diretamente as células estranhas que expressam o MHC-I e lisa a célula (destrói a membrana celular). A resposta imune que se baseia na ativação e ataque das células CD8 é denominada de resposta imune celular específica (RIC). Esta célula também participa de reações de hipersensibilidade tardia, como as reações que caracterizam os testes intradérmicos tipo PPD na pele. O seu principal estimulador é a interleucina 2 (produzida pelo LT-helper 1), que causa a expansão clonal de linfócitos T citotóxicos monoclonais na RIC (MOTTA JÚNIOR, 2004).

Já os linfócitos T supressores são células que têm a função de modular a resposta imune, inibindo a mesma, agindo através da inativação dos linfócitos T citotóxicos e linfócitos T helpers, limitando a ação destes no organismo em uma reação imune. O LT helper ativa o LT supressor, o qual irá controlar a atividade destes LT helpers, impedindo que os mesmos exerçam sua atividade demasiadamente. Os linfócitos T supressores também participam da tolerância imunológica, processo pelo qual o sistema imune impede que os leucócitos ataquem as próprias células do organismo. Assim, na ocorrência de uma deficiência na produção ou ativação dos linfócitos T supressores, poderá haver um ataque auto-imune ao organismo. Como observado nos linfócitos T citotóxicos, seus receptores de superfície são também o CD3 e o CD8.

De acordo com Rowbottom e Green (2000), os linfócitos T são amplamente responsáveis pela coordenação da resposta de muitos componentes mediadores da imunidade celular através de sua atividade e sua liberação de fatores solúveis como as citocinas.

Segundo Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 10), os linfócitos T, mediadores da resposta imune celular, são divididos em subpopulações funcionalmente distintas, as mais bem definidas das quais são as células T auxiliares e as células T citotóxicas ou citolíticas. Não produzem anticorpos e seus receptores de antígenos são moléculas de membrana distintas, porém estruturalmente relacionadas aos anticorpos. Os linfócitos T auxiliares e citotóxicos têm uma especificidade restrita para os antígenos, pois reconhecem somente os antígenos peptídicos ligados às proteínas do hospedeiro codificados por genes do MHC e que são expressos nas superfícies de outras células. Como resultado, essas células T reconhecem e respondem a antígenos associados à superfície celular e não a antígenos solúveis.

Conforme os autores, as células T auxiliares, em resposta à estimulação antigênica, secretam proteínas denominadas de citocinas, que têm a função de estimular a proliferação e a diferenciação das células T e de outras, incluindo células B, macrófagos e outros leucócitos. Os CTLs lisam as células que produzem antígenos estranhos, como células infectadas por vírus e outros micróbios intracelulares. Alguns linfócitos T, como os supressores, funcionam principalmente para inibição das respostas imunes.

De acordo com Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 19), a maioria das células T auxiliares expressa uma proteína de superfície denominada CD4 e a maioria das CTLs expressa uma proteína de superfície diferente chamada CD8. A nomenclatura aceita para os marcadores linfocitários usa a designação número do CD, o qual indica grupo de diferenciação e refere-se a uma molécula reconhecida por um grupo de anticorpos monoclonais que podem ser usados para identificar a linhagem ou estágio da diferenciação do linfócito, distinguindo dessa forma uma e outra classe de linfócitos.

1.1.2.1.2 Linfócitos B

Segundo Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 10), estas são as únicas células capazes de produzir anticorpos. Reconhecem não só antígenos extracelulares como os de superfície celular e se diferenciam em células secretoras de anticorpos, funcionando como mediadores da imunidade humoral.

São células assim designadas porque nas aves, amadurecem em um órgão denominado bolsa de Fabricius e os primeiros estágios de amadurecimento da célula B ocorrem na medula óssea. Assim, o “B” desses linfócitos refere-se ao fato de serem derivados da bolsa ou da medula óssea (em inglês bone marrow).

De acordo com Motta Júnior (2004), os linfócitos B representam cerca de 5 a 15% dos linfócitos circulantes, se originando na medula óssea e se desenvolvendo nos órgãos linfóides. São células de núcleo grande e de retículo endoplasmático rugoso e complexo de Golgi bem desenvolvidos em seu citoplasma, sendo especialistas na síntese de gamaglobulinas ou imunoglobulinas (anticorpos) quando ativadas. Entretanto, estas células não estão desenvolvidas em repouso e não possuem o corpúsculo de Gall que aparece nos linfócitos T. São células que têm como função própria a produção de anticorpos contra um determinado agressor. Anticorpos são proteínas que exercem muitas atividades de acordo com o seu isotipo. Realizam várias funções como opsoninas, ativadores de complemento, neutralizadores de substâncias tóxicas, aglutinação, neutralização de bactérias, entre outras.

Conforme o autor, os linfócitos B possuem a IgM monomérica como principal marcador de superfície, a qual participa do complexo receptor de antígenos, entrando em contato com o antígeno (análogo ao TCR dos LT) quando lhe é apresentado diretamente ou indiretamente pelos macrófagos. Ao se ligar ao epítipo, a IgM internaliza o complexo IgM-epítipo, o qual realiza diversas alterações na célula com a finalidade de induzi-la a produção de imunoglobulinas. Em repouso, os linfócitos B não produzem imunoglobulinas, porém quando estimulados por interleucinas, sofrem expansão clonal e se transformam em plasmócitos (células ativas), os quais possuem o retículo endoplasmático rugoso e o complexo de Golgi desenvolvidos e o núcleo com aspecto de roda de carroça, secretando ativamente anticorpos na resposta imune humoral. Os linfócitos B expressam o MHC classe II quando entram em contato com o antígeno, o qual é importante para a interação com os linfócitos T, pois o MHC-II reconhece o CD4 dos linfócitos T helpers. Os LTCD4 irão auxiliar na maior ativação do sistema imune, com a produção de muitas interleucinas indutoras.

Segundo Roitt (1999, p. 46), ambas populações de linfócitos (T e B), sob estimulação adequada pelo antígeno, proliferam e sofrem alterações morfológicas. Os linfócitos B se desenvolvem para formar a linhagem de células plasmáticas, as quais quando maduras, sintetizam e secretam ativamente os anticorpos, possuindo retículo endoplasmático rugoso bem desenvolvido. Já os linfócitos T se transformam em linfoblastos e mostram não ter virtualmente nenhum retículo endoplasmático rugoso, embora haja uma grande quantidade de ribossomas livres, sejam isolados ou como polissomas. Esse grande número de ribossomas

torna as células basofílicas, exibindo uma semelhança superficial com os plasmoblastos em microscopia óptica, contudo nenhum anticorpo aparece em seu citoplasma ou em suas secreções. Entretanto, elas formam uma série de fatores solúveis que atuam através do macrófago principalmente, no estabelecimento da imunidade celular, sendo a outra parte dessa resposta fornecida por uma subpopulação de linfócitos T ativados, os quais são citotóxicos para as células infectadas por vírus.

Quadro 2 - Características dos linfócitos virgens, efetores e de memória

	Células virgens	Linfócitos ativados ou efetores	Linfócitos de memória
Linfócitos T			
Padrão de migração	Preferencialmente para os linfonodos periféricos	Preferencialmente para os tecidos inflamados	Preferencialmente para os tecidos inflamados e os tecidos das mucosas
Frequência de células responsivas a um antígeno particular	Muito baixa	Alta	Baixa
Funções efectoras	Nenhuma	Secreção de citocinas atividade citolítica	Nenhuma
Ciclo celular	Não	Sim	+/-
Expressão de proteínas de superfície			
Receptor de IL-2 de alta afinidade	Baixa	Alta	Baixa
Receptor de alojamento nos linfonodos periféricos (selectina-L, CD62L)	Alta	Baixa	Baixa ou variável
Moléculas de adesão: integrinas, CD44	Baixa	Alta	Alta
Isoforma CD45 principal (somente humanas)	CD45RA	CD45RO	CD45RO; variável
Morfologia	Pequena; pouco citoplasma	Grande; mais citoplasma	Pequeno
Linfócitos B			
Isotipo de imunoglobulina (Ig) de membrana	IgM e IgD	Freqüentemente IgG, IgA, IgE	Freqüentemente IgG, IgA e IgE

continua

continuação

	Células virgens	Linfócitos ativados ou efetores	Linfócitos de memória
Linfócitos B			
Afinidade da Ig produzida	Relativamente baixa	Aumenta durante a resposta imune	Relativamente alta
Função efêtor	Nenhuma	Secreção de anticorpo	Nenhuma
Morfologia	Pequena; citoplasma escasso	Grande; mais citoplasma; plasmócitos	Pequena

Fonte: Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 21).

1.1.2.1.3 Linfócitos NK

De acordo com Rowbottom e Green (2000), as células NK são reconhecidas como uma primeira linha de defesa contra muitas células tumorais e infectadas por vírus, por terem habilidade para iniciar a morte citotóxica sem sensibilização prévia.

As células NK são uma subpopulação de linfócitos que matam (lisam) as células infectadas por vírus e secretam citocinas, principalmente IFN- γ . O principal papel fisiológico das células NK é de defesa contra infecção por vírus e por alguns outros microorganismos intracelulares. O termo “matadora natural” deriva do fato de que, se essas células forem isoladas do sangue ou do baço, podem matar muitas células-alvos, sem necessidade de ativação adicional (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2000, p. 283-284).

Conforme Motta Júnior (2004), os linfócitos NK constituem cerca de 10 a 15% dos linfócitos sanguíneos. Lisam células tumorais ou infectadas por vírus sem que estas expressem algum antígeno ativador da resposta imune específica. Sua resposta imune é inespecífica, pois não há reconhecimento de epítopos e nem formação de células monoclonais específicas ou qualquer memória imunológica.

Segundo Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 284 -285), as células NK derivam de precursores da medula óssea, como grandes linfócitos com muitos grânulos citoplasmáticos, sendo também chamados de grandes linfócitos granulocitos. Devido ao seu fenótipo de superfície e sua linhagem, não são linfócitos T nem B e não expressam receptores de antígenos distribuídos clonalmente. Constituem de 5 a 20% das células mononucleares no sangue e no baço e são raras em outros órgãos linfóides. São células ativadas pelo

reconhecimento de três tipos de alvos, as células revestidas de anticorpo, células infectadas por vírus ou por algumas bactérias intracelulares e células carecendo de moléculas do MHC de classe 1, representam uma adaptação que permite ao hospedeiro eliminar as células infectadas por vírus.

1.1.2.2 Desenvolvimento dos linfócitos

De acordo com Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 19-20), os linfócitos, como todas células sanguíneas, derivam de células primordiais na medula óssea, onde todos passam por complexos estágios de amadurecimento durante os quais expressam receptores de antígenos e adquirem as características funcionais e fenotípicas das células maduras. Os linfócitos T migram para o timo e ali amadurecem, já os linfócitos B atingem a maturidade completa na medula óssea. Depois do amadurecimento, essas células deixam a medula ou o timo indo para órgãos linfóides periféricos.

Nas respostas imunes adquiridas, os linfócitos virgens são ativados pelos antígenos e por outros estímulos para proliferarem e se diferenciarem em linfócitos efetores e de memória. A função dos linfócitos virgens é a de reconhecer os antígenos e iniciar as respostas imunes adquiridas. Os linfócitos virgens expressam marcadores de superfície, que são diferentes daqueles das células ativadas e de memória. Se os linfócitos virgens não encontrarem um antígeno poderão finalmente morrer por um processo de apoptose. Nos linfócitos virgens, o receptor de antígenos é aparentemente necessário não somente para o reconhecimento de antígenos estranhos que os induzam à diferenciação em células efetoras, como também para a sobrevivência de célula em um estado diferenciado (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2000, p. 20).

A população de linfócitos maduros é mantida constantemente através da produção de novas células pelos progenitores da medula óssea e também através da morte de células que não encontraram antígenos. Se os linfócitos virgens reconhecerem especificamente os antígenos e receberem segundos sinais dos órgãos linfóides periféricos, eles proliferam e se diferenciam em células efetoras, com a função de eliminar o antígeno. As células T auxiliares diferenciadas expressam proteínas de superfície, que interagem com os ligantes em outras células, e secretam citocinas que ativam outras células. As CTLs diferenciadas desenvolvem grânulos protéicos que destroem células infectadas por vírus e

células tumorais. Já os linfócitos B se diferenciam em células que sintetizam e secretam ativamente anticorpos, onde algumas são identificáveis como plasmócitos. A maioria dos linfócitos efetores diferenciados tem vida curta, não se auto-renovando.

Conforme Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 22), as células de memória medeiam rápidas e intensas respostas ante a segunda e subseqüentes exposições aos antígenos. São produzidas através de estimulação antigênica dos linfócitos virgens e podem sobreviver muitos anos após a eliminação do antígeno. Estas células apresentam proteínas de superfície que as distinguem de linfócitos virgens e linfócitos ativados recentemente. Os linfócitos B de memória expressam algumas classes de isotipos de Ig como IgG, IgE ou IgA como resultado da troca de isotipos, enquanto as células B virgens expressam apenas os isotipos IgM e IgD. Já os linfócitos T de memória, quando comparados com os linfócitos T virgens expressam mais moléculas de adesão como as integrinas e CD44, as quais têm a função de realizar a migração das células de memória para os locais de infecção em qualquer parte do corpo.

1.1.2.3 Células acessórias

Células acessórias são células que não expressam receptores clonalmente distribuídos para antígenos, porém participam na iniciação da resposta do linfócito aos antígenos. No sistema imune, as principais populações de células acessórias são os fagócitos mononucleares e as células dendríticas (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2000, p. 22).

Segundo os autores, o início e o desenvolvimento das respostas imunes adaptativas dependem de elementos não linfóides, as células acessórias, as quais não têm especificidade para os diversos antígenos, porém têm importante função na apresentação do antígeno ao linfócito específico para ativação deste. Após essa ativação pelo antígeno, números mecanismos atuam para eliminá-lo e essa eliminação necessita da participação das células efectoras. Os linfócitos T ativados, os fagócitos mononucleares e outros leucócitos funcionam como células efectoras em diferentes respostas imunes.

As células acessórias, juntamente com os linfócitos, estão localizadas em diferentes órgãos linfóides, interagindo para iniciarem a resposta imune. Os últimos também estão presentes no sangue, local de onde os linfócitos virgens podem recircular para os tecidos linfóides e as células efectoras podem migrar para o sítio periférico de exposição do antígeno e eliminá-lo.

1.1.2.3.1 Fagócitos mononucleares

De acordo com Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 22-23), estas são células de linhagem comum e que têm como principal função a fagocitose. Originam-se da medula óssea, circulam no sangue, amadurecendo-se e tornando-se ativas em vários tecidos. O primeiro tipo de célula que entra no sangue periférico depois de deixar a medula não é completamente diferenciado e é denominado monócito, o qual, depois de acomodado no tecido, amadurece e torna-se macrófago, que por sua vez pode assumir diferentes morfologias. Os macrófagos são encontrados em todos os órgãos e tecidos conjuntivos e têm nomes especiais devido às suas localizações específicas, tais como os macrófagos alveolares nos pulmões, as células de Kupffer no fígado, as células gliais no sistema nervoso central e os osteoclastos nos ossos.

Conforme os autores, os fagócitos mononucleares agem como células acessórias nas fases de reconhecimento e ativação das respostas imunes adquiridas, tendo como funções exibir os antígenos de forma que possam ser reconhecidos pelos linfócitos T e também produzir proteínas de membrana que sirvam como segundos sinais para ativação dos linfócitos T. Essas funções acessórias dos macrófagos são aceleradas pelo encontro com os micróbios e pelas citocinas produzidas durante as respostas imunes inatas aos micróbios.

Os fagócitos mononucleares são também importantes células efetoras, tanto na imunidade inata quanto na adquirida. Na imunidade inata, suas funções efetoras são as de fagocitar micróbios e de produzir citocinas que recrutem e ativem outras células inflamatórias. Nas fases efetoras das respostas imunes adquiridas, os macrófagos servem a numerosos papéis. Na imunidade celular, as células T estimuladas pelo antígeno ativam os macrófagos para destruírem os micróbios fagocitados. Na imunidade humoral, os macrófagos revestem ou opsonizam os micróbios e promovem a fagocitose dessas vias receptoras para anticorpos na superfície dos macrófagos (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2000, p. 24).

1.1.2.3.2 Células dendríticas

Segundo Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 24), estas são células derivadas de precursores da medula óssea e a maioria delas, as dendríticas mielóides, estão relacionadas

aos fagócitos mononucleares. São células muito importantes para a indução das respostas dos linfócitos T aos antígenos protéicos. As células dendríticas imaturas se localizam nos epitélios da pele e dos sistemas gastrointestinal e respiratório. Os protótipos destas células dendríticas imaturas são as células de Langerhans da epiderme, as quais são funcionalmente imaturas porque expressam baixos níveis de moléculas de histocompatibilidade principal e co-estimuladoras, as quais são necessárias para estimular os linfócitos T. Têm como função principal, a captura e o transporte dos antígenos protéicos para a drenagem nos linfonodos. Durante essa migração para os linfonodos, as células dendríticas amadurecem para se tornarem extremamente eficientes na apresentação do antígeno e na estimulação das células T virgens.

De acordo com os autores, a maturação ocorre em resposta aos produtos microbianos ou aos sinais expedidos pelas células T ativadas ou pelos macrófagos. As células maduras residem em regiões contendo células T dos linfonodos, sendo chamadas de células dendríticas interdigitantes, e nesses locais exibem os antígenos as células T.

1.1.2.3.3 Células dendríticas foliculares

Células dendríticas foliculares são aquelas providas de projeções membranosas, presentes nos centros germinativos dos folículos linfóides, no baço e nos tecidos linfóides associados às mucosas. A maioria das células dendríticas foliculares não é derivada de precursores da medula óssea e não é relacionada as células dendríticas linfóides, que apresentam antígenos aos linfócitos T. As células dendríticas foliculares captam antígenos que estão ligados a anticorpos ou a produtos do complemento e exibem esses antígenos nas suas superfícies para o reconhecimento pelos linfócitos B. Isso é importante para a seleção dos linfócitos B ativados cujos receptores de antígenos ligam-se com alta afinidade a antígenos não exibidos (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2000, p. 24).

1.1.3 Tecidos linfóides

Conforme Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 24-25), para melhor

reconhecimento e ativação das respostas imunes específicas, os linfócitos e as células acessórias estão localizados em tecidos e órgãos definidos anatomicamente, locais para onde os antígenos estranhos são transportados e concentrados. Esses sítios não são fixos, pois muitos linfócitos recirculam estabelecendo intercâmbio entre a circulação e os tecidos. Esses tecidos são classificados como órgãos geradores, também chamados de órgãos linfóides primários, onde os linfócitos expressam os receptores de antígenos e atingem a maturidade fenotípica e funcional, e os órgãos periféricos, também chamados de órgãos linfóides secundários, local onde as respostas dos linfócitos aos antígenos estranhos se iniciam e se desenvolvem.

1.1.3.1 Timo

Segundo Roitt (1999, p. 42), o timo se organiza em uma série de lóbulos constituídos de células epiteliais, onde se encontram agregados de linfócitos. A ocorrência de anomalias nesta glândula, freqüente em crianças com deficiência imunológica, sugere que o timo esteja relacionado ao desenvolvimento das respostas imunes, onde uma anomalia pode estar relacionada a uma diminuição dos linfócitos circulantes, a um comprometimento agudo da rejeição de enxertos, a uma redução da resposta humoral de anticorpos contra alguns antígenos e ao definhamento após três meses, devido à incapacidade de combater as infecções de forma eficaz.

O timo é o sítio de maturação das células T. O timo é um órgão bilobado, situado no mediastino anterior. Cada lobo é dividido em múltiplos lóbulos por septos fibrosos, e cada lóbulo consiste de um córtex externo e uma medula interna. O córtex encerra uma densa coleção de linfócitos T, e a medula, mais clara, é mais esparsamente povoada por linfócitos. Dispersas por todo o timo são encontradas células epiteliais não-linfóides, que possuem abundante citoplasma, e também macrófagos e células dendríticas derivadas da medula óssea. Algumas dessas células dendríticas tímicas são derivadas de precursores dos linfócitos T e, para distingui-las das células dendríticas mielóides descritas antes, são chamadas de células dendríticas linfóides. Na medula do timo estão os corpúsculos de Hassal, compostos de espirais densamente empacotadas de células epiteliais que podem ser remanescentes de células em degeneração. O timo dispõe de uma rica suplência vascular e vasos linfáticos eferentes que drenam nos linfonodos mediastínicos. O timo é derivado de

invaginações do ectoderma do pescoço e do tórax do embrião em desenvolvimento, formando estruturas chamadas fendas branquiais. A formação do timo não é dependente das células hematopoiéticas, as quais apenas povoam o timo em desenvolvimento pela migração da medula óssea (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2000, p. 26).

De acordo com os autores, os linfócitos do timo, também chamados de timócitos, são linfócitos T que estão em vários estágios de maturação. As células imaturas da linhagem T entram no córtex tímico via vasos sanguíneos. A maturação se inicia no córtex e a medida que os timócitos se tornam maduros, migram para a medula, a qual contém, em grande parte, apenas células T já amadurecidas. Apenas as células T maduras saem do timo em direção ao sangue e os tecidos linfóides periféricos.

1.1.3.2 Medula óssea

Conforme Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 25), em indivíduos adultos a medula é onde são geradas todas as células sanguíneas, sendo também o local de amadurecimento dos linfócitos B. Durante o desenvolvimento fetal, a hematopoiese, processo pelo qual são geradas todas as células do sangue, ocorre no saco vitelino e no mesênquima paraaórtico e mais tarde no fígado e no baço. A medula óssea assume gradualmente essa função e posteriormente a medula dos ossos chatos, de forma que, durante a puberdade, a hematopoiese ocorre em sua maior parte no esterno, nas vértebras, nas costelas e ossos íliacos. Em casos em que a medula óssea é lesada ou quando há uma maior necessidade de produção de novas células sanguíneas, o fígado e o baço podem também ser locais de hematopoiese extramedular. Todas as células sanguíneas originam-se de uma célula-tronco comum, a qual fica comprometida a se diferenciar ao longo de linhagens particulares, como por exemplo, células eritróides, monocíticas e linfocíticas.

Segundo os autores, a proliferação e a maturação das células precursoras na medula óssea são estimuladas por citocinas hematopoiéticas, as quais são produzidas pelas células estromais e pelos macrófagos na medula óssea, proporcionando um ambiente para a hematopoiese. São também produzidas pelos linfócitos T, estimulados por antígenos e pelos macrófagos ativados por citocinas ou micróbios, proporcionando um meio para reposição dos leucócitos que possam ser consumidos durante as reações imunes e inflamatórias. A medula óssea, além de auto-renovar os progenitores e sua progênie diferenciada, contém inúmeras

células plasmáticas secretoras de anticorpos que se desenvolvem em tecidos linfóides periféricos como consequência da estimulação pelos linfócitos B, e depois migram para a medula. Os linfócitos T amadurecem no timo e não na medula.

1.1.3.3 A bolsa de Fabrício

De acordo com Roitt (1999, p. 45), este é um órgão semelhante ao timo derivado embriologicamente do epitélio intestinal. Ao contrário do timo, que age como órgão linfóide central no controle da maturação de linfócitos relacionados principalmente com a imunidade celular, a bolsa de Fabrício é responsável pelo desenvolvimento da imunocompetência em células destinadas a produzir anticorpos humorais.

1.1.3.4 Linfonodos e sistema linfático

As complexas interações celulares que formam a base da resposta imunológica ocorrem no interior da estrutura organizada do tecido linfóide periférico ou secundário, que inclui os linfonodos, o baço e os tecidos não encapsulados que revestem os tratos respiratório, digestivo e geniturinário (ROITT, 1999, p. 66).

1.1.3.4.1 Linfonodos

Conforme Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 26), linfonodos são sítios onde se iniciam as respostas imunes adquiridas aos antígenos protéicos originários da linfa. São pequenos agregados nodulares de tecido rico em linfócitos, situados ao longo dos canais linfáticos por todo o corpo.

Segundo Roitt (1999, p. 66), o tecido encapsulado do linfonodo contém uma rede de células reticulares e suas fibras são organizadas em seios, os quais agem como um filtro para a linfa que drena os tecidos do organismo, apresentando antígenos estranhos, os

quais penetram nos seios subcapsulares pelos vasos aferentes e se difundem para os linfócitos do córtex para macrófagos dos seios medulares, deste local para os vasos linfáticos eferentes.

De acordo com Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 27-28), o sangue é liberado para o linfonodo via uma artéria que penetra através do hilo e se ramifica em capilares no córtex externo. Os linfócitos deixam a circulação e penetram no estroma nodal através das vênulas endoteliais altas, as quais são vasos especializados do paracórtex. O sangue deixa o nodo via uma veia única que sai através do hilo. As diferentes classes de linfócitos se localizam em áreas particulares do linfonodo. Locais ricos em células B são os folículos. Os linfócitos T se localizam principalmente abaixo e entre os folículos, no paracórtex.

O sistema linfático é responsável por coletar os antígenos desde sua porta de entrada e entregá-los aos linfonodos. A pele, os epitélios e os órgãos parenquimatosos encerram numerosos capilares linfáticos que absorvem e drenam líquido intersticial, o qual é constituído de filtrado de plasma, proveniente desses sítios. A linfa, que é o fluido absorvido, flui através dos capilares linfáticos e converge para vasos linfáticos maiores, culminando no ducto torácico, que é um volumoso vaso linfático. A linfa do ducto torácico é despejada na veia cava superior reconduzindo o fluido para a corrente sanguínea.

Conforme os autores, os linfonodos agem como filtros que testam a linfa em numerosos pontos antes que a mesma alcance o sangue. Os antígenos solúveis e os particulados da pele, das mucosas e outros tecidos, entram no sistema linfático e são transportados para os linfonodos. Grande parte dos antígenos pode ser captada por células dendríticas imaturas localizadas na porta de entrada dos epitélios, transportando-os para os linfáticos. Como os linfonodos estão conectados em uma série ao longo dos linfáticos, um linfático eferente saindo de um nodo pode servir como vaso aferente para outro. Quando a linfa entra em um linfonodo através de um vaso linfático aferente, é filtrada através do estroma nodal. As células dendríticas que trazem antígenos entram no paracórtex rico em células T, se acomodando nessa região. Os antígenos solúveis derivados da linfa podem ser extraídos do fluido pelas células dendríticas e os macrófagos, residentes no estroma dos linfonodos. Os macrófagos, aptos por fagocitose, extraem antígenos particulados e opsonizados. Os linfócitos B do linfonodo podem também reconhecer antígenos solúveis. As células dendríticas, os macrófagos e os linfócitos B que captaram antígenos protéicos processam e apresentam esses antígenos as células T.

Segundo Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 28), os principais vasos linfáticos e linfonodos são os nodos cervicais, tronco jugular, tronco da subclávia, tronco bronco mediastínico, nodos axilares, vasos do estômago, vasos do intestino grosso, vasos do intestino

delgado, nodos inguinais, vasos ilíacos internos e externos ligados ao tronco lombar esquerdo nodos paraaórticos, cisterna do quilo, vastos intercostais ligados ao ducto torácico e ducto torácico.

1.1.3.4.2 Baço

Conforme Roitt (1999, p. 68-70), o baço é um filtro sanguíneo muito eficaz, que remove glóbulos vermelhos e brancos desgastados e reage de forma ativa aos antígenos trazidos pelo sangue, principalmente se forem compostos por partículas. Como no linfonodo, as áreas de células T e B são separadas. É constituído de uma polpa branca formada por tecido linfóide e uma polpa vermelha ocupada por eritrócitos, consistindo em cordões esplênicos revestidos por macrófagos e sinusóides venosos. Os plasmoblastos e as células plasmáticas maduras encontram-se na zona marginal, a qual se estende até a polpa vermelha.

O baço é o principal local das respostas imunes aos antígenos transportados pelo sangue. O baço é um órgão que pesa cerca de 150g em adultos, localizado no quadrante superior esquerdo do abdome. É suprido somente pela artéria esplênica, a qual perfura a cápsula no hilo e se divide em ramos menores, que permanecem cercados por trabéculas fibrosas protetoras e de apoio (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2000, p. 29).

Os macrófagos da polpa vermelha do baço depuram micróbios e outras partículas sanguíneas, sendo este órgão o principal local para a fagocitose dos micróbios revestidos por anticorpos, ou seja, opsonizados.

1.1.3.4.3 Tratos respiratório, digestivo e geniturinário

De acordo com Roitt (1999, p. 70), os tratos respiratório, digestivo e geniturinário são defendidos imunologicamente por acumulações subepiteliais de tecido linfóide que não são envolvidas por cápsula tissular. Podem ocorrer como coleções difusas de linfócitos, plasmócitos e fagócitos ao longo da lâmina própria da parede intestinal, apenas com folículos isolados solitários ou como um tecido mais organizado, com folículos bem formados. No homem incluem-se os tonsilos linguais, palatinos e faríngeos, as pequenas

placas intestinais de Peyer e o apêndice. O tecido linfóide não encapsulado forma um sistema interligado separado, o tecido linfóide associado às mucosas, no interior do qual podem circular as células sintetizadoras de IgA ou IgE.

No intestino, as células deixam a placa de Peyer após a estimulação antigênica e são drenadas para o sangue através do ducto torácico, passando para a lâmina própria, se transformando em células formadoras de IgA, ocorrendo a maturação das células produtoras de anticorpos num sítio distante daquele em que ocorreu a estimulação pelo antígeno. Alguns dias após a resposta secundária, as células de memória ativadas migram para a medula onde amadurecem em células plasmáticas. A medula é um local muito rejeitado de síntese de anticorpo, sendo fonte principal de Ig sérica. O tecido linfóide periférico responde rapidamente ao antígeno, porém por curto tempo, ao contrário da medula, que começa lentamente uma produção de longo curso dos anticorpos para antígenos que repetidamente estimulam o hospedeiro.

Conforme Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 31), as superfícies mucosas dos trato gastrintestinal e respiratório, assim como a pele, são ocupadas por linfócitos e células acessórias que reagem contra os antígenos ingeridos ou inalados.

A IgA é a principal classe de anticorpo produzida no sistema imune da mucosa. As duas portas de entrada mais comuns para os micróbios são os trato gastrintestinal e respiratório. Os anticorpos são responsáveis pela defesa contra os micróbios que entram por essas vias, na sua maioria IgA, que é produzida nos tecidos linfóides das mucosas e secretada através do epitélio das mucosas para dentro do lúmen dos órgãos. A IgA nas secreções das mucosas liga-se aos micróbios e às toxinas no lúmen e neutraliza-as bloqueando sua entrada no hospedeiro. O principal mecanismo da imunidade protetora induzida pelas vacinas orais, como a da pólio, é a imunidade secretória (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2000, p. 332).

Esta imunoglobulina é produzida em maiores quantidades de que qualquer outro isotipo de anticorpo devido à extensão da superfície intestinal. São produzidas maiores quantidades de IgA no sistema imune das mucosas do que nos outros tecidos devido à troca de isotipos para a IgA, que ocorre de maneira mais eficiente no tecido linfóide da mucosa, e também porque as células T auxiliares produtoras de IL-5 são mais numerosas nas mucosas do que nos outros tecidos linfóides. Também, as células B produtoras de IgA podem ter uma maior propensão para residirem nos tecidos mucosos.

Segundo os autores, como a síntese da IgA ocorre principalmente no tecido linfóide das mucosas e o transporte para o lúmen da mucosa é muito eficiente, constitui menos de um quarto dos anticorpos presentes no plasma e é o menor componente do sistema

imune humoral quando comparado com a IgG e a IgM. As respostas de anticorpo aos antígenos encontrados por ingestão ou por inalação são tipicamente dominadas por ela, que quando secretada, é transportada pelo poli-Ig, um receptor IgA específico, através das células epiteliais para o lúmen intestinal. Este receptor também secreta IgA para a bile, o leite, o escarro e a saliva, sendo capaz também de transportar a IgM para as secreções intestinais.

1.1.3.5 Sistema imune cutâneo

A pele possui um sistema imune especializado, consistindo de linfócitos e células acessórias, que servem para otimizar a detecção dos antígenos ambientais. A pele é o maior órgão do corpo e é a principal barreira física entre o organismo e o ambiente externo. Além disso, é participante ativa da defesa do hospedeiro, com a capacidade de gerar e de manter a imunidade local e as reações inflamatórias. Muitos antígenos estranhos penetram no corpo através da pele, de modo que muitas respostas imunes são iniciadas nesse tecido (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2000, p. 29).

As principais populações celulares dentro da epiderme são os queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans epidérmicas e células T intra-epiteliais. Na pele, os epitélios mucosos são barreiras entre o ambiente interno e externo, formando assim, uma primeira linha de defesa contra infecções.

1.1.4 Citocinas

De acordo com Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 235), citocinas são proteínas secretadas pelas células da imunidade inata e da adquirida e que medeiam muitas funções dessas células. São produzidas em resposta aos micróbios e a outros antígenos, onde diferentes citocinas estimulam diversas respostas das células envolvidas na imunidade e na inflamação. Na ativação das respostas imunes, as citocinas estimulam o crescimento e a diferenciação dos linfócitos e na fase efetora da imunidade inata e na da adquirida, elas ativam diferentes células efetoras para eliminar micróbios e outros antígenos. Além disso, as citocinas são responsáveis por estimular o desenvolvimento de células hematopoiéticas.

As citocinas produzidas pelos fagócitos mononucleares são chamadas monocinas e as produzidas pelos linfócitos são as linfocinas. A mesma citocina pode ser sintetizada pelos linfócitos, pelos monócitos e por várias células teciduais, como endoteliais e epiteliais. Como muitas citocinas são formadas de leucócitos e atuam sobre outros leucócitos são também chamadas de interleucinas (IL).

Conforme os autores, a secreção das citocinas é curta e autolimitada, pois as mesmas não ficam estocadas como moléculas pré-formadas, sendo sua síntese iniciada por nova transcrição gênica como resultado da ativação celular. Após sua síntese, as citocinas são rapidamente secretadas. Suas ações são pleiotrópicas, ou seja, uma citocina age sobre diferentes tipos celulares e redundantes, pois muitas citocinas produzem os mesmos efeitos. Frequentemente as citocinas influenciam a síntese e ação de outras citocinas, como cascatas, com efeito aditivo, antagônico ou também sinergista. Suas ações podem ser locais e sistêmicas, atuando no mesmo local de produção (ação autócrina), em células próximas (ação parácrina), ou em locais distantes da produção (ação endócrina).

Para iniciarem suas ações, as citocinas ligam-se a receptores específicos de membrana nas células-alvo e sinais externos regulam a expressão dos receptores de citocina e sua responsividade e durante a resposta imune, os linfócitos antígeno-específicos são os respondentes preferenciais as citocinas secretadas, para que assim seja mantida a especificidade da resposta imune. As respostas celulares a maioria das citocinas consiste na mudança da expressão do gene nas células-alvo, resultando na proliferação de células-alvo e na expressão de novas funções.

Segundo Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 238), as citocinas mediadoras e reguladoras da imunidade inata são produzidas principalmente pelos fagócitos mononucleares em respostas a agentes infecciosos, estimulando o início das reações inflamatórias aos micróbios e controlando essas reações. Já as que regulam e medeiam as respostas imunes adquiridas são produzidas principalmente pelos linfócitos T em resposta ao conhecimento específico de antígenos estranhos. As citocinas estimuladoras da hematopoiese são produzidas pelas células estromais da medula óssea e por leucócitos. É importante salientar que as distinções feitas entre as citocinas não são absolutas, porque uma mesma citocina pode ser produzida durante reações da imunidade inata e da adquirida, podendo ter ações superpostas.

1.1.5 Imunidade inata

De acordo com Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 4), a imunidade inata é a ocorrente antes da infecção, ativando respostas rápidas aos micróbios. Seus principais componentes são as barreiras físicas e químicas como os epitélios e as substâncias antimicrobianas produzidas nas superfícies epiteliais, as células fagocíticas como neutrófilos e macrófagos, as células NK, proteínas do sangue, mediadores inflamatórios e as citocinas, que regulam e coordenam as atividades das células da imunidade inata.

Conforme os autores, as respostas imunes inatas, além do combate às infecções, estimulam a imunidade adquirida, emitindo sinais essenciais para o início das respostas dos linfócitos T e B antígeno-específicos. Como primeira linha de defesa, responde aos micróbios evitando a infecção do hospedeiro, podendo eliminar os micróbios até mesmo das respostas imunes adquiridas. Ao estimular as respostas imunes adquiridas, a imunidade inata pode torná-las mais eficazes contra diferentes tipos de micróbios. A resposta imune inata é dividida em fase de reconhecimento, de ativação e fase efetora.

Quadro 3 - Componentes da imunidade inata

Componentes	Funções principais
Barreiras	
Camadas epiteliais	Impedem a entrada microbiana
Defensiva	Morte microbiana
Linfócitos intra-epiteliais	Morte microbiana
Células efetoras circulantes	
Neutrófilos	Fagocitose inicial e morte dos micróbios
Macrófagos	Fagocitose eficiente e morte de micróbios; secreção de citocinas que estimulam a inflamação
Células NK	Lise das células infectadas, ativação de macrófagos
Proteínas efetoras circulantes	
Complemento	Morte de micróbios, opsonização de micróbios, ativação do complemento (via lectina)
Lectina ligadora de manose (colectina)	Opsonização de micróbios, ativação do complemento (via lectina)
Proteína C-reativa (pentaxina)	Opsonização de micróbios, ativação do complemento
Fatores da coagulação	Bloqueio dos tecidos inflamados
Citocina	
TNF, IL-1, quimiocinas	Inflamação
IFN- α , β	Resistência à infecção viral

continua

continuação

Componentes	Funções principais
Citocina	
IFN- γ	Ativação de macrófagos
IL-12	Produção de IFN- γ pelas células NK e pelas células T
IL-15	Proliferação de células NK
IL-10, TGF- β	Controle da inflamação

Fonte: Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 272).

Segundo Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 271-272), o sistema imune inato tem especificidade única para os produtos de micróbios, reconhecendo estruturas características dos patógenos microbianos e que não estão normalmente nas células dos mamíferos. É incapaz de reconhecer substâncias químicas não microbianas ou macromoléculas, enquanto que o sistema imune adquirido pode reconhecer antígenos estranhos produzidos por micróbios ou por outras fontes, até mesmo antígenos sintéticos. Os produtos microbianos reconhecidos pelo sistema imune inato são essenciais para a sobrevivência dos micróbios. Seus receptores são codificados na linhagem germinativa, o que não acontece na imunidade adquirida, onde os linfócitos T e B usam recombinações de genes somáticos para gerar seus receptores. Assim, o sistema inato dispõe de um repertório limitado de especificidades, pois menos receptores podem ser codificados na linhagem germinativa do que os gerados através de rearranjos de genes. Devido a isso, a imunidade inata distingue somente classes de micróbios, enquanto que a imunidade adquirida pode distinguir entre antígenos de diferentes micróbios da mesma classe e até de diferentes antígenos de um mesmo micróbio.

1.1.5.1 Citocinas da imunidade inata

As citocinas da imunidade inata recrutam e ativam os leucócitos e produzem alterações sistêmicas, inclusive aumento de síntese de células efectoras e de proteínas que potencializam as respostas antimicrobianas. As principais fontes de citocinas na imunidade inata são macrófagos, os neutrófilos e as células NK, porém as células endoteliais e algumas células epiteliais, tais como os queratinócitos, produzem muitas das mesmas proteínas. Tal como ocorre na imunidade adquirida, as citocinas servem para transmitir informações entre as

células inflamatórias e entre as células inflamatórias e as células teciduais responsivas, tais como as endoteliais vasculares (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2000, p. 287-288).

Quadro 4 - Citocinas da imunidade inata

Citocinas	Tamanho	Principais fontes celulares	Principais alvos celulares e efeitos biológicos
Fator de necrose tumoral (TNF)	17 kD; secretado como um homotrímero de 51 kD	Macrófagos, células T	Células endoteliais: ativação (inflamação, coagulação) Neutrófilos: ativação Hipotálamo: febre Fígado: síntese de proteínas de fase aguda. Músculo, gordura: catabolismo(caquexia). Muitos tipos de células: apoptose
Interleucina-1 (IL-1)	Forma madura 17 kD; Precusores 33 kD	Macrófagos, células endoteliais, algumas células epiteliais	Células endoteliais: ativação (inflamação, coagulação); Hipotálamo: febre Fígado: síntese de proteínas de fase aguda
Quimiocinas	8-12 kD	Macrófagos, células endoteliais, células T, fibroblastos, plaquetas	Leucócitos: quimiotaxia, ativação
Interleucina-12 (IL-12)	Heterodímero de 35 kD+ subunidades de 40 kD	Macrófagos, células dendríticas	Células NK e células T: síntese de IFN- γ , aumento da atividade citolítica. Células T: diferenciação em T _H 1
IFNs tipo I (IFN- α , IFN- β)	IFN- α : 15-21 kD IFN- β : 20-25 kD	IFN- α : macrófagos IFN- β : fibroblastos	Todas as células: estado antiviral, aumento de expressão do MHC de classe II
Interleucina-10 (IL-10)	Homodímero de 34-40 kD; subunidades de 18 kD	Macrófagos, células T (principalmente T _H 2)	Macrófagos: inibição da produção de IL-12, expressão de co-estimuladores e de moléculas do MHC de classe II. Células B: proliferação
Interleucina-6 (IL-6)	19-26 kD	Macrófagos, células endoteliais, células T	Fígado: síntese de proteínas de fase aguda. Células B: proliferação de células produtoras de anticorpos
Interleucina-15 (IL-15)	13 kD	Macrófagos, outros	Células NK: proliferação. Células T: proliferação
Interleucina-18 (IL-18)	17 kD	Macrófagos	Células NK e células T: síntese de IFN- γ

Fonte: Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 243).

Conforme Motta Júnior (2004), a Interleucina-1 (IL-1), citada no Quadro

acima, responde pela febre nas infecções e inflamações, pois ela vai ao hipotálamo e estimula a produção de prostaglandinas, as quais participam do mecanismo da dor e ativam o sistema de elevação da temperatura. Após a ativação, os vasos sanguíneos da pele se contraem para retenção de calor do corpo, que esquenta. O suor decorrente da febre significa melhora, pois os vasos da pele se dilatam e as glândulas sudoríparas liberam água, eliminando o calor.

1.1.5.2 Sistema complemento

O sistema complemento é um dos principais efetores da imunidade humoral e é também um importante mecanismo efetor da imunidade inata (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2000, p. 316).

De acordo com Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 287), este sistema é formado por várias proteínas plasmáticas que ligam o reconhecimento dos micróbios às funções efetoras e ao desenvolvimento da inflamação. O reconhecimento de micróbios pelo sistema complemento ocorre pela via clássica, que usa a proteína plasmática C1 para detectar anticorpos IgM, IgG1 ou IgG3 ligados à superfície de um micróbio ou de qualquer outra estrutura, e também pela via alternativa, que é desencadeada pelo reconhecimento direto de certas estruturas de superfície microbianas, sendo, portanto um componente da imunidade inata.

Este é um sistema altamente regulado, onde suas proteínas plasmáticas, que normalmente estão inativas, são ativadas somente em condições particulares para gerar produtos que medeiam as várias funções do complemento, tanto na imunidade inata quanto na imunidade humoral específica, as quais são promover a fagocitose dos micróbios nos quais o complemento está ativado, estimular a inflamação e induzir a lise desses micróbios, onde os produtos ativados servem de segundos sinais para a ativação dos linfócitos B e a produção de anticorpos. Tanto a fagocitose, como a inflamação e estimulação da imunidade humoral são mediadas pela ligação dos fragmentos proteolíticos das proteínas do complemento aos vários receptores de superfície celular, e a lise das células é mediada pelo MAC (complexo de ataque à membrana). As proteínas do sistema complemento, ao ligar-se aos complexos antígeno-anticorpo, os solubilizam e os eliminam através dos fagócitos.

1.1.6 Imunidade adquirida

Segundo Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 4-5), esta imunidade é caracterizada pela grande especificidade para as distintas macromoléculas e a capacidade de lembrar e responder de forma mais vigorosa às repetidas exposições ao mesmo micróbio. Ao contrário da imunidade inata, que é a defesa inicial contra as infecções, as respostas da imunidade adquirida se desenvolvem mais tarde, consistindo na ativação dos linfócitos como resposta à infecção e uma adaptação a ela. Seus componentes são os linfócitos e seus produtos e as substâncias estranhas que induzem suas respostas ou são alvos dessas respostas são os antígenos. Devido à sua capacidade de distinção entre diferentes micróbios e macromoléculas, a imunidade adquirida é designada também imunidade específica.

Tanto a imunidade inata quanto a adquirida formam um sistema integrado de defesa, onde suas células e moléculas cooperam entre si, pois a resposta inata aos micróbios estimula e influencia a natureza da resposta adquirida e esta, por sua vez, utiliza muitos mecanismos efetores da imunidade inata para eliminar os micróbios, facilitando as atividades antimicrobianas dos mecanismos de defesa da imunidade inata.

As respostas imunes são iniciadas pela interação dos antígenos estranhos com os linfócitos T e B maduros que expressam diversos receptores, distribuídos clonalmente, para os diferentes antígenos. As células T amadurecem no timo, onde expressam receptores de antígenos (mais comumente os receptores $\alpha\beta$ das células T) e são selecionados os co-receptores (CD4 ou CD8), para reconhecerem os peptídeos exibidos pelas moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) próprio, e alcançam a competência funcional. As células B amadurecem na medula óssea, onde expressam os receptores de antígenos (IgM e IgD) e tornam-se funcionalmente competentes (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2000, p. 335).

De acordo com os autores, as respostas imunes adquiridas se iniciam nos linfonodos, baço, e sistemas imunes, cutâneo e mucoso. Os linfócitos T e B virgens maduros saem do timo e da medula e circulam através dos tecidos linfóides periféricos e os antígenos estranhos são transportados para estes tecidos a aí se concentram. Coincidindo com o reconhecimento do antígeno pelos linfócitos T e B, o hospedeiro elabora uma resposta imune inata, a qual ativa as células apresentadoras de antígenos profissionais (APCs) para expressarem co-estimuladores e secretarem citocinas que vão estimular a proliferação e a diferenciação dos linfócitos T. Depois de ativados os linfócitos, são geradas células efetoras e

de memória, onde os linfócitos T efetores e os anticorpos produzidos pelos linfócitos B ligam-se ao antígeno para eliminá-lo e os linfócitos de memória, devido à sua longa vida, se juntam aos linfócitos circulantes e respondem rapidamente ao encontro subsequente como o antígeno.

O declínio da imunidade adquirida ocorre à medida que o antígeno vai sendo eliminado e a imunidade inata vai desaparecendo, eliminando os estímulos necessários para que os linfócitos sobrevivam. A razão desse declínio é a morte apoptótica dos linfócitos ativados e que ficam privados dos sinais para a sobrevivência. Esse processo mantém a homeostase do sistema imune, fazendo com que ele retorne ao seu estado de repouso basal.

Quadro 5 - Principais aspectos das respostas imunes adquiridas

Características	Significância funcional à imunidade a micróbios
Especificidade	Assegura que diferentes micróbios provoquem respostas específicas
Diversidade	Possibilita ao sistema imune responder a uma grande variedade de micróbios
Memória	Induz respostas aumentadas às repetidas exposições ao mesmo micróbio
Especialização	Gera respostas que são ótimas para a defesa contra diferentes tipos de micróbios
Autolimitação	Permite ao sistema imune responder a micróbios recém-encontrados
Não-reatividade ao próprio	Evita dano ao hospedeiro durante as respostas aos micróbios

Fonte: Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 8)

1.1.6.1 Citocinas da imunidade adquirida

Conforme Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 254), as citocinas medeiam a proliferação e a diferenciação dos linfócitos depois do reconhecimento do antígeno na fase de ativação das respostas imunes adquiridas e também são mediadoras da ativação das células efetoras especializadas na fase efetora da imunidade adquirida. Uma das principais respostas dos linfócitos T ao reconhecimento do antígeno é a produção de citocinas.

Quadro 6 - Citocinas da imunidade adquirida

Citocina	Tamanho	Principais fontes celulares	Principais alvos celulares e efeitos biológicos
Interleucina-2 (IL-2)	14-17 kD	Células T	Células T: proliferação, aumento da síntese de citocinas; facilita apoptose mediada pelo Fas. Células NK: proliferação, ativação. Células B: proliferação, síntese de anticorpos
Interleucina-4 (IL-4)	18 kD	Células T CD4 ⁺ (T _H 2) mastócito	Células B: troca de isotipos para IgE Células T: diferenciação em T _H 2, proliferação Mastócitos: proliferação
Interleucina-5 (IL-5)	45-50 kD; subunidades homodímeros de 20 kD	Células T CD4 ⁺ (T _H 2)	Eosinófilos: ativação, aumento da produção Célula B: proliferação, produção de IgA
Interferon- γ (IFN- γ)	50-kD (glicosilada); subunidades homodímeras de 21 a 24 kD	Células T (T _H 1, células T CD8 ⁺), células NK	Macrófagos: ativação (aumento das funções microbicidas). Células endoteliais: ativação. Várias células: aumento da expressão das moléculas da classe I e II do MHC; aumento do processamento de antígenos e de apresentação às células T
Fator- β de transformação do crescimento (TGF- β)	25 kD; subunidade homodímera de 12,5 kD	Células T, macrófagos, outros tipos celulares	Células T: inibição da proliferação e das funções efetoras. Células B: inibição da proliferação; produção de IgA. Macrófagos: inibição
Linfotoxina (LT)	21-24 kD; secretada como homotrímero ou associado com o LT β ₂ na membrana celular	Células T	Neutrófilos: recrutamento e ativação. Organogênese linfóide
Interleucina-13 (IL-13)	15 kD	Células T CD4 ⁺ (T _H 2)	Inibição da ativação dos macrófagos

Fonte: Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 255).

1.1.6.2 Tipos de respostas imunes adquiridas

Segundo Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 338), existem dois tipos de respostas imunes adquiridas. Uma é a imunidade mediada pela célula, mecanismo de defesa contra os microorganismos intracelulares que foram ingeridos e ainda sobrevivem nos macrófagos ou que infectam células não fagocíticas, mediada pelos linfócitos T. A outra é a imunidade humoral, mecanismo de defesa contra os micróbios extracelulares e suas toxinas, mediada por anticorpos produzidos pelos linfócitos B.

De acordo com Roitt (1999, p. 41), quando o antígeno penetra no organismo, dois tipos de reação imunológica adquirida podem ocorrer. A primeira é a síntese e liberação de anticorpos na circulação sanguínea e em outros fluidos corporais, chamada de imunidade humoral, onde esses anticorpos atuam recobrando as bactérias para favorecer a sua fagocitose, e combinando-se com as toxinas bacterianas para neutralizá-las. A segunda é a produção de linfócitos sensibilizados, chamada de imunidade mediada pela célula, onde esses linfócitos proporcionam proteção contra microorganismos e os vírus, caracterizados pela capacidade de se manterem vivos e de se replicarem dentro das células do hospedeiro.

As respostas imunes adquiridas podem ser divididas em três fases-o reconhecimento do antígeno, a ativação dos linfócitos e a fase efetora. Todas as respostas imunes são iniciadas pelo reconhecimento do antígeno específico. Isso induz a ativação do linfócito que reconheceu o antígeno e culmina na instalação de mecanismos efetores que medeiam a função fisiológica da resposta, ou seja, a eliminação do antígeno. Depois de eliminado o antígeno, a reação imune é atenuada e a homeostase é restaurada (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2000, p. 11).

1.1.6.2.1 Imunidade ativa e imunidade passiva

Conforme Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 5-6), é designada imunidade ativa aquela em que o próprio indivíduo imunizado produz uma resposta ativa ao antígeno após indução à exposição a um antígeno estranho. Já a imunidade passiva é aquela conferida a uma pessoa transferindo-lhe o soro ou os linfócitos de outra pessoa especificamente imunizada, processo conhecido como transferência adotiva em situações experimentais, onde

o receptor da transferência torna-se imune ao antígeno em particular sem nunca ter sido exposto ou ter respondido àquele antígeno. Esta imunidade é um método útil para conferir resistência sem a necessidade de esperar uma resposta ativa.

Quadro 7 - Aspectos da imunidade inata e da adquirida

	Inata	Adquirida
Características		
Especificidade	Para estruturas compartilhadas por grupos de micróbios relacionados	Para antígenos de micróbios e para antígenos não microbianos
Diversidade	Limitada	Muito grande
Memória	Nenhuma	Sim
Não reação ao próprio	Sim	Sim
Componentes		
Barreiras físicas e químicas	Pele, epitélio das mucosas; substâncias químicas antimicrobianas	Linfócitos nos epitélios; anticorpos secretados nas superfícies epiteliais
Proteínas sanguíneas	Complemento	Anticorpos
Células	Fagócitos (macrófagos, neutrófilos), células NK	Linfócitos

Fonte: Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 5).

1.1.7 Isotipos de moléculas de anticorpos

Segundo Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 49-52), as moléculas de anticorpos constituem os isotipos IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. No homem os isotipos IgA e IgG podem ser subdivididos em IgA1 e IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.

Quadro 8 - Funções efetoras dos isotipos de anticorpo

Isotipo de anticorpo	Funções efetoras isotipo-específicas
IgG	Opsonização de antígenos para fagocitose por macrófagos e neutrófilos; Ativação da via clássica do complemento; Citotoxicidade celular dependente de anticorpo mediada por células matadoras naturais e macrófagos; Imunidade neonatal: transferência de anticorpos maternos através da placenta e do intestino; Inibição da ativação das células B por feedback
IgM	Ativação da via clássica do complemento; Receptor de antígenos de linfócitos B virgens

continua

continuação

Isotipo de anticorpo	Funções efetoras isotipo-específicas
IgA	Imunidade mucosa: secreção de IgA para dentro do lúmen dos tratos gastrointestinal e respiratório; Imunidade neonatal: transferência de IgA materna pelo leite humano
IgE	Citotoxicidade celular dependente de anticorpo envolvendo eosinófilos; Degranulação de mastócitos (reações de hipersensibilidade imediata)
IgD	Receptor de antígenos dos linfócitos B virgens

Fonte: Abbas, Lichtman e Pober (2000, p. 310)

De acordo com os autores, os anticorpos sempre iniciam seus efeitos fisiológicos ligando-se aos antígenos tanto na fase de reconhecimento como na fase efetora da imunidade humoral. As moléculas do MHC, os receptores de antígenos das células T e os anticorpos são as moléculas usadas pela imunidade adquirida para reconhecer os antígenos, onde os anticorpos possuem a maior força e capacidade de distinção entre diferentes antígenos e para tal, apresenta características como especificidade, sendo extremamente específicos para determinados antígenos, podendo reconhecer pequenas diferenças na estrutura química de todas as classes de moléculas. A diversidade, constituída pela presença de um grande número de anticorpos que se ligam a diferentes antígenos e a afinidade e avidéz, onde os anticorpos se ligam fortemente aos antígenos para inativá-los e destruí-los com eficácia.

Segundo Gleeson e Pyne (2000), os anticorpos IgA desempenham o papel principal na efetiva imunidade específica. Já se conhece bem que indivíduos com deficiência de IgA tem maior incidência de infecções, especialmente ITRS. Os anticorpos IgM contribuem em uma menor extensão no adulto normal, mas tem função importante na defesa mucosa em neonatais e em estados de deficiência de IgA. Os anticorpos IgG estão em menor número, porém são importantes na proteção do trato respiratório e genitais femininas. Os anticorpos secretados desempenham um importante papel na defesa contra as doenças respiratórias através de exclusão imune em superfícies mucosas, naturalização viral intra-epitelial e eliminação imune através das superfícies mucosas.

Conforme Rowbottom e Green (2000), as imunoglobulinas não são sintetizadas somente por linfócitos B circulantes, mas também e muito importante, por células plasmáticas dentro do tecido linfóide mucoso. A secreção mucosa de IgA na saliva é considerada como uma primeira linha de defesa contra muitos patógenos.

1.1.8 Zinco e sistema imune

De acordo com Sena e Pedrosa (2005), o zinco apresenta funções catalíticas, estruturais e reguladoras, compondo várias enzimas, pois suas funções bioquímicas são refletidas na atividade de mais de 300 delas. Embora sejam encontradas baixas concentrações de zinco na maioria dos órgãos, as metaloenzimas dependentes deste mineral se distribuem em todos os tecidos, desempenhando funções fisiológicas importantes. Os sintomas de sua deficiência incluem lesões de pele, anorexia, retardo do crescimento, hipogonadismo e alteração na função imune.

No sistema imunológico o zinco desempenha papel fundamental, pelo fato de as células do sistema imune apresentarem altas taxas de proliferação, e este mineral estar envolvido na tradução, transporte e replicação do DNA. O zinco pode, ainda, afetar o processo de fagocitose dos macrófagos e neutrófilos, interferir na lise celular mediada por células natural killer e ação citolítica das células T. A influência direta do zinco no sistema imune acontece devido a este elemento estimular a atividade de enzimas envolvidas no processo de mitose, como a DNA e a RNA polimerase, timidina quinase, desoxiribonucleotídeo terminal transferase e ornitina descarboxilase. A deficiência de zinco está relacionada com a atrofia do timo, assim como de outros órgãos linfóides e a linfocitopenia em animais e humanos. Evidências experimentais demonstram diminuição na razão CD4:CD8, durante a deficiência de zinco, além da diminuição de precursores de linfócitos-T citotóxicos. A modificação nas proporções de linfócitos pode contribuir para o desequilíbrio do sistema imunológico, afetando sua resposta e sua regulação (SENA; PEDROSA, 2005).

1.2. SISTEMA IMUNE E EXERCÍCIO

1.2.1 Um breve histórico

Segundo Gleeson (2000), a imunologia do exercício é considerada uma área relativamente nova de pesquisa, apesar dos achados científicos começarem a ser publicados há cerca de um século com estudos investigando os efeitos do exercício sobre as infecções e

as mudanças nas células sanguíneas periféricas. A imunologia do exercício tem sido considerada recentemente com outras áreas como as ciências do esporte e a medicina esportiva. O interesse nos efeitos do exercício sobre o sistema imune levou a um rápido crescimento em artigos de pesquisa e na formação em 1993 da Sociedade Internacional da Imunologia do Exercício.

Conforme Costa Rosa e Vaisberg (2002), o primeiro artigo que relata as alterações provocadas nas células sanguíneas após a prática de exercício físico foi publicado em 1893. Até o início da década de 70, a produção científica nesta área foi pouco expressiva, ocorrendo aumento importante na metade da década, acompanhando o alto desenvolvimento tecnológico, permitindo melhor investigação do exercício em áreas fundamentais, como no estudo das causas de infecções de vias aéreas superiores de atletas submetidos a esforços extenuantes, no estudo do exercício como modelo de estresse e no estudo da influência do exercício crônico como resposta adaptativa frente a situações de estresse, assumindo este último grande importância no estudo da resposta imune de indivíduos que praticam esporte, mesmo não profissionalmente, com repercussões também em saúde pública.

De acordo com Del Giacco, Manconi e Del Giacco (2001), no começo do terceiro milênio, o exercício físico é frequentemente visto como um tipo de panacéia (uma palavra grega significando “uma cura para toda doença”), não há dúvida de que ele induz a um aumento na socialização de um indivíduo e na sua auto-estima, tendo também efeitos fisiológicos e psicológicos positivos, podendo aprimorar o funcionamento dos sistemas cardiovascular, respiratório e muscular e levando a modificações na dieta. As competições esportivas são uma importante parte da vida cultural, social e econômica, levando os atletas a representar um modelo a ser imitado pela maioria dos jovens e crianças. Dessa maneira, uma grande proporção da população jovem pratica exercício e esportes para atingir os melhores resultados de seus corpos.

1.2.2 Alterações provocadas pelo exercício sobre o sistema imune

Conforme Brugger (1998), o conhecimento sobre o impacto do esforço na imunidade pode contribuir com os profissionais da saúde envolvidos com a prescrição de exercício e também ajudar a elucidar os mecanismos da homeostase neuroimunoendócrina, através da utilização do exercício como modelo de estresse deste sistema.

Segundo Gleeson (2000), os efeitos do exercício sobre o sistema imune não

podem ser vistos isoladamente de outras influências biológicas e ambientais. Devem ser considerados as interações do sistema nervoso e sistema imune e o papel da nutrição na função imunológica.

A atividade física pode promover modificações na concentração, proporção e nas funções das células brancas do sangue, especialmente nos leucócitos polimorfonucleares (PMNs), nas células *natural killer* (NK), e nos linfócitos, assim como pode afetar as imunoglobulinas e outros fatores responsáveis pela imunidade (EICHNER, 1999).

De acordo com Rogatto e Luciano (2002), as alterações das sub-populações das células brancas do sangue indicam favorecimentos ou prejuízos em decorrência da ação do treinamento físico, através da observação de aumentos ou diminuições do número absoluto e/ou relativo de alguns tipos de leucócitos.

Segundo Malm et al. (2000), durante toda a evolução humana, nosso sistema imune se desenvolveu para proteger o corpo da infecção e outros prejuízos e adaptá-lo à novas demandas funcionais. Muitos estudos investigam o efeito do exercício nos leucócitos sanguíneos circulantes considerando o número absoluto, a porcentagem de distribuição e a função *in vitro*. Esses estudos são importantes para o entendimento da função sistêmica do sistema imune.

Conforme Del Giacco, Manconi e Del Giacco (2001), o exercício físico pode trazer muitas modificações em vários parâmetros imunológicos.

Segundo Eichner (1999), a atividade física pode modificar o nível, as proporções e as funções das células brancas do sangue, especialmente as células NK. Tais modificações geralmente são de pequena intensidade e efêmeras, porém têm muita importância clínica.

De acordo com Malm et al. (2000), é importante considerar o envolvimento de diferentes sistemas, o nervoso, neuroendócrino, vascular e imune.

Conforme Nemet et al. (2003), os efeitos do exercício no crescimento e desenvolvimento são mediados através de uma complexa interação entre os sistemas endócrino, imune e nervoso.

Segundo Fengpeng et al. (2003), o sistema imune não trabalha independentemente. É o resultado da interação entre os sistemas neuroendócrino e imune. Muitos fatores neuroendócrinos com capacidade imunomodulativa são liberados durante o treinamento com exercícios. O sistema neural, particularmente no eixo hipotalâmico-hipofisário, trabalhando através das glândulas endócrinas, libera um número de hormônios, neuropeptídeos e transmissores que modulam o sistema imune. Portanto, é provável que as

mudanças na imunidade durante o treinamento com exercícios são causadas por efeitos regulatórios cumulativos de hormônios e neuropeptídeos de estresse.

De acordo com Costa Rosa e Vaisberg (2002), ocorre interação entre as respostas dos sistemas neuroendócrino e imunológico, pois se sabe que o sistema imunológico produz hormônios, neuropeptídeos, neurotransmissores e receptores para esses fatores, assim como o sistema neuroendócrino produz citocinas e seus receptores, ocorrendo regulação intra e intersistemas por esses fatores solúveis. Os mecanismos que modulam a resposta imune ao exercício são divididos em hormonais, metabólicos e mecânicos. Entre os hormônios que durante o exercício atuam no sistema imune, os principais são as catecolaminas (epinefrina), o cortisol, o hormônio do crescimento e peptídeos opióides (endorfinas). Já entre os fatores metabólicos e mecânicos estão a glutamina, aminoácido fundamental no metabolismo de células musculares e de células do sistema imune, a hipóxia, a hipertermia e a lesão muscular gerando processo inflamatório localizado.

O exercício físico gera um desvio do estado de homeostase orgânica, levando à reorganização da resposta de diversos sistemas, inclusive do sistema imune, assim seus componentes sofrem modificações de acordo com o estímulo recebido e apesar do exercício ser genericamente classificado como estímulo estressante, é mais adequado dividir a resposta ao exercício em aguda e adaptação crônica, onde a resposta aguda é reação transitória a estresse, enquanto o estímulo crônico gera a resposta de adaptação crônica ao exercício, que torna o organismo capaz de tolerar mais adequadamente o estresse.

Conforme Mackinnon (2000a), entre atletas e outros indivíduos fisicamente ativos, há a percepção de que o exercício regular moderado aumenta, ao passo que o exercício intenso suprime a resistência às infecções, como a do trato respiratório superior. Essa percepção é apoiada por dados epidemiológicos em atletas de resistência e de dados limitados de estudos de intervenção utilizando o exercício moderado em indivíduos não treinados previamente. Apesar do número de células imunes estar geralmente normal durante o treinamento com exercício intenso, períodos prolongados de treinamento intenso podem levar a alterações prejudiciais nos parâmetros imunológicos, como na função dos neutrófilos, nas concentrações de imunoglobulinas séricas e das mucosas, na concentração de glutamina plasmática e na atividade citotóxica das células NK. Em contrapartida, o treinamento com exercício moderado tem ou não efeito, ou pode estimular estes parâmetros imunológicos.

Segundo Nieman (2000b), a maioria dos atletas não está imunocomprometida, porém isso pode ocorrer durante períodos onde o atleta excede os limites normais de treinamento e competição. Muitos estudos reportam que os sistemas imunes de atletas e não

atletas são mais semelhantes do que desiguais no estado de repouso, com exceção da atividade das células NK, a qual tende a estar elevada em atletas. O risco de infecção pode estar mais relacionado às mudanças agudas na imunidade que ocorrem após o exercício extenuante.

De acordo com Bassit et al. (2002), há uma longa história da notável associação entre atividade física e saúde em muitas culturas. Entre diferentes tipos de exercício, o intenso e de longa duração é associado à imunossupressão, a qual afeta as células NK, as células assassinas ativadas pelas linfocinas e os linfócitos. Uma vez que uma dose moderada do exercício de endurance tem efeitos benéficos sobre as respostas imunológicas, o exercício mais intenso e estressante mostra efeitos contrários.

Conforme Rincón et al. (2001), o exercício pode ser equiparado com saúde, e as pessoas que praticam algum tipo de exercício regularmente estão menos suscetíveis às infecções quando comparadas com pessoas sedentárias, especialmente se a atividade praticada é de baixa intensidade. Entretanto, isto pode não ser verdade para atletas competitivos, que em muitos casos estão mais suscetíveis às infecções que as pessoas sedentárias. Em relação ao efeito do exercício na função dos linfócitos, uma vez que o número destas células está aumentado no sangue, nota-se que sua função pode ser prejudicada depois do exercício agudo intenso, mas não depois do exercício moderado. Neste sentido, muitos estudos têm se focado nos efeitos do exercício nas células imunes.

Segundo Rogatto e Luciano (2002), o exercício físico é apontado 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/ou fatores geradores de comprometimentos orgânicos. Indivíduos que praticam atividade física regularmente, principalmente de caráter aeróbio de leve e moderada intensidade, têm menor suscetibilidade às infecções quando comparados com pessoas sedentárias. As respostas imunológicas a este tipo de estímulo podem refletir em alterações das sub-populações das células brancas do sangue, indicando favorecimento do sistema imune pela ação do treinamento e tais adaptações podem ser observadas pela detecção de um número maior de alguns leucócitos, como os linfócitos, por exemplo, sendo muito importantes para o organismo. Entretanto, quando o exercício é realizado de maneira inadequada, pode trazer comprometimentos à saúde, levando ao estado de overtraining e/ou estresse, o qual, entre outros sintomas, pode ser detectado pela redução do peso corporal e pela observação de mudanças no perfil imunológico, com declínio do número total e/ou alterações das sub-populações de leucócitos na corrente sanguínea.

Conforme Rowbottom e Green (2000), nas profissões da saúde, assim como na

comunidade em geral, há uma maior consciência dos benefícios da atividade física e do exercício para melhora e manutenção da saúde. Apesar das evidências epidemiológicas sugerirem que o exercício intenso, o treinamento e a competição podem aumentar a suscetibilidade às infecções nos atletas, isto pode não ocorrer com o exercício mais moderado.

De acordo com Bacurau (2000, p. 179), os exercícios de alta intensidade e longa duração reduzem a capacidade de lidar com agentes invasores, diminuindo a funcionalidade do sistema imunológico. Em diversos tipos de atletas, por exemplo, há um aumento das infecções oportunistas, como as Infecções do Trato Respiratório Superior (ITRS), em períodos de competição e/ou treinamento intenso.

Segundo Fengpeng et al. (2003), o treinamento físico provoca mudanças no sistema imune. As cargas de treinamento excessivo levam a um aumento da suscetibilidade às infecções, causando redução da imunidade, sendo parcialmente responsável pela síndrome do overtraining em atletas, enquanto o exercício moderado tende a melhorar a resposta imunológica e a estimular o sistema imune em humanos e animais. Dessa forma, o sistema imune deve ser considerado como um fator limitante no treinamento com exercícios em humanos.

Conforme Sugiura, Nishida e Mirbod (2002), o exercício de intensidade moderada melhora as funções imunológicas, ao contrário do exercício intenso, o qual deprime essas funções.

De acordo com Nieman (2000a), as mudanças no sistema imune após o esforço intenso se diferem profundamente daquelas que seguem o exercício moderado. Após uma caminhada vigorosa ou jogos, por exemplo, as concentrações de cortisol e citocinas no sangue permanecem próximas dos valores pré-exercício, a perturbação nas contagens de células imunes e funções é pequena e a vigilância imune total é melhorada.

Conforme McArdle, Katch e Katch (2003, p. 456), o exercício mais moderado aprimora a saúde e reduz a suscetibilidade às enfermidades infecciosas, como o resfriado. Os achados epidemiológicos e clínicos do campo da imunologia do exercício, o estudo das interações de fatores físicos, ambientais e psicológicos sobre a função imune, confirmam a suposição de que a atividade física de curta duração, porém extremamente extenuante afeta a função imune de forma a aumentar a suscetibilidade às enfermidades, especialmente as infecções do trato respiratório superior.

Segundo Malm et al. (2000), o exercício, especialmente extenuante e que inclui contrações musculares excêntricas, pode induzir a prejuízos musculares locais resultando na liberação de várias substâncias como as proteínas intracelulares, citocinas (que

podem ser mediadoras da resposta inflamatória no tecido muscular) e quimiocinas, e em último caso, resultando em uma resposta inflamatória. Essa inflamação local pode incluir ativação do complemento, regulação da expressão das moléculas de adesão nos leucócitos e endotélio com migração e infiltração subsequente de leucócitos sanguíneos selecionados positivamente para dentro do tecido afetado, como células NK e monócitos.

De acordo com Mortatti e Garcia Júnior (1998), o estresse induzido pelo exercício intenso e prolongado, treinamento e recuperação insuficiente parece ser o fator de desequilíbrio sistêmico entre produção, liberação, captação e utilização da glutamina, um importante substrato para o sistema imune. Em condições fisiológicas normais, a glutamina é produzida e liberada pelos músculos em quantidades excedentes àquelas utilizadas pelos linfócitos. Contudo, o treinamento pode levar a alterações no processo de síntese de glutamina nos músculos esqueléticos ao diminuir a atividade da enzima glutamina sintetase, no processo de liberação de glutamina pelos músculos e na captação e utilização desse aminoácido por outros órgãos.

Tais alterações após exercícios exaustivos diminuem a disponibilidade de glutamina para as células do sistema imune, podendo provocar imunossupressão, tornando os atletas mais susceptíveis às infecções. A diminuição da concentração de glutamina durante e após o exercício é tida como a causa metabólica da imunossupressão induzida pelo exercício, pois a taxa de proliferação aumentada de linfócitos tem relação com a concentração de glutamina.

Conforme Keast et al. (1994), os linfócitos dependem da utilização de glicose e glutamina para fornecer energia e precursores para a biossíntese de macromoléculas. A glutamina, acompanhado sua conversão para glutamato, sofre oxidação parcial para CO_2 através do processo denominado glutaminólise. A oxidação e utilização de glutamina são importantes para os linfócitos e outras células de rápida divisão. Os desafios mitogênicos e antigênicos estimulam os linfócitos e aumentam a utilização de glicose e glutamina. A glutaminólise é essencial para o funcionamento efetivo dos linfócitos e do sistema imune em geral e a provisão inadequada de glutamina associada com uma reduzida proliferação de linfócitos, respondem pela imunossupressão.

Segundo Brugger (1998), a glutamina é um importante substrato energético para as células do sistema imune e sua síntese pelo músculo pode não atender corretamente as demandas destas células durante ou após o exercício, isto devido à máxima atividade catalítica de enzimas do metabolismo da glutamina, medida em linfócitos e macrófagos, as altas taxas de utilização de glutamina por linfócitos e macrófagos incubados de 60 a 90

minutos e as altas taxas de utilização deste aminoácido por estas células quando em cultura. A glutamina é também importante na função dos neutrófilos.

De acordo com Gleeson e Bishop (2000), a glicose é também um importante combustível para as células do sistema imune, incluindo linfócitos, neutrófilos e macrófagos. Os fagócitos utilizam a glicose em quantidade superior do que utilizam glutamina quando estes dois substratos estão presentes em concentrações fisiológicas normais.

Conforme Mackinnon (2000b), apesar dos atletas de alta performance geralmente não serem clinicamente imuno deficientes, vários parâmetros imunológicos são suprimidos durante períodos prolongados de treinamento de exercícios intensos. Estes incluem uma diminuição na função dos neutrófilos, nas concentrações de imunoglobulinas salivares e séricas e no número de células assassinas naturais (NK) e possivelmente na atividade citotóxica no sangue periférico. Além disso, a incidência de sintomas de infecção do trato respiratório superior aumenta durante períodos de treinamento de resistência. Contudo, todas essas mudanças aparecem como resultado de períodos prolongados de treinamento intenso, mais do que os efeitos da síndrome de overtraining por si só.

Segundo Costa Rosa e Vaisberg (2002), o exercício de média intensidade se relaciona a uma redução da ocorrência de infecção, devido ao aprimoramento das funções de neutrófilos, macrófagos e células NK. Ao contrário, quando o exercício é praticado além de seu limite ideal, está relacionado a um aumento da incidência de doenças infecciosas, especialmente das vias aéreas superiores (IVAS). Para explicar tal fato, existem algumas hipóteses, como a teoria da “curva em J” de Nieman e Canarella, a teoria da “janela aberta” de Pedersen e Ullum e o “modelo neuroendócrino” de Smith e Wiedeman, as quais enfocam de maneiras distintas a existência de período de imunossupressão após exercícios de alta intensidade.

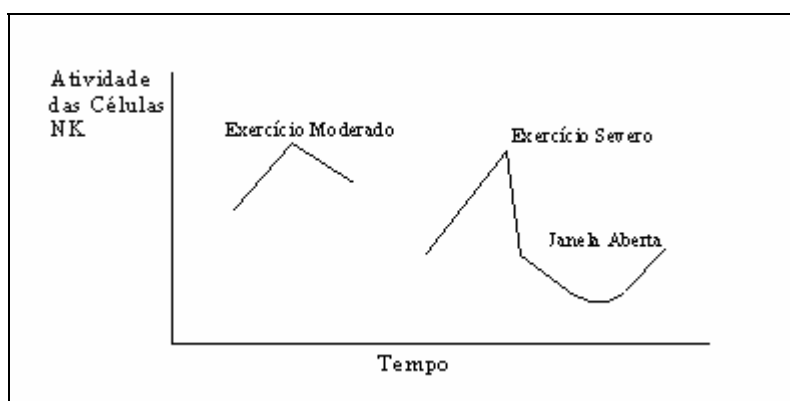


Figura 1 – Modelo de “Janela Aberta” à Infecção

Fonte: Adaptado de BRINES et al. (1996 apud BRUGGER, 1998).

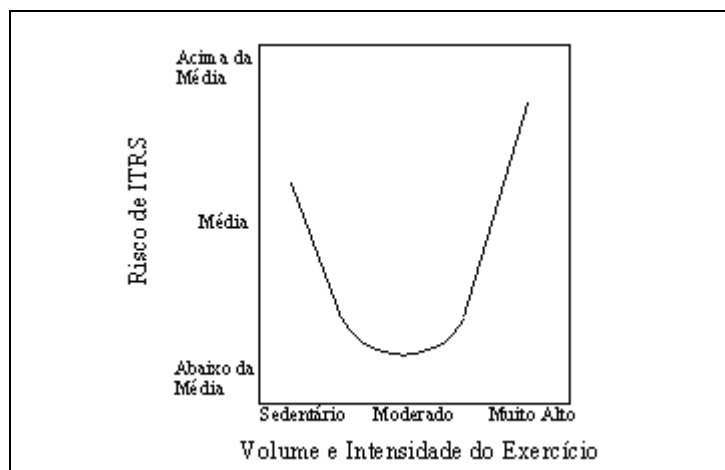


Figura 2 – Modelo geral para relação entre intensidade da atividade física e suscetibilidade à infecção do trato respiratório superior (ITRS).

Fonte: Nieman (1994 apud McARDLE, KATCH E KATCH, 2003, p. 457).

O exercício físico moderado reduz o risco de ITRS, enquanto a competição exaustiva ou o treinamento representa um maior risco para o participante.

1.2.2.1 Moduladores hormonais

1.2.2.1.1 Cortisol

Conforme Brugger (1998), o cortisol, juntamente com as catecolaminas, aparece como um dos mais importantes moduladores da imunidade, respondendo pela imunodepressão pós-esforço. Sua resposta ao exercício é dependente de vários fatores, como o ritmo circadiano, a glicemia, entre outros, e sua ação metabólica, teoricamente, seria mais pronunciada em função do prolongamento do exercício.

De acordo com o autor, no sistema imune ele pode responder parcialmente pela depressão deste em resposta ao exercício através da inibição da produção de interleucina 1 (IL-1) pelos monócitos, os quais desempenham a função de células apresentadoras de antígenos. Como consequência há uma redução da estimulação dos linfócitos T auxiliares (CD4), com a menor formação de IL-2, o que afetaria a proliferação dos linfócitos T, B e células NK, afetando também a produção de imunoglobulinas, de diversas interleucinas, de mediadores da inflamação e da citotoxicidade celular. Esses efeitos são observados dentro dos

limites de flutuação dos valores do cortisol induzidos pelo estresse e pela inflamação.

Segundo Rowbottom e Green (2000), as concentrações séricas de cortisol aumentam durante e depois do exercício agudo, especialmente depois do exercício de alta intensidade ($>70\%$ VO_{2max}). Embora acredita-se que o cortisol tenha função na redistribuição das células circulantes, ele é também considerado um potente modulador da função da célula imune.

1.2.2.1.2 Epinefrina e norepinefrina

Conforme Brugger (1998), a epinefrina e a norepinefrina são consideradas como marcadores da resposta imune ao exercício pela inervação de órgãos linfóides, como o timo, o baço, os linfonodos e a medula óssea, e pela presença de receptores adrenérgicos em linfócitos. São relatadas alterações das proporções das subpopulações de linfócitos relacionadas às diferentes expressões de receptores β -adrenérgicos. A epinefrina e a norepinefrina reduzem a adesão dos leucócitos ao endotélio da parede dos vasos, resultando na leucocitose esforço-induzida. Porém, a ativação simpática e a infusão de epinefrina também levam à linfopenia e a marginação linfocítica, podendo parcialmente explicar a imunossupressão pós-esforço, pela regulação negativa dos receptores.

A epinefrina e a norepinefrina apresentam aumento correlato ao lactato, em resposta à intensidade e um aumento gradual com o prolongamento do exercício, estando relacionado à depleção do glicogênio muscular e as necessidades termorregulatórias e são importantes moduladores da imunidade, respondendo pela leucocitose esforço-induzida.

1.2.2.1.3 β -Endorfina

De acordo com Brugger (1998), a β -endorfina tem função importante no aumento da citotoxicidade das células NK, em bases individuais, resultante do exercício, sendo a estimulação das células NK dependente da concentração e do tempo de exposição destas à β -endorfina, a qual apresenta uma resposta proporcional e não-linear à intensidade do exercício, que por sua vez, reflete um aumento das concentrações de lactato, o que pode

determinar a redução no pH, exercendo efeito na afinidade dos receptores, sendo a acidose láctica um estímulo para a resposta da β -endorfina ao exercício. Juntamente com a glutamina, pode responder alternativamente pelo impacto do exercício na imunidade.

1.2.2.2 Sistema imune e suas diferentes respostas ao exercício

Conforme Costa Rosa e Vaisberg (2002), as alterações temporárias da resposta imune, causadas por uma sessão de exercício, são denominadas como resposta aguda ao exercício, ao passo que as modificações provocadas no sistema imunológico devido à prática regular do exercício são conhecidas como adaptação crônica.

1.2.2.2.1 Efeito do exercício agudo sobre os linfócitos, neutrófilos, células NK, eosinófilos, monócitos e macrófagos

Segundo Rowbottom e Green (2000), em geral, durante e imediatamente após o exercício o número total de células brancas (leucócitos) na circulação aumenta. Essa leucocitose ocorre aproximadamente em proporção à intensidade e duração do exercício realizado e pode ser maior em ambientes de temperaturas mais elevadas. Durante o período pós-exercício há um declínio característico no número dos linfócitos e monócitos circulantes abaixo às concentrações de repouso, ao passo que o número de neutrófilos circulantes continua a aumentar durante muitas horas após o exercício. Esse fenômeno se tornou conhecido como resposta bifásica e algumas observações sugerem que a linfocitopenia característica do período pós-exercício pode começar a se tornar evidente mesmo antes de ser completada uma sessão prolongada de exercício extenuante.

Embora um exercício de curta duração ou intensidade moderada possa apenas causar perturbações no número de células circulantes durante cerca de 60 minutos depois do exercício, a homeostase pode não ser restabelecida durante várias horas após um exercício de longa duração ou de alta intensidade. Em adição aos muitos estudos de exercícios de endurance, o treinamento de resistência é reportado como provocador de mudanças de natureza e magnitude similares durante e após o exercício. Evidências implicam tanto as catecolaminas como o cortisol como mediadores deste processo. Em alguns estudos se

observou uma correlação entre as concentrações elevadas de cortisol durante o exercício e uma elevação paralela no número de leucócitos. O cortisol pode também exercer um efeito retardatário durante o período de recuperação após o exercício.

De acordo com os autores, o aumento no número de componentes circulantes do sistema imune não são todas da mesma magnitude durante e imediatamente após o exercício. É sugerido que alguns tipos de células são mais susceptíveis às influências hormonais do que outras. O número de células NK se eleva mais do que os linfócitos T e B, apesar do número de células T-supressoras aumentar mais do que as células T-helper. Como resultado destas respostas diferenciadas, as proporções relativas de tipos celulares dentro da concentração de linfócitos são alteradas. Uma típica maneira de redistribuição celular dentro da concentração de linfócitos durante e imediatamente após o exercício, é uma diminuição na proporção de células T-helper, com um aumento correspondente na proporção de células NK. As proporções de linfócitos B e células T supressoras podem ser menos afetadas. Notavelmente, a proporção de T-helpers, células T-supressoras, as quais se acredita ter importância clínica, é reduzida em cerca de 50%.

Não está claro, no entanto, se um aumento no número de células circulantes é uma resposta positiva em termos de uma maior disponibilidade de células a serem envolvidas em reações imunes, ou uma resposta negativa se estas células tiverem se deslocado de sítios onde elas já estavam envolvidas em reações imunes. A maior parte das reações imunes ocorre em sítios de inflamação ou infecção, portanto, as mudanças no número de células imunes circulantes podem não ser um real reflexo de mudanças em outros tecidos imunes.

Conforme Eichner (1999), os exercícios exaustivos praticados durante alguns minutos ou horas promovem uma leucocitose, especialmente nos leucócitos polimorfonucleares (PMNs) e nos linfócitos e quanto menor for o preparo físico do indivíduo e maior a intensidade do exercício, maior será a leucocitose. A leucocitose inicial em função do exercício resulta da ação mecânica, devido ao aumento no débito cardíaco e o efeito da adrenalina, que movimentam os PMNs ao longo dos vasos sanguíneos e os libera nos pulmões, baço e fígado. Eles promovem também a linfocitose durante o exercício e a liberação de adrenalina causa uma granulocitose e linfocitose e a atividade física aguda também promove uma leucocitose. Se o exercício for cansativo e excêntrico, pode ocorrer uma segunda elevação nos PMNs nas próximas duas a quatro horas e essa leucocitose retardada se deve principalmente ao cortisol, o qual estimula a liberação dos PMNs da medula e retarda sua entrada nos tecidos. A fase de resposta aguda se refere também aos monócitos, se infiltrando no músculo danificado e liberando a interleucina.

Segundo o autor, após um exercício de baixa intensidade e curta duração, a contagem dos PMNs retorna rapidamente aos níveis normais. Entretanto, isso não ocorre após um exercício intenso e de longa duração, onde seu retorno à linha de base leva cerca de 24 horas. A linfocitose, porém, volta rapidamente aos níveis normais quando o exercício é interrompido. Somente após cinco minutos de recuperação, a contagem de linfócitos diminui e nas próximas duas horas fica abaixo da linha de base em repouso e a recuperação ocorre cerca de seis a 24 horas após o término da atividade física. No início do processo de recuperação a contagem de linfócitos fica reduzida, e por ação oposta do cortisol a contagem de PMN se eleva. A ação da adrenalina, a qual eleva as concentrações de linfócitos no sangue, termina com o fim do exercício, permitindo uma longa e última ação do cortisol, retornando os linfócitos sanguíneos para os órgãos linfáticos. A linfocitose decorrente do exercício é ocasionada especialmente pelas células NK (supressora de linfócitos T), que formam a primeira linha de defesa contra as viroses e o exercício também pode ativá-las de uma maneira aguda, possivelmente em decorrência da ação parcial da adrenalina e o grau de modificação varia de acordo com a intensidade do exercício.

De acordo com Brugger (1998), a leucocitose durante o exercício altera a composição percentual da concentração sanguínea das subpopulações celulares, sendo dependente da intensidade do esforço e mediada pela expressão diferenciada de receptores adrenérgicos nas células imunes. Durante o exercício a magnitude da leucocitose esforço-induzida é conseqüente do aumento do número de neutrófilos, monócitos e linfócitos respectivamente. De forma geral, durante a recuperação há uma diminuição na contagem sanguínea dos principais parâmetros imunes abaixo dos valores pré-exercício.

Conforme McArdle, Katch e Katch (2003, p. 457-458), com relação aos efeitos agudos do exercício, uma sessão moderada deste reforça as funções imunes naturais e as defesas do hospedeiro por até várias horas e os efeitos mais importantes são o aumento na atividade das células NK, as quais aprimoram a capacidade citotóxica do sangue e proporcionam a primeira linha de defesa do organismo contra diversos patógenos. As células assassinas naturais não necessitam de sensibilização prévia ou específica para os corpos estranhos ou as células neoplásicas, pois apresentam uma atividade citolítica espontânea que rompe e/ou inativa os vírus assim como o potencial metastático das células tumorais. Ao contrário, o exercício exaustivo ou outras formas de estresse extremo ou de treinamento mais intenso, enfraquecem profundamente a primeira linha de defesa do organismo contra a infecção. Fatores como temperatura elevada, citocinas e vários hormônios relacionados ao estresse como adrenalina, o hormônio de crescimento, o cortisol e β -endorfinas, no exercício

exaustivo podem mediar a depressão transitória das defesas imunes inatas, células NK e atividade dos neutrófilos, e imunes adaptativas, ou seja, linfócitos T e B, se refletindo principalmente no sistema imune mucoso no trato respiratório superior.

Segundo Del Giacco, Manconi e Del Giacco (2001), muitos estudos revelam modificações nas células sanguíneas mononucleadas. Em geral, concentrações elevadas de todas as subclasses de linfócitos são encontradas durante o exercício agudo. Ao final do exercício, os valores diminuem abaixo das concentrações normais. Ambas duração e supressão dos valores dependem da intensidade e da duração do exercício.

De acordo com Costa Rosa e Vaisberg (2002), o exercício de alta intensidade se associa a uma alteração bifásica dos leucócitos circulantes. No pós-exercício imediato é visto um incremento de 50 a 100% do número total de leucócitos, aumento que se dá principalmente à custa de linfócitos, neutrófilos e em menor proporção de monócitos. Após um período de recuperação, de cerca de 30 minutos, é detectada queda acentuada do número de linfócitos, que pode ser de 30 a 50% do nível pré-exercício, que perdura por três a seis horas, queda do número de eosinófilos e persistência da neutrofilia. Essas alterações decorrem da secreção de epinefrina e cortisol. Atividades com intensidade acima de 60% do VO_{2max} provocam aumento agudo de secreção desses hormônios e aumento da densidade dos receptores β_2 –adrenérgicos. As concentrações de epinefrina caem rapidamente após o exercício, em contraste com o cortisol, cuja secreção tem início mais lento, porém permanece elevado na circulação por mais de duras horas após o exercício.

Conforme Nieman (2000a), muitos componentes do sistema imune exibem mudanças após esforço intenso prolongado. Contagens altas de neutrófilos e baixa de linfócitos sanguíneos induzidas pelo elevado cortisol plasmático, pois o exercício está associado com uma extensiva perturbação das células brancas sanguíneas, com o exercício de resistência prolongado de alta intensidade levando a um grande trânsito celular (um aumento nas contagens de granulócitos e monócitos, uma redução nos linfócitos e um aumento na proporção neutrófilo/linfócito). Muitos mecanismos estão envolvidos, incluindo mudanças induzidas pelo exercício nos hormônios de estresse e concentrações de citocinas, mudanças na temperatura corporal, aumento no fluxo sanguíneo, apoptose de linfócitos e a desidratação. Após uma corrida prolongada de alta intensidade, a concentração de cortisol está elevada significativamente acima do controle durante muitas horas e isto se relaciona a muitas mudanças celulares experimentadas durante a recuperação.

Após uma corrida prolongada de alta intensidade, substâncias liberadas de células musculares danificadas iniciam uma resposta inflamatória, onde os monócitos e

neutrófilos invadem a área inflamada. O aumento na fagocitose de monócitos e granulócitos sanguíneos pode representar uma parte da resposta inflamatória de efeito agudo pelo músculo danificado. Com a continuação do esforço intenso, os granulócitos têm uma redução em sua capacidade oxidativa e esta diminuição pode representar uma capacidade assassina reduzida pelos neutrófilos sanguíneos devido ao estresse e sobrecarga.

Segundo Costa Rosa e Vaisberg (2002), o estresse do exercício pode ter efeito estimulante em muitas das funções celulares da série monócito/macrófago. Ocorre monocitose transitória no exercício agudo, devido à ação das catecolaminas. O exercício exaustivo durante a inflamação reduz a quantidade de macrófagos para o local inflamado. Com relação à função, ocorrem aumentos de funções como quimiotaxia, fagocitose e atividade citotóxica, provavelmente em decorrência da secreção aumentada de cortisol, prolactina e tiroxina. É demonstrado também elevação da capacidade tumoricida dos macrófagos peritoneais, devido à maior produção de $TNF\alpha$ e de óxido nítrico. O exercício exaustivo se associa a uma redução da expressão de MHC de classe II, o qual tem função fundamental na apresentação do antígeno e também a uma queda na função antiviral de macrófagos alveolares, estando essas alterações associadas ao aumento das concentrações de cortisol plasmático.

De acordo com Del Giacco, Manconi e Del Giacco (2001), a concentração de neutrófilos aumenta durante o exercício e continua a aumentar quando o exercício termina e sua atividade oxidativa é reduzida, sendo dependente da intensidade e duração do exercício.

Conforme Costa Rosa e Vaisberg (2002), a resposta dos neutrófilos polimorfonucleares a uma única sessão de exercício depende da intensidade deste. A neutrofilia observada logo após o exercício se deve à demarginação provocada por alterações hemodinâmicas, associada à ação das catecolaminas. Várias horas após o exercício ocorre um segundo pico de neutrofilia, sendo resultado da mobilização de células da medula óssea em resposta à elevação das concentrações plasmáticas de cortisol. Com referência a sua resposta funcional ao exercício, quando moderado está associado a aumento de função do neutrófilo, tanto quimiotática quanto fagocítica, assim como da capacidade microbicida, embora se encontrem relatos contraditórios na literatura. O exercício de máxima intensidade se associa à redução funcional da maioria das atividades de neutrófilos. Porém, o fato de que o exercício progressivo até a exaustão aumenta a capacidade fagocítica, associado ao achado de aumento de atividade de elastase no plasma, indicando degranulação, sugere que a supressão relatada de funções neutrofilicas pode se relacionar a um período refratário pós-exercício.

Segundo Rowbottom e Green (2000), imediatamente após ambos exercício de intensidade moderada (50-70% VO_{2max}) e exercício máximo, a atividade fagocítica dos

neutrófilos é reportada como elevada e pode se manter elevada por mais de 24 horas. Uma vez ingeridos, os neutrófilos podem matar os patógenos através da liberação de grânulos intracelulares contendo enzimas proteolíticas (ex. elastase - degranulação) ou através de queima respiratória de espécies de oxigênio reativo.

De acordo com Pryatkin et al. (2003), o efeito do exercício na fagocitose depende do estágio do processo fagocítico, mas diferentes respostas são observadas nas capacidades quimiotáticas e de aderência, dependendo da intensidade do exercício e do tipo de fagócito analisado (neutrófilo ou monócito-macrófago). Pouco se conhece sobre os efeitos da atividade física na função secretória e na atividade oxidativa dos neutrófilos. Entretanto, estas funções são importantes para elucidar a capacidade antimicrobiana destas células. Dados obtidos, não publicados, em observações em humanos indicam que mesmo o exercício de moderada intensidade estimula a degranulação de neutrófilos sanguíneos, embora em menor grau, o que sugere uma associação entre a intensidade do exercício e o nível da reação de degranulação neutrófila.

A reação de degranulação se desenvolve rapidamente e o estímulo pode estar relacionado com a ação de hormônios como as catecolaminas ou glicocorticóides, onde uma concentração elevada de glicocorticóides pode estimular a reação de degranulação dos neutrófilos sanguíneos. Assim, a degranulação neutrófila reduz a capacidade dos neutrófilos necessária para a normal fagocitose por estas células.

Conforme Rincón et al. (2001), em geral, a fagocitose está elevada após ambos exercício moderado e intenso, com ou sem treinamento, e em ambos monócitos-macrófagos e neutrófilos. A influência do exercício sobre o sistema imune não se deve ao exercício por si só, mas ao estresse induzido pelo exercício, influência que também depende do grau de estresse experimentado, devendo-se considerar a ação dos glicocorticóides e das catecolaminas, principais mediadores no estresse, ambos liberados durante o exercício. Uma das causas da elevada incidência de infecção em atletas pode estar relacionada a uma supressão temporária da função imune após o exercício intenso, efeito que pode ser mediado pelos hormônios de estresse. Acredita-se que a fagocitose desempenha um importante papel na prevenção da entrada e manutenção do antígeno em situações onde a resposta imune específica está deprimida.

As células *natural killer* (NK), população de origem linfóide, são aquelas que demonstram maiores alterações frente ao exercício. No período imediato pós-esforço essas células apresentam aumento de 150 a 300% em número no sangue periférico, sendo provável que esta resposta se deva à maior densidade de receptores β -adrenérgicos em sua superfície

celular. Esse aumento é transitório e após 30 minutos há retorno aos níveis pré-exercício, provavelmente por ação do cortisol. A atividade física de longa duração (acima de 90 minutos) associa-se a menor aumento do número de células NK, talvez por já ocorrer influência do cortisol (COSTA ROSA; VAISBERG, 2002).

Segundo Del Giacco, Manconi e Del Giacco (2001), a atividade das células NK aumenta durante o exercício, diminuindo subsequente ao final do esforço, talvez por ação das prostaglandinas produzidas pelos monócitos ativados. Em análise de 94 estudos analisando a contagem de células NK, mostrou que há um acentuado aumento ao final do exercício, talvez por ação das catecolaminas mediando a demarginação das células, ao passo que a contagem de células diminuiu para menos da metade dos níveis normais depois do exercício.

De acordo com Rowbottom e Green (2000), durante ou imediatamente após o exercício, um aumento dependente da intensidade na função das células NK é reportado. Uma corrida de intensidade moderada (50% VO_{2max}) durante 45 minutos mostra um aumento na atividade citotóxica das células NK em 50%, ao passo que corrida e ciclismo em intensidades mais altas (70-80% VO_{2max}) pode resultar em um aumento de 100% na função das células NK. Durante o período de recuperação após o exercício, uma supressão de 10 a 60% na função destas células é observada e pode durar algumas horas. Em geral, essa supressão na função por um período de tempo após o exercício agudo é reportada somente depois do exercício de longa duração (60-180 min.).

Conforme os autores, os dados disponíveis sugerem que as mudanças observadas na função das células NK mesmo após o exercício intenso e prolongado são mais uma reflexão de mudanças no número de células na circulação do que qualquer mudança dramática na função citotóxica da célula individual.

Segundo Nieman (2000a), após um exercício de resistência intenso e prolongado, a atividade citotóxica das células NK está reduzida em 40-60% por no mínimo 6 horas. Esta redução é maior e mais duradoura do que a que segue um exercício de menos de uma hora de duração e está relacionada à redistribuição induzida pelo cortisol nos linfócitos NK do sangue de compartimentos sanguíneos de outros tecidos. A redução na atividade citotóxica das células NK é correspondente à diminuição na concentração de células NK no sangue, significando que cada célula NK conserva função normal.

Com relação à atividade funcional, após exercício de alta intensidade ocorre aumento de 40 a 100% da atividade citotóxica de célula NK (NKCA). Epinefrina e cortisol têm influência apenas na redistribuição da célula. Quanto à alteração funcional, é provável

que esta resposta ocorra por ação de endorfinas. Com a interrupção do esforço, após um período de uma a duas horas, há queda para valores de 25 a 40% do inicial da atividade citotóxica total do compartimento sanguíneo. Tal achado é motivo de controvérsia. Uma explicação possível seria a queda no número de células. Outras possibilidades seriam a secreção de prostaglandinas por neutrófilos e macrófagos ou influência hormonal. Estudos recentes sugerem que, embora ocorra queda da atividade citotóxica total, na verdade é mantido aumento da atividade citotóxica por célula (COSTA ROSA; VAISBERG, 2002).

De acordo com Rowbottom e Green (2000), há um consenso de que as respostas proliferativas dos linfócitos T são reduzidas durante e após o exercício. Embora a magnitude e duração do efeito possam diferir, esta observação é consistentemente reportada durante e após o exercício de ambas intensidades moderada e alta assim como o de curta e longa duração. Em resumo, o exercício de intensidade (50-85% do VO_{2max}) recomendado pelo Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM – American College of Sports Medicine), provoca reduções temporárias na função dos linfócitos T. Há uma interdependência parcial da função dos linfócitos T e B, com os últimos sendo parcialmente coordenados através de uma interação com as células T-helpers.

O linfócito T supressor/citotóxico (CD8) apresenta aumento de 50 a 100% após o exercício agudo. Linfócitos T auxiliador/indutor (CD4) e linfócito B mostram poucas alterações com o exercício. Com relação à capacidade funcional, é relatada diminuição da proliferação linfocitária após exercícios de alta intensidade, persistindo esta resposta por várias horas após uma maratona. A inibição da proliferação linfocitária é decorrente, principalmente, da ação da epinefrina e do cortisol. A administração de epinefrina in vivo está associada à redução de responsividade de linfócitos a mitógenos. In vitro, a estimulação de receptores β_2 -adrenérgicos por epinefrina pode inibir a proliferação linfocitária, a secreção de IL-2 e a expressão de receptores para IL-2. Cortisol também parece inibir a proliferação por ação direta na célula e por inibição da produção de IL-2. um mecanismo adicional de inibição do linfócito pode ser a ação sobre monócitos, diminuindo a expressão do MHC de classe II, portanto, a capacidade de atuação como célula acessória (COSTA ROSA; VAISBERG, 2002).

Conforme Nieman (2000a), há uma grande redução na proliferação de linfócito induzida por mitógeno após uma corrida de resistência e a diminuição na função da célula T é mais prolongada do que a ocorrida depois de um exercício de menos de uma hora de duração. Com exceção do ponto imediato após a corrida, a redução na função da célula T é paralela à diminuição na concentração sanguínea de célula T.

Segundo Rogatto e Luciano (2002), o aumento no número de linfócitos pode significar melhora do sistema de defesa, podendo contribuir no combate às doenças, tornando o organismo menos susceptível às infecções.

1.2.2.2.2 Imunoglobulinas

De acordo com Gleeson e Pyne (2000), o Sistema Imune Mucoso Comum (SIMC) é uma rede de estruturas imunes em superfícies mucosas por todo o corpo que fornece proteção efetiva em sítios mucosos distantes do sítio original de apresentação de antígeno. A rede incorpora o tecido linfóide associado ao intestino, trato urogenital, glândulas lacrimais, glândulas mamárias e no trato respiratório o tecido linfóide associado à traquéia, as glândulas salivares e o tecido linfóide nasal. A imunidade mucosa em associação com as defesas não específicas inatas formam a primeira linha de defesa contra os patógenos, alergênicos e antígenos presentes nas superfícies mucosas.

O sistema imune mucoso desempenha um importante papel na defesa contra doenças respiratórias. A rede de estruturas imunes mucosas, linfócitos, células apresentadoras de antígenos, o epitélio mucoso e as citocinas precisam estar em balanço para assegurar imunidade efetiva sem promover inflamação nas superfícies mucosas. A perturbação de qualquer componente da rede pode resultar em uma imunidade reduzida ou em prejuízo das estruturas mucosas e o exercício, especialmente o de alta intensidade, tem o potencial para perturbar este balanço. Baixas concentrações de IgA salivar são associadas com um aumento nas infecções. O exercício intenso pode causar supressão dos parâmetros imunes mucosos, enquanto o exercício moderado pode ter efeitos positivos. Estudos examinando o efeito do exercício prolongado sugerem que o exercício de baixa a moderada intensidade tem pouco efeito na taxa de fluxo salivar, enquanto que o exercício acima do limiar anaeróbio causa uma redução na taxa de secreção.

Conforme Gleeson e Bishop (2000), a saliva contém muitas proteínas com propriedades antimicrobianas, incluindo IgA, lisozima e α -amilase. Durante períodos de treino intenso, os atletas podem apresentar menores concentrações de IgA salivar (IgA-s), o que pode contribuir para a maior incidência de infecção do trato respiratório superior (ITRS). A secreção de saliva está sob o controle neural e a estimulação do sistema nervoso simpático que ocorre durante o exercício causa uma vasoconstrição dos vasos sanguíneos para as

glândulas salivares, resultando em uma redução na secreção salivar.

Segundo Costa Rosa e Vaisberg (2002), após exercício de alta e média intensidade ocorre aumento das imunoglobulinas séricas, o que é explicado pela contração do volume plasmático que se segue ao exercício, porém trabalhos nos quais esse parâmetro era corrigido ainda apresentavam aumento. Outra explicação é a de que o aumento de imunoglobulinas seria decorrente do fluxo de proteínas do extra para o intravascular, representadas principalmente por linfa rica em imunoglobulinas.

De acordo com Gleeson e Pyne (2000), os exercícios de moderada e alta intensidade podem causar uma redução temporária nas secreções mucosas de IgA e IgM salivares e o retorno às concentrações pré-exercício geralmente ocorrem dentro de 24 horas, porém após um exercício de alta intensidade as concentrações podem permanecer suprimidas por longos períodos, aumentando o risco de infecção, pois baixas concentrações de IgA e IgM salivares são também associadas com um risco elevado de infecções do trato respiratório superior (ITRS) na população em geral.

Conforme Eichner (1999), as modificações ocorrentes nas imunoglobulinas séricas em decorrência da atividade física são pequenas. As concentrações de imunoglobulinas A (IgA) salivar são baixas em atividades intensas de ciclismo e natação, podendo retornar ao normal após 24 horas. Acredita-se que essas breves modificações protegem as mucosas contra as infecções das vias respiratórias superiores (IVRS), porém é uma suposição não comprovada. O exercício intenso e prolongado pode ativar um complemento e estimular a liberação de um fator de necrose tumoral, interferons e interleucina, não estando claro, porém, se isto altera o processo imunológico.

Os estudos relacionando IgA secretória e exercício mostram comportamento diferente em relação às outras imunoglobulinas. É vista diminuição de até 50% dos valores basais em atletas de elite após esforço intenso. Esta queda está relacionada ao achado de maior incidência de infecções de vias aéreas superiores em atletas submetidos à grandes esforços (COSTA ROSA; VAISBERG, 2000).

Segundo Del Giacco, Manconi e Del Giacco (2001), há uma acentuada redução nas concentrações de IgA salivar em atletas durante e após uma temporada de treinamentos, o que pode ser um marco previsível de risco de infecções para os atletas e também para indivíduos alérgicos realizando várias atividades físicas.

De acordo com Nieman (2000a), a concentração de imunoglobulina A nas secreções nasais está reduzida em quase 70% por no mínimo 18 horas depois de uma corrida de 31 km.

Conforme Gleeson e Pyne (2000), as mudanças na imunidade mucosa podem ocorrer depois de um mês de treinamento, porém longos períodos de treinamento, com mais de três meses, podem ser necessários para imunossupressão significativa. Menores concentrações de IgA e IgM salivares podem ser vistas dentro de poucos dias de treinamento intenso, entretanto as mudanças são mais aparentes quando seguidas de muitos meses de treinamento intenso. As respostas à longo prazo das concentrações de IgM salivar parecem ser paralelas àquelas da IgA salivar, sugerindo um mecanismo regulatório similar na resposta ao treinamento à longo prazo. A influência do exercício em longo prazo nas concentrações de IgG salivar parecem ser mínimas, porém poucas mudanças podem ser relevantes para a resistência mucosa à infecções no trato respiratório.

1.2.2.2.3 Citocinas

Segundo Costa Rosa e Vaisberg (2002), o exercício de alta intensidade está relacionado à lesão muscular e ao surgimento da resposta de fase aguda, a qual envolve o sistema do complemento, neutrófilos, macrófagos, citocinas e proteínas de fase aguda, que objetiva eliminar o tecido lesado e dura alguns dias. Ocorre aumento das proteínas de fase aguda α 1-antitripsina, elastase e neopterin.

Conforme Nieman (2000a), séries de exercício que induzem à lesão das células musculares causam uma liberação seqüencial das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-1 β e IL-6, seguidas das citocinas anti-inflamatórias como IL-10 e receptor antagonista de IL-1 (IL-1ra). O fator α de necrose tumoral e a IL-1 β estimulam a produção de IL-6, a qual induz a resposta de fase aguda e a produção de IL-1ra. As citocinas inflamatórias ajudam a regular uma rápida migração de neutrófilos e posteriormente de monócitos para dentro de áreas de células musculares lesadas e outros tecidos ativos metabolicamente para iniciar a reparação. A liberação induzida por mitógeno de várias citocinas, especialmente TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-10 e IFN- γ é suprimida depois do exercício extenuante e prolongado.

De acordo com Del Giacco, Manconi e Del Giacco (2001), a produção de citocinas se eleva em resposta ao exercício agudo. Os valores das citocinas pro-inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF- α estão elevados depois do exercício prolongado. Podem ser notadas uma atividade elevada de IL-1 e uma elevada concentração de IL-1 β no tecido muscular.

Com relação às citocinas, embora não exista um consenso com relação aos

achados, são relatados aumento plasmático de IL-1 e IL-6 e aumento da excreção urinária de IL-1 β , do receptor solúvel de IL-2, IL-6, IFN- γ e TNF- α , estando estes achados relacionados à intensidade do exercício. Por outro lado, a produção de citocina in vitro em geral está diminuída, com exceção de IFN- γ , que se apresenta aumentada (COSTA ROSA; VAISBERG, 2002).

Segundo Nieman (2000a), o esforço intenso pode prejudicar a expressão de macrófagos do MHC II, afetando negativamente o processo de apresentação de antígeno aos linfócitos T e conseqüentemente sua habilidade para responder aos antígenos. O sistema imune é suprimido, embora transitoriamente, após o exercício de resistência prolongado e o risco de infecção pode se elevar quando o atleta passa por ciclos repetidos de esforço intenso, é exposto a novos patógenos e experimenta outros fatores estressantes para o sistema imune, incluindo a ausência de repouso adequado, estresse mental severo, má nutrição ou perda de peso.

Conforme Costa Rosa e Vaisberg (2002), as alterações da resposta aguda ao exercício podem ser compreendidas como resposta ao estresse. E apesar de serem transitórias, podem ser importantes devido à queda de algumas funções da resposta imune frente ao exercício de alta intensidade. Entretanto, mesmo com o estímulo de alta intensidade, a resposta de neutrófilos e macrófagos é aumentada.

O quadro a seguir apresenta o comportamento do sistema imune frente ao exercício intenso.

Quadro 9 - Componentes do sistema imune que exibem modificações após o exercício árduo prolongado

Contagens altas de neutrófilos e baixas de linfócitos no sangue, induzidas pelas altas concentrações do cortisol plasmático
Aumento na fagocitose dos granulócitos e monócitos do sangue (engolfando os agentes infecciosos e os produtos de fracionamento da fibra muscular); redução na fagocitose dos neutrófilos nasais
Redução na atividade oxidativa-explosiva dos granulócitos (atividade de destruição)
Redução na depuração mucociliar nasal (movimento de varredura dos cílios)
Redução na atividade citotóxica das células NK (a capacidade de destruir as células infectadas ou as células cancerosas)
Redução na proliferação dos linfócitos induzida por mitógeno (uma medida da função das células T)
Redução na resposta cutânea de hipersensibilidade tipo retardada (a capacidade do sistema imune de produzir elevações avermelhadas e duras depois que a pele é picada e inoculada com antígenos)
Aumento nas concentrações plasmáticas das citocinas pró- e antiinflamatórias (p. ex., antagonista do receptor para interleucina-6 e interleucina-1)

continua

continuação

Redução na produção ex-vivo de citocinas (interferon-8, interleucina-1 e interleucina-6) para os mitógenos e a endotoxina

Redução na concentração nasal e salivar de IgA (um importante anticorpo)

Expressão abafada do principal complexo de histocompatibilidade (MHC) II nos macrófagos (uma importante etapa no reconhecimento dos agentes estranhos pelo sistema imune)

Fonte: McArdle, Katch e Katch (2003, p. 458).

1.2.2.3 Sistema imune e resposta crônica ao exercício

De acordo com Costa Rosa e Vaisberg (2002), a prática regular de exercício também traz modificações ao sistema imunológico, afetando várias células imunes e provocando alterações na imunidade inata e na adaptativa.

1.2.2.3.1 Efeito do exercício crônico sobre os neutrófilos, monócitos, macrófagos, células NK e linfócitos

A resposta de neutrófilos ao exercício crônico está na dependência da intensidade do treinamento. Assim, o exercício moderado acarreta aumento dessas células, que se mantém mesmo durante o repouso. Exercício de alta intensidade provoca queda do número de neutrófilos. Quanto à capacidade funcional, existe uma controvérsia grande na literatura e, enquanto alguns autores demonstram diminuição da produção dos reativos intermediários do oxigênio e diminuição da capacidade microbicida, outros autores demonstram maior capacidade quimiotática e da fagocitose. Esses dados, embora contraditórios, não são excludentes e podem decorrer de diferenças metodológicas (COSTA ROSA; VAISBERG, 2002).

As atividades metabólica, enzimática lisossomal e fagocítica do macrófago aumenta na resposta crônica ao exercício, como ocorre no exercício agudo.

Segundo Costa e Rosa e Vaisberg (2002), ocorre aumento da atividade citotóxica da célula NK (NKCA) em atletas idosos e jovens. As mulheres idosas treinadas têm aumento de 57% desta atividade quando comparadas com mulheres sedentárias. Tais alterações são relacionadas à diminuição da taxa de gordura corporal e aumento da secreção

de β -endorfinas.

A resposta proliferativa da célula T a mitógeno é maior no idoso treinado quando comparada com indivíduos não treinados. Modelos experimentais confirmam esse achado, demonstrando que ratos submetidos a treinamento em esteira a 75% do VO_{2max} cinco vezes por semana apresentaram resposta proliferativa similar à de ratos jovens (COSTA ROSA; VAISBERG, 2002).

Conforme Nieman (2000a), uma opinião comum entre atletas de resistência é que sessões de treinamento normais conferem resistência contra infecção. Uma pesquisa com 750 atletas categoria Master com idade entre 40 e 81 anos, mostrou que 76% destes perceberam-se menos vulneráveis as doenças virais do que os sedentários de mesma idade. Três estudos de treinamento com exercícios randômicos mostraram que o exercício diário está associado com uma significativa redução na ITRS.

De acordo com Costa Rosa e Vaisberg (2002) estudos epidemiológicos sugerem que as pessoas que praticam exercícios são menos susceptíveis às infecções virais e bacterianas e às neoplasias. Desta forma, quando o exercício é praticado respeitando-se os limites fisiológicos, pode trazer benefícios para todos os sistemas orgânicos, dentre eles o sistema imune.

Segundo McArdle, Katch e Katch (2003, p. 458), com relação aos efeitos do exercício à longo prazo, o treinamento com exercícios aeróbicos afeta positivamente as funções imunes naturais em indivíduos jovens e idosos, assim como em obesos em processo de perda de peso e nas melhoras se incluem uma maior capacidade funcional dos mecanismos imunes citotóxicos naturais, como as ações das células NK e menor redução relacionada à idade na função das células T e na produção associada de citocinas. As células T citotóxicas defendem diretamente contra as infecções virais e fúngicas, contribuindo para a regulação de outros mecanismos imunes.

Conforme os autores, o fato de indivíduos treinados apresentarem uma maior suscetibilidade às infecções após uma competição intensa, período chamado de janela aberta, já citado anteriormente, se deve a um aumento desordenado no treinamento ou na competição real, que expõem o atleta altamente condicionado a um estresse anormal, deprimindo transitoriamente e profundamente a função das células NK e reduzindo a resistência natural à infecção. Já para os indivíduos que se exercitam moderadamente e regularmente, essa janela para a infecção permanece fechada, mantendo os benefícios protetores do exercício regular sobre a função imune.

1.3 DIABETES

De acordo com Forattini (2004, p. 389-390), a história natural da doença pressupõe o encadeamento de três fatores fundamentais, os quais são o agente, o suscetível e o ambiente, em princípio dirigido às doenças infecciosas, que são fatores determinantes na gênese da doença, de natureza física, biológica e social e propiciatórios para ocorrência da doença e influentes no nível da qualidade de vida, sendo este conceito adaptado e aplicado também aos agravos não infecciosos, e incluindo a exposição, a suscetibilidade e as características do meio, determinadas por esses diversos fatores. Os fatores determinantes incluem as causas necessárias e suficientes para que a doença ocorra, podendo ser considerados sob dois grandes grupos, o dos endógenos, os quais se referem ao organismo e dos exógenos, que se referem ao ambiente.

Conforme o autor, a atuação gênica da doença não se limita a afecções que estão assim diretamente envolvidas e que se manifestam desde a época do nascimento, pois ela se acresce também a determinantes ambientais e sociais. São as denominadas como predisposições, que se referem tanto às doenças não-infecciosas como também a suscetibilidade às infecciosas. A diabetes, por exemplo, é reconhecida como tendo determinante familiar, com quadros gênicos envolvendo a forma insulino-dependente e a não insulino-dependente.

Segundo Silva e Lima (2002), devido às mudanças dietéticas e estilos de vida das pessoas em decorrência da crescente urbanização, o perfil das doenças também sofreu modificações, observando-se uma alteração da mortalidade decorrente de doenças infecto-contagiosas e materno-infantis e mortalidade advinda de causas externas e disfunções classificadas como de origem crônico-degenerativas. A crescente incidência de diabetes mellitus (DM) na população mundial é uma das conseqüências mais graves dessas modificações. Essa doença é um dos mais importantes problemas de saúde mundial, tanto em número de pessoas afetadas como de incapacitação e de mortalidade prematura, bem como dos custos envolvidos no seu tratamento. Entre os tipos de diabetes, o DM2 é o de maior incidência, alcançando entre 90 e 95% dos casos, em geral acometendo indivíduos de meia idade ou em idade avançada, podendo uma hiperglicemia estar presente por vários anos, anteriormente ao seu diagnóstico. O seu tratamento envolve o uso de antidiabéticos orais e/ou insulina, dieta e atividade física.

De acordo com González-Pérez et al. (2004), nos países em desenvolvimento

há um acordo geral sobre a importância dos estilos de vida na causalidade dos problemas de saúde, assim como também da importância de se adquirir estilos de vida saudáveis.

1.3.1 Insulina

Conforme McArdle, Katch e Katch (2003, p. 439), a insulina, secretada pelas células β do pâncreas, regula a entrada de glicose em todos os tecidos, especialmente em células do tecido muscular e adiposo, com exceção das células cerebrais. Sua ação medeia a difusão facilitada, onde a glicose se combina com uma proteína carreadora presente sobre a membrana plasmática da célula para ser transportada para dentro das células. Assim, a insulina regula o metabolismo da glicose. A glicose não catabolizada imediatamente para energia, é armazenada como glicogênio para utilização subsequente. Sem a ação da insulina, quantidades pequenas de glicose penetram nas células. A insulina exerce um efeito hipoglicêmico por reduzir a concentração sanguínea de glicose. Com uma secreção insuficiente de insulina, a concentração sanguínea de glicose aumenta de um nível normal de aproximadamente 90 mg/dl para um valor máximo de 350 mg/dl. Quando os níveis de glicose no sangue permanecem altos, a glicose transborda para a urina e na ausência de insulina, os ácidos graxos são mobilizados para serem utilizados como substrato energético primário.

Segundo Coffee (1999, p. 57), a insulina é um hormônio anabólico que diminui a glicose sanguínea e promove sua armazenagem por estimular a síntese de glicogênio e ácidos graxos. Depois de uma refeição, a digestão e absorção de carboidratos resulta em um hiperglicemia transitória que estimula as células β pancreáticas a liberar insulina.

De acordo com Davis e Brown (2001), dentre as funções gerais da insulina e os resultados esperados de suas ações estão a maior captação da glicose sanguínea e conseqüentemente uma redução desta no sangue, maior síntese do glicogênio resultando em um aumento do glicogênio muscular e hepático, maior captação de aminoácidos do sangue resultando na diminuição destes, maior síntese protéica e conseqüentemente aumento da proteína tissular, redução na degradação de gordura resultando em uma diminuição dos ácidos graxos séricos, maior síntese gordurosa e conseqüente aumento do estresse lipídico tissular.

A insulina exerce também um efeito pronunciado sobre a síntese das gorduras. Uma elevação nos níveis sanguíneos de glicose (como ocorre normalmente após uma refeição) estimula a liberação de insulina, o que acarreta alguma captação da glicose pelas

células adiposas e sua subsequente transformação (síntese) para triglicerídeo. A ação da insulina desencadeia também a atividade enzimática intracelular que facilita a síntese protéica. Isso ocorre através de uma ou de todas as seguintes ações: (1) aumento do transporte de aminoácidos através da membrana plasmática, (2) aumento dos níveis celulares de RNA e (3) aumento da formação de proteínas pelos ribossomas (MCARDLE; KATCH; KATCH, 2003, p. 439).

Segundo os autores, as células possuem diferentes proteínas para o transporte de glicose, que variam em sua resposta às concentrações de insulina e de glicose. As fibras musculares contêm GLUT-1 e GLUT-4, onde a maior parte da glicose penetra pelo carreador GLUT-1 durante o repouso. Quando as concentrações sanguíneas de glicose ou de insulina estão altas, como após uma refeição ou durante o exercício, as células musculares recebem glicose pelo transportador GLUT-4, o qual depende da insulina. Sua ação é mediada por um segundo mensageiro, estimulado pela contração muscular, que permite a migração da proteína GLUT-4 intracelular para a superfície para a captação da glicose.

Níveis sanguíneos elevados de glicose acarretam a liberação de insulina, o que induz a entrada da glicose no interior celular acarretando uma redução na glicose sanguínea e removendo o estímulo para a liberação de insulina. Ao contrário, uma queda na concentração de glicose no sangue, diminui também os níveis de insulina, proporcionando um meio para aumentar a glicose sanguínea. A interação entre glicose e insulina proporciona um feedback que mantém a concentração sanguínea de glicose dentro de limites estreitos. Sua secreção também aumenta com uma elevação nos níveis plasmáticos de aminoácidos.

Conforme Coffee (1999, p. 57), a pró-insulina, a proteína precursora de insulina, é sintetizada nas células β do pâncreas e convertida para insulina por proteólise limitada e os produtos desta, insulina e C-peptídeos, são armazenados em vesículas nas células β e liberados para o sangue sob estimulação. O mais importante estímulo para a secreção de insulina é a glicose, embora o aminoácido arginina seja também um importante estímulo secretório. A secreção de insulina é inibida pela epinefrina.

De acordo com McArdle, Katch e Katch (2003, p. 443), o aumento na concentração de glicose sanguínea após um refeição induz a liberação de insulina pelas células β nas ilhotas de Langerhans. Esta migra no sangue para células-alvo em todo o corpo, se fixando nas moléculas receptoras presentes nas superfícies das células. Esta interação insulina-receptor aprimora a captação de glicose e seu catabolismo ou armazenamento na forma de glicogênio e/ou de gordura.

Segundo os autores, um desequilíbrio em qualquer ponto deste processo para

captação de glicose sinaliza a presença de diabetes, onde as possíveis causas incluem destruição das células β , síntese anormal de insulina, liberação de insulina deprimida, inativação da insulina do corpo por anticorpos ou agentes bloqueadores, receptores alterados da insulina ou um menor número de receptores nas células periféricas, processamento defeituoso da mensagem da insulina dentro das células-alvo e metabolismo anormal da glicose.

1.3.1.1 Efeito da insulina em tecidos alvos

Conforme Coffee (1999, 57), o fígado, juntamente com os músculos e o tecido adiposo, são os três principais alvos para a ação da insulina.

1.3.1.1.1 Fígado

No fígado, a insulina reduz a glicose sanguínea por estimular três caminhos de utilização de glicose neste órgão, os quais são a síntese de glicogênio, a glicólise e a síntese de ácidos graxos. Depois que o estoque de glicogênio é completado, a glicose excedente é convertida para acetil-CoA através da reação da glicólise e da piruvato desidrogenase. O acetil-CoA é usado para a síntese de ácidos graxos, os quais são convertidos em triglicerídeos, organizados em lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDLs) e secretados para o sangue.

Segundo Coffee (1999, p. 175), depois de uma refeição, os estoques de energia são ativados. Entretanto, na ausência de insulina, o fígado permanece no estado de jejum e os caminhos de gliconeogênese, oxidação de ácidos graxos, cetogênese e síntese de VLDL continuam a operar. Os aminoácidos derivados da proteína muscular esquelética são utilizados como substrato para a gliconeogênese. A alanina é o mais importante aminoácido glicogênico. Os ácidos graxos liberados do tecido adiposo são utilizados como fonte primária para o fígado. Como as concentrações plasmáticas de ácidos graxos aumentam, a oxidação e utilização acelerada pelo fígado produzem acetil-Coa em excesso, que são usados para a síntese de cetonas, que são liberadas para o sangue e em casos de diabetes não controlada, a concentração de cetonas pode atingir 10 a 20 mM, resultando em cetoacidose. Quando a

utilização de ácidos graxos pelo fígado excede a taxa de oxidação, o excedente é esterificado e transformados em VLDLs, os quais são secretados para o sangue.

De acordo com o autor, as cetonas são excretadas na urina quando a concentração plasmática excede o limite renal para reabsorção. As cetonas são pequenos ácidos orgânicos que existem como ânions em pH fisiológico e a excreção pode ser acompanhada por um cátion. Para conservar Na^+ e K^+ , os rins passam por uma adaptação que permite que o NH_4^+ seja excretado. A maior parte do NH_4^+ deriva da glutamina, a qual é liberada do músculo esquelético e utilizada pelos rins. A ação seqüencial da glutaminase, cuja síntese nos rins é induzida por acidose metabólica, e da glutamato desidrogenase liberam duas moléculas de NH_3 , o qual absorve prótons para se tornar NH_4^{++} .

1.3.1.1.2 Músculo

A insulina eleva a utilização de glicose pelo músculo por estimular a translocação da GLUT-4 de Golgi para a membrana plasmática. A glicose é canalizada para a síntese de glicogênio. O glicogênio muscular é usado exclusivamente pelo músculo como uma fonte de energia (COFFEE, 1999, p. 57).

Normalmente, a insulina estimula a utilização de glicose por aumentar o número de transportadores GLUT-4 na membrana plasmática e na ausência de insulina a utilização de glicose pelo músculo é prejudicada, o qual experimenta um estado de jejum. A degradação protéica e a liberação de aminoácidos fornecem ao fígado esqueletos de carbono para a síntese de glicose. Mais da metade dos aminoácidos liberados pelo músculo são alanina e glutamina, os quais atuam como carreadores dos grupos amino do músculo para o fígado e os rins respectivamente. Em diabetes não tratada, ocorre perda muscular e balanço nitrogenado negativo.

1.3.1.1.3 Tecido adiposo

Segundo Coffee (1999, p. 57), a insulina estimula a utilização de glicose pelo tecido adiposo por aumentar o número de transportadores GLUT-4 na membrana plasmática.

A glicose é utilizada primeiramente para a síntese de α -glicerol fosfato, o qual forma o glicerol do triglicerídeo. A insulina também estimula a utilização dos ácidos graxos de ambos VLDLs e triglicerídeos por aumentar a quantidade da lipase lipoprotéica encontrada na camada capilar do tecido adiposo. A síntese da lipase lipoprotéica adiposa é induzida pela insulina o aumento coordenado em α -glicerol fosfato e ácidos graxos resulta em elevada síntese de triglicerídeos.

Conforme o autor, o tecido adiposo, assim como o muscular é dependente de insulina para a utilização de glicose e na ausência deste hormônio, o perfil metabólico é o de jejum. A lipólise não controlada leva ao acúmulo de ácidos graxos no plasma e a uma acelerada utilização e oxidação pelo fígado. A ausência de insulina resulta em uma menor utilização tanto de glicose como de ácidos graxos pelo tecido adiposo, e a uma inabilidade para sintetizar triglicerídeos. Proteínas de muito baixa densidade (VLDLs) e os quilomícrons se acumulam na ausência de insulina, respondendo pelos triglicerídeos elevados no plasma. Na ausência de insulina, a lipoproteína lipase, encontrada no tecido adiposo, é sintetizada em poucas quantidades.

1.3.1.2 Importância clínica

De acordo com Coffee (1999, p. 57), a importância da insulina na regulação dos níveis de glicose sanguínea pode ser realmente apreciada por considerar as conseqüências de se ter tanto pouca como muita insulina. A diabetes mellitus resulta da insuficiência insulínica. A principal característica dessa doença é uma hiperglicemia contínua, devido a ambas superprodução e baixa utilização de glicose. Concentrações elevadas persistentes de glicose resultam em uma glicolização de proteínas, a qual pode ser relacionada às mudanças patológicas em diabéticos, que se desenvolvem em tecidos independentes de insulina como as lentes dos olhos, nervos periféricos e membranas dos rins. A glicose é também reduzida para sorbitol pela aldol reductase nesses tecidos e o acúmulo de sorbitol nas lentes causa prejuízo osmótico, levando à formação de catarata. Inversamente, uma elevação nas concentrações de insulina resulta em hipoglicemia, uma condição ocorrente quando a glicose sanguínea cai abaixo de 40 a 45 mg/dl. A causa mais comum de hipoglicemia em diabéticos insulínicos dependentes é induzida pela administração de insulina, pois, acredita-se que indivíduos portadores de diabetes insulínica-dependente que tomam uma ou duas doses de insulina

diariamente podem experimentar cerca de um episódio leve de hipoglicemia por semana.

Segundo o autor, a toxicidade glicolítica, resultante de persistentes concentrações plasmáticas elevadas de glicose é uma ameaça para o diabético. Em muitos tecidos, como os nervos, retina, lentes, rins e pequenos vasos sanguíneos, a utilização de glicose é independente de insulina. Esses tecidos são muito suscetíveis às complicações crônicas da diabetes e dois tipos de reações estão implicadas nas mudanças patológicas que ocorrem nestes tecidos, que são a glicolização protéica e a formação de sorbitol, onde a primeira ocorre quando o grupo aldeído da glicose reage com os grupos aminos das proteínas produzindo uma proteína glicosilada estável que pode ter propriedades alteradas. Essa reação é não-enzimática e é dirigida pela concentração de glicose. Já o sorbitol é formado em tecidos que contém a enzima aldol reductase, a qual reduz a glicose para sorbitol. Este por sua vez, não pode ser difundido através das membranas e pode se acumular nas lentes humanas, resultando em mudanças osmóticas que podem levar à formação de catarata. Tanto a acumulação de sorbitol e a formação de catarata em diabéticos podem ser retardadas por inibidores da aldol reductase.

Quadro 10 - Categorias de classificação para a glicose sanguínea em jejum

Categoria	Glicose plasmática em jejum
Normal	< 110 mg/dl
Varição alterada	110-125 mg/dl
Suspeita de diabetes	> 125 mg/dl

Fonte: McArdle, Katch e Katch (2003, p. 442)

Conforme McArdle, Katch e Katch (2003, p. 443), a linha divisória na glicose plasmática para suspeita de diabetes, GPJ de 126 mg/dl, abaixo do padrão precedente de 140 mg/dl estabelecido em 1979, reconhece que os indivíduos podem continuar assintomáticos apesar de complicações microvasculares, ou seja, pequenos vasos sanguíneos lesionados, com valores da GPJ na variação ao redor de 120 mg/dl.

A variação deteriorada representa a transição entre o normal e o diabetes óbvio, onde o corpo não responde mais de maneira adequada à insulina e/ou secreta quantidades inadequadas de insulina.

Já, segundo Albuquerque (2006), são considerados normais valores de glicemia em jejum entre 70mg/dl e 99mg/dl e inferior a 140mg/dl duas horas após sobrecarga de glicose. Os valores de glicemia de jejum para intolerância à glicose estão entre 100 e

125mg/dl e para diagnóstico de diabetes consideram-se duas amostras colhidas em dias diferentes com resultado igual ou superior a 126mg/dl ou quando a glicemia aleatória for igual ou superior a 200 mg/dl na presença de sintomas.

1.3.1.3 A relação insulina-cromo e insulina-zinco

De acordo com Gomes, Rogero e Tirapegui (2005), o cromo é um mineral-traço que participa do metabolismo de carboidratos co-atuando com a insulina e melhorando a tolerância à glicose. Tem como função primária potencializar os efeitos da insulina, alterando o metabolismo de carboidratos, lipídeos e aminoácidos. Por estimular a sensibilidade à insulina, ele pode influenciar também no metabolismo protéico, promovendo maior captação de aminoácidos, aumentando assim a síntese protéica.

Suas fontes alimentares mais importantes são as oleaginosas, aspargo, cerveja, cogumelo, ameixa, cereais integrais, carnes, vísceras, leguminosas e vegetais.

Conforme os autores, a participação do cromo no metabolismo dos carboidratos está relacionada ao estímulo da captação de glicose pelas células de tecidos-alvo, onde o cromo age sob a forma de um complexo orgânico de baixo peso molecular chamado de fator de tolerância à glicose (GTF), formado por Cr^{3+} , ácido nicotínico, glicina, cisteína e ácido glutâmico.

Em 1959 postulou-se sobre a necessidade da ingestão de cromo para a manutenção da tolerância normal à glicose em mamíferos e sua importância na sensibilidade à insulina em humanos foi ressaltada a partir de 1977, através de observações em pacientes diabéticos submetidos à nutrição isenta de cromo, onde se constatou um agravamento do estado metabólico.

Sobre a descrição dos mecanismos pelos quais o cromo age, se propôs que esse mineral aumenta a fluidez da membrana celular para facilitar a ligação da insulina com seu receptor e que o GTF funciona como um carreador de cromo para proteínas celulares deficientes em cromo. Mais recentemente, o cromo foi caracterizado como componente participante do mecanismo de amplificação da sinalização celular de insulina, ou seja, um fator colaborador do aumento da sensibilidade de receptores insulínicos na membrana plasmática (GOMES; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005).

Segundo os autores, indivíduos com intolerância à glicose, diabetes melito,

hipercolesterolemia, e idosos costumam apresentar baixa concentração sérica de cromo, pois a deficiência deste mineral inclui redução da tolerância à glicose e aumento das concentrações plasmáticas de insulina, colesterol e triacilglicerol, demonstrando que este mineral, além de exercer função no metabolismo de carboidratos, também tem papel no metabolismo protéico e lipídico, sendo assim um importante nutriente.

Durante o exercício o cromo é mobilizado para aumentar a captação de glicose pela célula muscular, sendo sua secreção mais acentuada na presença de insulina. Ele favorece a via anabólica por aumentar a sensibilidade à insulina, que estimula a captação de aminoácidos e a conseqüente síntese protéica, aumentando a resposta metabólica adaptativa decorrente do próprio treinamento, contribuindo para o aumento de massa muscular. O cromo também pode auxiliar no controle da glicemia de indivíduos diabéticos engajados em atividade física.

É fato conhecido que a prática de exercício físico diminui a glicemia e a insulinemia em indivíduos com resistência periférica à insulina. Esses efeitos podem ser observados até em uma única sessão de exercício, podendo perdurar por várias horas após o término da atividade e ainda serem incorporados de forma crônica com a prática regular do exercício. A concentração de cromo também se mantém aumentada após o exercício, demonstrando, mais uma vez, sua ligação com a função da insulina (GOMES; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005).

De acordo com os autores, um efeito benéfico do cromo está relacionado aos fatores de risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes, associadas à obesidade, pois o papel do cromo em aumentar a sensibilidade dos receptores celulares de insulina, pode favorecer a homeostase de indivíduos diabéticos não insulino-dependentes. Além disso, esse mineral, talvez por um efeito lipolítico não completamente descrito na literatura, parece melhorar o perfil lipídico desses indivíduos, reduzindo assim o risco de patologias coronarianas. São observados e comprovados esses mesmos efeitos atribuídos ao cromo quando o indivíduo está engajado em alguma prática de atividade física regular, pois alguns dos benefícios fisiológicos do exercício são aumentar a sensibilidade à insulina, reduzir as concentrações plasmáticas de colesterol, triacilgliceróis e lipoproteínas de baixa densidade circulantes, aumentar a concentração plasmática de lipoproteínas de alta densidade, diminuir a massa corporal e o conteúdo de gordura e aumentar a massa muscular. Ainda não é esclarecido na literatura se o cromo tem papel auxiliar nesses efeitos ou mesmo se os torna mais potentes. A deficiência de cromo pode desencadear quadros de intolerância à glicose, assim como sua maior disponibilidade aumenta a sensibilidade à insulina e reduz a

concentração de lipoproteínas de baixa densidade na circulação, favorecendo o controle do diabetes tipo 2.

Conforme Sena e Pedrosa (2005), o zinco apresenta como funções principais a participação na síntese e degradação dos carboidratos, lipídeos e proteínas, na manutenção do crescimento e do desenvolvimento normais, no funcionamento adequado do sistema imunológico, na defesa antioxidante, na função neurosensorial e na transcrição e tradução de polinucleotídeos. Suas fontes dietéticas mais importantes em termos de conteúdo e biodisponibilidade são as fontes animais, e indivíduos que têm como base da dieta alimentos de origem vegetal são mais susceptíveis à deficiência de zinco, devido à qualidade protéica e à alta ingestão de inositol hexafosfato (fitato), o qual pode prejudicar a absorção de zinco.

Segundo os autores, a relação zinco-diabetes pode ser atribuída ao estímulo à secreção, estocagem de insulina e metabolismo da glicose, podendo ter este mineral envolvimento no controle glicêmico, mediado por efeitos nas células β pancreáticas e mecanismos de ação da insulina. Em indivíduos diabéticos há um maior risco para a deficiência de zinco, o qual atribui-se às perdas do mineral na urina, à diminuição na capacidade intestinal de absorção de zinco e a baixa ingestão dietética, constituindo assim população de risco para desenvolvimento da deficiência de zinco.

1.3.2 Diabetes do tipo 1 e tipo 2

De acordo com McArdle, Katch e Katch (2003, p. 441), o diabetes melito consiste em subgrupos de distúrbios com fisiopatologias diferentes, representando fator de risco independente para a doença cardiovascular.

Quadro 11 - Características do diabetes tipo 1 e tipo 2

Características	Diabetes Tipo 1	Diabetes Tipo 2
Idade por ocasião do início	Habitualmente < 20 anos	Habitualmente > 40 anos (no entanto, está aumentando em crianças)
Proporção de todos os diabéticos	< 10%	> 90%
Aparecimento dos sintomas	Agudo ou subagudo	Lento
Cetoacidose metabólica	Frequente	Rara
Obesidade por ocasião do início	Incomum	Comum

continua

continuação

Características	Diabetes Tipo 1	Diabetes Tipo 2
Células β	Reduzidas	Variáveis
Insulina	Reduzida	Variável
Células inflamatórias nas ilhotas	Presentes no início	Ausentes
História familiar	Incomum	Comum

Fonte: McArdle, Katch e Katch (2003, p. 445).

O diabetes tipo 1, denominado antigamente diabetes com início juvenil, ocorre tipicamente em indivíduos mais jovens e representa entre 5 e 10% de todos os casos de diabetes. Essa forma de diabetes resulta de uma resposta auto-imune, possivelmente como resultado de uma única proteína que estimula o sistema imune do organismo a tornar as células β incapazes de produzir insulina e, com frequência, outros hormônios pancreáticos. Os pacientes diabéticos tipo 1 apresentam uma anormalidade mais grave para a homeostasia da glicose que aqueles incluídos no subgrupo tipo 2 (MCARDLE; KATCH; KATCH, 2003, p. 443).

Já o diabetes tipo 2 tende a ocorrer após os 40 anos de idade, a não ser em crianças com excesso de peso e a crença de que o diabetes tipo 2 ocorre principalmente em mulheres e homens de meia- idade com peso excessivo levou a denominar essa enfermidade de diabetes com início na vida adulta. Essa doença está relacionada a uma incapacidade do corpo em responder de forma adequada à insulina, associada a uma resistência às ações desta, especialmente no músculo esquelético, a uma secreção de insulina anormal, mas bem preservada e também a níveis plasmáticos de insulina normais a altos. A resistência à insulina também se relaciona com um distúrbio nas capacidades glicolíticas e oxidativas do músculo esquelético, possuindo um componente genético, onde o gene orienta a síntese de uma proteína que inibe a ação da insulina no transporte celular da glicose. O diabetes resulta da interação de genes e fatores relacionados ao estilo de vida, como inatividade física, aumento de peso e dieta rica em gorduras. A obesidade, em especial a distribuição de gordura em segmentos superiores do corpo e a falta de atividade física regular são os principais fatores para ocorrência de diabetes tipo 2 em adultos e crianças.

O termo insulino-resistente significa que o pâncreas produz uma quantidade excessiva de insulina (produção anormal) quando aumenta a glicose sanguínea, como ocorre em virtude da digestão rápida e absorção dos carboidratos dietéticos com um alto índice glicêmico. Os níveis sanguíneos de glicose aumentados em muitos desses indivíduos não são suficientemente altos para serem classificados como diabetes tipo 2. Se a insulina não exerce seu efeito normal haverá um aumento na conversão da glicose e seu armazenamento como

gordura corporal. Para o indivíduo insulino-resistente, uma dieta rica em açúcares simples e carboidratos refinados (com um índice glicêmico relativamente alto) facilita o acúmulo de gordura corporal. O aumento de volume das células adiposas exacerba ainda mais essa situação, pois essas células exibem resistência à insulina em virtude de sua densidade reduzida de receptores insulínicos (MCARDLE; KATCH; KATCH, 2003, p. 443).

No diabetes tipo 2 não há penetração adequada de glicose nas células, resultando em altos níveis de glicose no sangue, que é filtrada pelos túbulos renais e eliminada na urina, a conhecida glicosúria. As partículas de glicose excessiva criam um efeito osmótico, reduzindo a absorção de água, fazendo com que o diabético perca muito líquido, ou reação de poliúria. Como há uma menor captação de glicose, o indivíduo diabético depende essencialmente do catabolismo das gorduras para ter energia, produzindo um excesso de cetoácidos, levando a ocorrência da acidose. Em situações extremas, o pH plasmático cai para 7,0 resultando em coma diabético. Também, condições de arteriosclerose, doenças dos pequenos vasos sanguíneos e dos nervos e suscetibilidade às infecções são mais frequentes. Além disso, mulheres obesas portadoras de diabetes têm risco quase três vezes maior de ocorrência de câncer no endométrio quando comparadas com mulheres diabéticas de peso normal, talvez pelo fato dos níveis de insulina estarem sempre altos e pela insensibilidade a este hormônio.

Quadro 12 - Com risco para diabetes tipo 2

-
- Peso corporal acima de 20% do ideal

 - Parente de primeiro grau com diabetes (influência genética)

 - Membro de um grupo étnico de alto risco (negros, hispano-americanos, habitantes das ilhas do Pacífico, índio americano, asiático)

 - Teve um bebê pesando mais de 4 kg ou desenvolveu diabetes gestacional

 - Pressão arterial no nível ou acima de 140/90 mm Hg

 - Nível de colesterol HDL de 35 mg/dl ou abaixo e/ou um nível de triglicerídeos de 250 mg/dl ou acima

 - Glicose plasmática em jejum alterada ou tolerância à glicose alterada nos testes anteriores
-

Fonte: McArdle, Katch e Katch (2003, p. 443).

Segundo González-Pérez et al. (2004), o perfil do diabético tipo 2 é caracterizado por obesidade exógena e maus hábitos alimentares, relacionados a um ambiente externo não participativo na informação sobre sua saúde e nem motivante para adoção e manutenção de hábitos e estilos de vida saudáveis.

Conforme os autores, hábitos alimentares inadequados ocasionam transtornos no perfil metabólico dos lipídeos séricos, sendo fator de risco para as doenças

cardiovasculares e a diminuição prolongada e permanente das concentrações de glicose e colesterol asseguram a diminuição da severidade da arteriosclerose e do risco cardiovascular.

De acordo com Aoki e Seelaender (1999), uma grande preocupação com relação às dietas hiperlipídicas são os efeitos deletérios, tais como o aparecimento de resistência periférica à insulina e maior incidência de doenças cardiovasculares, imunodepressão e obesidade.

Segundo Gleeson e Bishop (2000), dietas ricas em gordura são prejudiciais também para a função imunológica, tendo efeitos diretos, como a alteração da fluidez da membrana celular, ou indiretos, como uma produção reduzida de IL-2 e uma suprimida proliferação de linfócitos induzida por mitógeno.

De acordo com Melby e Hill (1999), a obesidade, especialmente a que se caracteriza pela presença excessiva de gordura abdominal é um fator de conseqüências indesejáveis, dentre as quais estão as doenças cardiovasculares e o diabetes melitus do tipo 2. O aumento da incidência da obesidade é associado aos seus efeitos deletérios, existindo um grande interesse na sua prevenção e tratamento, onde os efeitos das dietas e da atividade física estão entre os dois fatores mais importantes.

A obesidade está acompanhada de múltiplas e graves conseqüências para a saúde, e também se deve reconhecer que o risco de morbidade e mortalidade aumenta na população obesa. A obesidade relacionada a fatores nutricionais e estilos de vida se vincula com um excesso nos hábitos alimentares e estes com a educação para a saúde. Esta última tem como propósito a participação do diabético para promover comportamentos humanos e estilos de vida saudáveis e do mesmo modo propiciar mudanças no ambiente externo, dirigir a formação de recursos humanos e desenvolver investigação neste campo (GONZÁLEZ-PÉREZ et al., 2004).

1.3.3 Síndrome metabólica

Conforme McArdle, Katch e Katch (2003, p. 442), foi no final da década de 1980 que se falou pela primeira vez em síndrome metabólica X ou apenas síndrome metabólica, que representa um grupamento multifacetado de riscos de doença arterial coronariana. Sua ocorrência é relacionada a fatores genéticos, hormonais e do estilo de vida, como obesidade, inatividade física e excesso de nutrientes, como as altas ingestões de ácidos

graxos trans e saturados.

A síndrome é caracterizada pela combinação de resistência à insulina e hiperinsulinemia, coincidindo também com a dislipidemia, hipertensão essencial, obesidade abdominal e intolerância à glicose. Anormalidades da coagulação sanguínea, hiperuricemia e microalbuminúria podem também se manifestar.

A síndrome metabólica, também conhecida como síndrome X, síndrome de resistência à insulina, quarteto mortal ou síndrome plurimetabólica, é caracterizada pelo agrupamento de fatores de risco cardiovascular como hipertensão arterial, resistência à insulina, hiperinsulinemia, intolerância à glicose/diabetes do tipo 2, obesidade central e dislipidemia (LDL-colesterol alto, triglicérides alto e HDL-colesterol baixo). E estudos epidemiológicos e clínicos têm demonstrado que a prática regular de atividade física é um importante fator para a prevenção e tratamento dessa doença (CIOLAC; GUIMARÃES, 2004).

Quadro 13 - Síndrome metabólica X

Resistência à insulina

Intolerância à glicose

Dislipidemia (triglicerídios altos, HDL baixo, LDL alto)

Acidente vascular cerebral

Obesidade dos segmentos corporais superiores

Diabetes melito tipo 2

Hipertensão

Doença arterial coronariana

Menor capacidade de dissolver os coágulos sanguíneos

Fonte: McArdle, Katch e Katch (2003, p. 442)

1.3.3.1 Síndrome metabólica e exercício

Segundo Ciolac e Guimarães (2004), o condicionamento físico, definido como a habilidade de realizar atividade física de nível moderado a intenso sem cansaço excessivo e a capacidade de manter essa habilidade durante toda a vida é parte importante da boa qualidade de vida e a realização de exercícios resistidos e aeróbicos, juntamente com o

trabalho de flexibilidade, é recomendado para melhora e manutenção da saúde em geral, assim como para a prevenção e reabilitação de doenças cardiovasculares.

De acordo com os autores, com o envelhecimento, há uma redução da força e massa muscular, sendo estas perdas associadas a uma série de disfunções, incluindo as metabólicas e a realização de exercício resistido pode prevenir ou amenizar este quadro. Tanto o exercício resistido como o aeróbico, são benéficos em relação à saúde e ao condicionamento físico, incluindo os fatores de risco da síndrome metabólica e os mecanismos pelos quais estes dois tipos de exercícios afetam algumas variáveis da síndrome metabólica, como a resistência à insulina, a intolerância à glicose e a obesidade parecem ser diferentes, podendo haver somatório dos efeitos de ambos exercícios. Dessa forma, um programa de atividade física, focalizado na prevenção e tratamento da síndrome metabólica deve considerar os componentes que melhorem o condicionamento cardiorespiratório, a força e a resistência muscular.

Quadro 14 - Efeito do exercício aeróbico e resistido sobre as variáveis que influenciam a síndrome metabólica e condicionamento físico

Variável	Exercício aeróbico	Exercício resistido
Metabolismo da glicose		
Tolerância à glicose	↓ ↓	↓ ↓
Sensibilidade à insulina	↑ ↑	↑ ↑
Lipídios séricos		
HDL colesterol	↑ ↔	↑ ↔
LDL colesterol	↓ ↔	↓ ↔
Pressão sanguínea de repouso		
Sistólica	↓ ↔	↔
Diastólica	↓ ↔	↓ ↔
Composição corporal		
% de gordura	↓ ↓	↓
Massa corporal magra	↔	↑ ↑
Metabolismo basal	↑	↑ ↑
Força muscular	↔	↑ ↑ ↑
Capacidade aeróbica		
VO ₂ máx.	↑ ↑ ↑	↑ ↔
Tempo de exercício aeróbico máximo ou submáximo	↑ ↑ ↑	↑ ↑

↑ = aumento nos valores; ↓ = redução nos valores; ↔ = valores não alteram; ↑ ou ↓ = pequeno efeito; ↑↑ ou ↓↓ = médio efeito; ↑↑↑ ou ↓↓↓ = grande efeito; HDL colesterol = colesterol de alta densidade; LDL colesterol = colesterol de baixa densidade.

Fonte: Ciolac e Guimarães (2004).

1.3.4 Resistência à insulina e exercício

Conforme Ciolac e Guimarães (2004), a relação entre resistência à insulina e inatividade física foi feita pela primeira vez em 1945, e desde então se começou a estudar a relação direta entre atividade física e sensibilidade à insulina.

Segundo Davis e Brown (2001), durante o exercício, os impulsos nervosos motores desencadeados no cérebro (comando central), com um retorno ao hipotálamo, originado no nervo sensor muscular, estimulam ou inibem a liberação de hormônios. Inicialmente, as secreções hormonais são rápidas, antecipando as necessidades metabólicas e cardiovasculares, dando os ajustes necessários para que o organismo possa suportar o aumento da demanda determinada pelo exercício e a principal manifestação que demonstra a importância do controle neuroendócrino no organismo, é a diminuição na concentração da glicose sanguínea.

Tem sido demonstrado que uma única sessão de exercício físico aumenta a disposição de glicose mediada pela insulina em sujeitos normais, em indivíduos com resistência à insulina parentes de primeiro grau de diabéticos do tipo 2, em obesos com resistência à insulina, bem como em diabéticos do tipo 2, e o exercício físico crônico melhora a sensibilidade à insulina em indivíduos saudáveis, em obesos não-diabéticos e em diabéticos dos tipos 1 e 2 (CIOLAC; GUIMARÃES, 2004).

De acordo com os autores, o efeito do exercício físico sobre a sensibilidade à insulina demonstra-se de 12 a 48 horas após a sessão de exercício, entretanto, volta aos níveis pré-exercício cerca de três a cinco dias após a última sessão, enfatizando assim a necessidade da prática de atividade física com frequência e regularidade. O fato de que uma sessão de exercício físico já melhora a sensibilidade à insulina e que o efeito causado pelo exercício regride em poucos dias nos quais não se pratica atividade física, levam a acreditar que esse efeito do exercício físico sobre a sensibilidade à insulina seja apenas agudo, porém, é demonstrado em estudo que indivíduos com resistência à insulina, melhoram sua sensibilidade a esta em 22% após a primeira sessão de exercício e em 42% após seis semanas de treinamento, demonstrando desta forma, que o exercício físico apresenta um efeito agudo e um efeito crônico sobre a sensibilidade à insulina. Assim, o efeito positivo do exercício físico sobre a sensibilidade à insulina existe tanto com o exercício aeróbico como com o exercício resistido, sugerindo que uma combinação dos dois tipos de exercício pode ser benéfica.

1.3.5 Diabetes e exercício

Conforme Ciolac e Guimarães (2004), a prática regular de atividade física se mostra eficaz na prevenção e controle do diabetes tipo 2, pois o exercício físico reduz o risco de desenvolvimento dessa doença em homens e mulheres, independente de fatores como histórico familiar, peso e risco cardiovascular, incluindo neste o fumo e a hipertensão. A adoção de hábitos alimentares mais saudáveis e a prática regular de atividade física reduzem a ocorrência de diabetes tipo 2 em indivíduos intolerantes à glicose.

De acordo com Oliveira, Rogatto e Luciano (2002), o exercício está relacionado com a incidência de diabetes mellitus não insulino-dependente, onde um programa de exercício regular pode reduzir o risco de desenvolvimento desta doença, além de promover aumento na assimilação de glicose e na sensibilidade à insulina pelas células.

Estudos realizados com animais experimentais também têm demonstrado melhorias do estado geral do diabetes pela realização crônica de exercício físico, principalmente quanto aos aspectos relacionados com o metabolismo de substratos energéticos e as secreções hormonais (OLIVEIRA; ROGATTO; LUCIANO, 2002).

Conforme McArdle, Katch e Katch (2003, p. 450), o exercício regular reduz o risco de diabetes tipo 2, com ou sem modificações concomitantes na composição corporal. Os indivíduos que têm maior probabilidade de desenvolvimento de diabetes tipo 2, ou seja, obesos, hipertensos, com histórico familiar e estilo de vida sedentário, usufruem de maior benefício da prática de exercício regular e para homens e mulheres adultos, os baixos níveis de aptidão, coincidem com a maior concentração das anormalidades metabólicas associadas com a síndrome insulino-resistente, a qual consiste de resistência à insulina, intolerância à glicose, obesidade dos segmentos superiores do corpo e dislipidemia, também conhecidos como quarteto da morte. Para homens de meia-idade sedentários, o exercício aeróbico associado à perda de peso reduz a pressão arterial e aprimoram o metabolismo da glicose e das gorduras. Devido aos seus efeitos sobre o músculo esquelético, o tecido adiposo, o fígado e a produção hormonal pancreática, os exercícios podem melhorar a ação da insulina e o controle da glicose sanguínea no diabetes tipo 2.

Segundo os autores, para ajudar no controle glicêmico, o exercício físico pode ser muito eficaz, pois o músculo esquelético consome boa quantidade da glicose transportada no sangue e uma sessão de exercício de moderada ou alta intensidade resulta em uma redução das concentrações plasmáticas de glicose e esse efeito pode durar vários dias. Os efeitos

imediatos de cada sessão de exercício sobre a sensibilidade insulínica dos músculos ativos (redução na concentração da insulina necessária para acarretar 50% da resposta máxima) são responsáveis pela melhora a longo prazo no controle glicêmico com o exercício regular, mais que as adaptações ocorridas a longo prazo na função tecidual por ação do exercício. E quando o indivíduo diabético retorna ao sedentarismo, a sensibilidade muscular à insulina diminui, sendo necessário mais insulina para remover a glicose sanguínea, pois os benefícios atingidos na homeostase da glicose sanguínea com o exercício regular se dissipam rapidamente depois que o treinamento é interrompido e se perdem completamente com várias semanas de inatividade. Um dos efeitos do exercício é o também aumento da sensibilidade do fígado à insulina. Uma maior sensibilidade à insulina para o transporte de glicose no músculo esquelético e no tecido adiposo após uma curta sessão de exercício resulta da translocação da proteína transportadora da glicose GLUT-4 do retículo endoplasmático para a superfície da célula e do aumento na quantidade total de GLUT-4. E essa maior sensibilidade à insulina por efeito do exercício representa para o portador de diabetes tipo 2 uma importante terapia que reduz suas necessidades de insulina.

O paciente hiperinsulinêmico que necessita de maior liberação de insulina para a regulação da glicose obtém os maiores benefícios do exercício regular. Essa observação continua sendo consistente com a teoria de que o exercício atua revertendo a resistência à insulina (isto é, o exercício faz aumentar a sensibilidade à insulina). A maior sensibilidade à insulina constitui um dos benefícios de saúde mais importantes que a atividade física regular proporciona ao diabético (MCARDLE; KATCH; KATCH, 2003, p. 454).

A prática de atividade física também tem sido considerada uma importante ferramenta no tratamento de indivíduos com diabetes do tipo 2. Programas de exercício físico têm demonstrado ser eficientes no controle glicêmico de diabéticos, melhorando a sensibilidade à insulina e tolerância à glicose e diminuindo a glicemia sanguínea desses indivíduos (CIOLAC; GUIMARÃES, 2004).

Conforme Canché e González (2005), a ênfase do tratamento do diabetes não é somente sobre os sintomas, mas também sobre o controle glicêmico e pressão arterial com o propósito de prevenir e retardar as complicações da diabetes, sendo o exercício considerado um dos pilares de tratamento da diabetes tipo 2.

Segundo McArdle, Katch e Katch (2003, p. 454), a combinação do exercício de resistência e treinamento de endurance aprimora os marcadores da resistência à insulina e a composição corporal para os indivíduos resistentes à insulina mais que o treinamento de endurance isolado e os benefícios obtidos com o treino de resistência e de endurance para a

hiperinsulinemia derivam mais dos efeitos específicos da ativação da massa muscular relativamente maior do que a ativada pelo treino de endurance e do gasto calórico adicional.

Conforme Ciolac e Guimarães (2004), geralmente o que é recomendado para indivíduos diabéticos tipo 2 é a prática de exercícios aeróbicos. Entretanto, se sabe que o exercício resistido também é benéfico no controle glicêmico da diabetes tipo 2. Este tipo de exercício pode também trazer muitos benefícios para diabéticos idosos, devido à diminuição da força e massa muscular decorrentes do envelhecimento, a qual afeta negativamente o metabolismo energético. Deste modo, o aumento da força e massa muscular por ação da prática de exercício resistido pode reverter esta situação, aprimorando o controle glicêmico desses indivíduos. Além disso, a atividade física pode ser eficiente na redução do nível de VLDL colesterol em indivíduos diabéticos tipo 2.

Segundo Canché e González (2005), avaliando em estudo a efetividade do exercício de resistência muscular nas taxas de hemoglobina A glicosilada (HbA1c), na força muscular e fortalecimento muscular percebido, e também explorando a influência da dieta, outros exercícios, hipoglicemiantes e manifestações associadas a episódios de hipoglicemia ou hiperglicemia sobre o controle glicêmico, durante doze semanas, duas vezes por semana com sessões de uma hora cada, em indivíduos diabéticos tipo 2, sendo estes divididos em um grupo experimental de 14 indivíduos e um grupo controle de 11, observou-se diminuição de 2,45% na HcA1c, significando redução importante para o controle glicêmico e melhoras na força e fortalecimento muscular percebido ($p < 001$), não ocorrendo efeito das co-váriáveis, indicando que este tipo de intervenção pode ajudar no controle glicêmico de adultos diabéticos tipo 2.

De acordo com Silva e Lima (2002), vários estudos apóiam a evidência de que o exercício físico reduz os níveis de glicemia em diabéticos. E, com esse objetivo eles realizaram um estudo para avaliar o efeito do exercício físico regular no controle glicêmico de diabéticos tipo 2 tratados e não tratados com insulina. Foram analisados 33 diabéticos com idades entre 45 e 75 anos, sendo realizados testes de glicemia jejum (GJ) pré e pós-teste, hemoglobina glicosilada (HbA1) pré e pós-teste e glicemia capilar, calculada a média das medidas em três dias alternados de exercício físico antes e em jejum e depois do exercício físico. Os participantes passaram por um programa de exercícios físicos com duração de 10 semanas, sendo reavaliados após estas. Este era constituído de quatro sessões semanais de uma hora cada, sendo esta dividida em cinco minutos de aquecimento (exercícios de alongamento e de circundunção de membros e tronco), 40 minutos de exercícios aeróbicos (caminhada, corrida ou bicicleta), 10 minutos de exercícios de resistência muscular localizada

(com pesos), e cinco minutos de resfriamento (com exercícios de alongamento, flexibilidade e relaxamento). Os exercícios foram de intensidade leve a moderada (50% a 80% da $F_{cm\acute{a}x.}$), calculada pela fórmula de Karvonen ($F_{cm\acute{a}x.}=220-idade$). Foram controladas a ingestão de alimentos, onde os participantes permaneceram nesta até o final do programa e de medicamentos, os quais foram registrados no início do programa de exercícios. Foram analisados também o perfil lipídico (CT, LDL-C, HDL-C e TG) medidos pré e pós-teste, a pressão arterial, medida em todas as sessões de exercício físico, a frequência cardíaca de repouso medida em todas as sessões e o índice de massa corpórea (IMC) pré e pós-teste. Os instrumentos usados para tais análises foram o exame de sangue em jejum para avaliação de laboratório e a glicemia capilar. Encontrou-se os seguintes resultados, a glicemia capilar média foi de 179 mg/dL pré-teste e de 148 mg/dL pós-teste, a HbA1 média foi de 9,5% pré-teste e de 8,5% pós-teste, a GJ média foi de 164,8 mg/dL pré-teste e de 156,4 mg/dL pós-teste. A diminuição crônica da glicemia foi significativa para $p<0,05$ por um programa de exercício físico regular. O diabético tipo 2 tem sua glicemia reduzida devido ao efeito agudo do exercício físico, mostrado na glicemia capilar, coletada antes e após uma sessão de exercício. Verificou-se nos lipídios plasmáticos níveis de CT, LDL-C, e TG menores e HDL-C maiores, destacando o importante papel do exercício físico na redução dos triglicerídeos e no aumento do HDL colesterol. Com relação à frequência cardíaca de repouso, observou-se diferenças significativas, demonstrando uma correlação ($r=-0,99$) inversamente proporcional à progressão do programa de exercício físico com a frequência cardíaca de repouso, percebeu-se uma melhora da eficiência cardíaca observada pela redução de mais ou menos 10bpm desta. Já na pressão arterial, não se observou diferença significativa após o programa, verificando-se uma pequena correlação entre exercício físico e melhora na PAS ($r=-0,45$) e PAD ($r=-0,30$). Com relação ao índice de massa corpórea (IMC) dos participantes, verificou-se que o programa de exercícios físicos foi significativo, ocorrendo uma redução de $0,65\text{Kg/m}^2$ na média do grupo, e a redução na quantidade de gordura corporal, proporcionada pelos exercícios físicos pode mediar alguns efeitos metabólicos do exercício físico aeróbico, pelo fato do excesso de gordura abdominal estar associada com a resistência à insulina e hiperinsulinemia.

Conforme os autores, este programa de exercício físico com diabéticos tipo 2 foi benéfico para a glicemia de jejum, HbA1, lipídios plasmáticos, frequência cardíaca de repouso e índice de massa corpórea e os resultados obtidos com este estudo concordam com o que se espera para o tratamento da diabetes tipo 2. Um dos efeitos benéficos do exercício, como a melhora da captação de glicose, que está elevada durante o exercício físico, mesmo

com baixos níveis insulinêmicos, explica a redução da glicemia de jejum isolada após o treinamento físico. O efeito do exercício físico agudo em indivíduos diabéticos tipo 2 explica-se pelo aumento na utilização de glicose quando comparados com diabéticos tipo 2 não treinados e tanto diabéticos tratados ou não com insulina têm o mesmo efeito hipoglicemiante em resposta ao exercício, salientando assim a importância do exercício físico para o tratamento do diabetes tipo 2, como resposta do seu efeito agudo (efeito de uma sessão de exercício físico). Durante o programa de exercícios, não houve ocorrência de hipoglicemia com nenhum participante. Cerca de 69,7% dos indivíduos mantiveram-se dentro da análise alimentar realizada antes do início do programa, com uma média de consumo diário de 9,3% de proteínas, 56,1% de carboidratos e 34,6% de lipídios. Foram relatadas também melhoras em alguns fatores como depressão, insônia, dores nos membros inferiores, maior sensação de bem estar e melhor relacionamento social.

Segundo McArdle, Katch e Katch (2003, p. 454), outro benefício relacionado ao exercício se refere à doença cardiovascular, pois o excesso de morbidez e de mortalidade no diabetes tipo 2 é resultante de doença cardíaca coronariana, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica em decorrência da aterosclerose acelerada. Os fatores de risco para essa doença incluem hiperinsulinemia, hiperglicemia, lipoproteínas plasmáticas anormais, alguns parâmetros da coagulação sanguínea e hipertensão, podendo estes serem minimizados por ação do exercício regular.

De acordo com autores, a perda de peso e a subsequente redução na gordura corporal e sua distribuição melhoram a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina. Porém, os benefícios do exercício sobre a perda de gordura podem ser subestimados, pois as modificações no peso corporal decorrente do exercício nem sempre refletem as mudanças mais favoráveis na composição corporal induzidas pelo exercício, que são a perda de gordura e aumento de músculo. Assim como ocorre com indivíduos não portadores de diabetes, a combinação de dieta e exercício regular reduz a gordura corporal nos diabéticos de forma mais efetiva que apenas qualquer um destes dois tratamentos. Também, o aumento na capacidade para a realização dos exercícios por parte dos diabéticos, tem como consequência uma redução da ansiedade, elevação do humor e auto-estima, maior sensação de bem-estar e de controle psicológico, maior socialização e melhor qualidade de vida.

O exercício regular contribui para retardar e até mesmo prevenir o início da resistência à insulina e do diabetes tipo 2 nas pessoas que correm um alto risco de virem a desenvolver essa doença. Os benefícios do exercício são particularmente pronunciados nos indivíduos obesos e talvez em todas as pessoas com maior deposição de gordura abdominal

(MCARDLE; KATCH; KATCH, 2003, p. 454).

1.3.6 Diabetes e sistema imune

Conforme Goldfine, Shoelson e Lee (2006), o envolvimento de diabetes e sistema imune (inflamação), datam de mais de um século, quando altas doses de salicilato (5,0-7,5 g/d), utilizado para tratamento de doenças inflamatórias, demonstraram reduzir a glicosúria em pacientes diabéticos, concluindo-se que este poderia fazer os sintomas do diabetes desaparecerem.

Segundo os autores, o tecido adiposo tem atraído grande atenção como sítio patogênico de resistência insulínica induzida pela obesidade, particularmente porque mudanças na adiposidade são facilmente reconhecidas, mas também porque a gordura produz proteínas bioativas rapidamente detectadas e refletem o estado inflamatório. Entretanto, ainda é estabelecido que toda gordura não é igual, pois o tecido adiposo subcutâneo difere da gordura visceral em tamanho de célula, atividade metabólica e resistência insulínica. A gordura visceral é mais patogênica. O adipócito por si só é essencial para o desenvolvimento da inflamação induzida pela obesidade. Proteínas produzidas pelos adipócitos, TNF- α , IL-6, resistina, leptina, adiponectina, MCP-1 e outras, podem iniciar cooperativamente o processo inflamatório, porém, como muitas células imunes produzem muitas das mesmas substâncias, com exceção da leptina e adiponectina, fica difícil pontuar precisamente os sítios de produção.

Conforme Duncan e Schmidt (2001), o diabetes mellitus tipo 2, caracterizado por um perfil imuno-metabólico de acordo com a ativação do sistema imune inato, pode ser uma doença deste sistema.

O sistema imune humano consiste de ambas imunidades adquirida (específica) e inata (relativamente não-específica). A primeira se baseia em processos celulares de antígenos únicos que produzem anticorpos e outras moléculas imunes específicas a eles. Já a imunidade inata se refere às respostas imediatas a ameaças a integridade corporal, onde seus mecanismos incluem barreiras físicas como quimiocinas e citocinas, sistema complemento, células brancas como monócitos, macrófagos e neutrófilos, com ação bactericida, embora relacionado aos mecanismos imunes adquiridos, é distinto das células T e B da imunidade adquirida. Apesar do sistema imune inato ser mais primitivo que o adquirido, ele exerce papel fundamental na sobrevivência humana. Dentre suas células, as citocinas antiinflamatórias, o

fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e leptina podem estar ligados aos processos de desenvolvimento da doença e a ativação deste sistema pode levar a mudanças fundamentais no metabolismo corporal. Todos os componentes da resposta inflamatória e da disfunção endotelial que se relacionam à doença cardiovascular, na síndrome metabólica e diabetes também estão de alguma forma relacionados ao sistema imune inato. Alguns componentes indicam a presença de ativadores do sistema como infecções, fumo, seus mediadores metabólicos como proteína C-reativa, ácido sílico, e ainda outros que resultam em sua ativação, como adesão de moléculas e vasoconstrição.

De acordo com os autores, devido ao importante papel complementar da imunidade inata e do sistema neuroendócrino em resposta ao estresse, é importante considerar possíveis ligações destes sistemas no desenvolvimento da síndrome metabólica. Alterações neuroendócrinas, especialmente perturbações do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal, é um importante caminho para a síndrome metabólica, onde o estresse diário poderia levar à desregulação do feedback neste eixo, com um biorritmo de cortisol alterado e inibição da produção de hormônios sexuais e do hormônio de crescimento. Concomitantemente, o sistema nervoso simpático seria ativado e as conseqüências metabólicas sugeridas incluem obesidade central e resistência à insulina. Neste caminho, nota-se que as citocinas antiinflamatórias são importantes estimulantes do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal, levando a uma secreção de cortisol elevada e inibição da produção de hormônios sexuais. A ativação sistêmica de importantes citocinas poderia contribuir para a patogênese da síndrome metabólica, diabetes, e doença coronariana. As ações de citocinas podem resultar diretamente em resistência à insulina, um mecanismo básico na patogênese da diabetes tipo 2, assim como a condição dislipidêmica típica da síndrome. Em adição, via ativação endotelial, eles poderiam favorecer a vasoconstrição e hemostase, levando à inclusão da ativação endotelial crônica (disfunção endotelial) como parte integrante da resposta inflamatória sistêmica crônica. Assim considerando, é possível propor que a ativação crônica do sistema imune inato seja a base da síndrome metabólica, assim como o território para a diabetes e doença cardiovascular.

Segundo Duncan e Schmidt (2001), o sistema imune inato, condicionado por fatores genéticos e programas imuno-metabólicos (perfil de expressão de gene alterado) pode ser ativado por uma série de elementos, como infecção, trauma físico e estresse emocional. Componentes deste sistema, através de seus efeitos na resistência à insulina e talvez também através do ganho de peso e obesidade central, poderiam ser mecanismos patogênicos básicos para o desenvolvimento e manutenção da síndrome metabólica. Também, as citocinas inflamatórias induzem a elevação dos triglicerídeos e a redução de HDL-C, principalmente

quando associada com a obesidade e pode produzir ativação endotelial, com uma tendência resultante em vasoconstrição (hipertensão) e alterações hemostáticas. Por outro lado, a obesidade pode reforçar a hiperatividade imune inata, pois o tecido adiposo é uma importante fonte de mediadores antiinflamatórios como TNF- α , IL-6 e leptina. Desta maneira, a superprodução das chamadas adipocitocinas e outros agentes inflamatórios, poderiam manter um estado de ativação crônica do sistema imune inato, perpetuando a base inflamatória sistêmica da síndrome. Ainda, é possível que a resistência à insulina, uma vez instalada, poderia também reduzir as ações inibitórias da insulina na fase aguda, também favorecendo a manutenção de um estado crônico de inflamação.

Conseqüentemente, dependendo da predisposição genética, dos resultados de fatores estressantes incorporados na expressão destes antecedentes genéticos, do estilo de vida e fatores ambientais, esta ativação crônica do sistema imune inato poderia levar ao desenvolvimento de diabetes e doença coronariana. Assim considerando, a dimensão de cada, e os caminhos patogênicos pelos quais a diabetes pode de forma independente contribuir para a doença cardiovascular permanecem para ser esclarecidos. Uma possibilidade é de que a hiperglicemia induza as citocinas antiinflamatórias e suas conseqüências deletérias. Em indivíduos diabéticos com elevada contagem de leucócitos (>7700 células/mm³) na linha de base têm cerca do dobro de risco de sofrer um infarto.

Conforme Oliveira, Rogatto e Luciano (2002), a elevada taxa de glicose, característica comum do diabetes não tratado, pode resultar em desidratação das células teciduais aumentando a taxa de leucócitos, em decorrência da pressão osmótica aumentada nos líquidos extracelulares causando a transferência osmótica da água para fora das células. Além do efeito direto da desidratação celular, a perda de glicose na urina resulta em diurese osmótica e o efeito global é a grande perda de líquido na urina, aumentando o número das células sanguíneas, induzindo a uma leucocitose fisiológica.

De acordo com Duncan e Schmidt (2001), uma melhor compreensão do papel do sistema imune inato na fisiopatologia da obesidade, diabetes, síndrome metabólica e doença cardiovascular, assim como as causas da ativação crônica deste sistema podem levar à importantes avanços na prevenção e tratamento destas doenças crônicas.

Segundo Wellen e Hotamisligil (2005), sabe-se que a obesidade está associada a um estado crônico de inflamação e que a interseção dos dois contribui para o diabetes, pois muitos hormônios, citocinas, proteínas sinalizadoras, fatores de transcrição e lipídios bioativos podem ter função imunológica ou metabólica, onde os sistemas metabólico e imune podem regular um ao outro. A resposta inflamatória normal depende de suporte metabólico e

a redistribuição energética, especialmente a mobilização de lipídios, tem importante papel na fase aguda de resposta à infecção. Entretanto, a integração de metabolismo e imunidade, que sob condições normais é benéfica para a manutenção de uma boa saúde, pode se tornar maléfica em condições de desafio metabólico, como nos casos de hiponutrição ou hipernutrição, onde este último refere-se à obesidade, associada a um estado de atividade imune aberrante, que por sua vez relaciona-se a doenças inflamatórias como diabetes, doenças do fígado, respiratórias e arteroesclerose.

Conforme os autores, o primeiro componente molecular identificado há pouco mais de uma década e que relaciona inflamação e obesidade é o TNF- α , identificado com a descoberta de que há uma super-expressão desta citocina no tecido adiposo do obeso. Assim, sabe-se que a produção excessiva de TNF- α no tecido adiposo é uma importante característica da obesidade e contribui de forma significativa para a resistência à insulina. A obesidade é caracterizada por uma resposta inflamatória e muitos mediadores da inflamação agem de forma similar ao TNF- α sobre a insulina durante a obesidade. Em adição às citocinas inflamatórias que regulam a homeostase metabólica, moléculas típicas dos adipócitos podem também regular a resposta imunológica. A leptina é um hormônio que exerce importantes funções tanto na imunidade inata como na adquirida e a falta desta pode prejudicar a imunidade. A adiponectina, resistina, IL-6, MCP-1, entre outras, são também exemplo de moléculas com atividade imunológica produzidas nos adipócitos.

Os lipídeos por si só também participam da regulação coordenada da inflamação e metabolismo. Concentrações elevadas de lipídeos plasmáticos são características da obesidade, infecção e outros estados inflamatórios. A hiperlipidemia na obesidade é em parte responsável por induzir a resistência insulínica periférica e a dislipidemia e contribui para o desenvolvimento da arteroesclerose.

De acordo com Wellen e Hotamisligil (2005), descobertas de que a obesidade é caracterizada pela acumulação de macrófagos no tecido adiposo deu outra dimensão ao conhecimento do desenvolvimento da inflamação do tecido adiposo na obesidade, pois os macrófagos no tecido adiposo podem contribuir para a produção de mediadores inflamatórios, o que sugere uma importante influência destes na promoção da resistência insulínica. Sob condições normais, os adipócitos estocam lipídeos e regulam a homeostase metabólica e os macrófagos atuam na resposta inflamatória, apesar dos dois tipos de células terem capacidade de exercerem ambas funções. Na obesidade, o tecido adiposo se torna inflamado, sendo produtor de citocinas inflamatórias pelos adipócitos, o que é crucial para o desenvolvimento da resistência insulínica periférica.

Segundo Goldfine, Shoelson e Lee (2006), a descoberta da presença de macrófagos no tecido adiposo, ajudaram a reelaborar o conhecimento sobre o mecanismo de como a obesidade aumenta o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 e síndrome metabólica e o conceito de que resistência insulínica e diabetes tipo 2 têm componentes imunológicos, compreendendo como a inflamação modula o metabolismo, forneceram novas oportunidades para o uso de estratégias antiinflamatórias na correção das consequências metabólicas do excesso de adiposidade. No processo inflamatório, acredita-se que os estes o iniciam e que os macrófagos servem para ampliar o sinal.

Conforme Wellen e Hotamisligil (2005), para a resposta imunológica, a integração entre macrófagos e adipócitos faz sentido, pois ambas células participam da resposta imunológica inata, os macrófagos com o papel de assassinos de patógenos e na secreção de citocinas inflamatórias e quimiocinas e os adipócitos através da liberação de lipídeos que podem modular o estado inflamatório ou participar na neutralização dos patógenos. Considera-se assim a acumulação de macrófagos no tecido adiposo como característica não somente da obesidade, mas de estados inflamatórios como um todo.

A obesidade promove estados crônicos de inflamação e resistência insulínica. Entretanto, mesmo na ausência de obesidade a infusão de citocinas inflamatórias ou lipídeos em animais pode causar resistência insulínica. Adicionalmente, pessoas portadoras de outras condições inflamatórias crônicas, como hepatite-C, artrite reumatóide, com altas concentrações de TNF- α , correm maior risco de desenvolvimento de diabetes e doenças cardiovasculares, assim como a obesidade e inflamação também estão ligadas a doenças do aparelho respiratório como asma e talvez câncer e outras patologias. A remoção de mediadores inflamatórios, como TNF- α , JNK e IKK podem proteger contra a resistência insulínica e o tratamento com drogas que têm estes como alvo, como os salicilatos, podem melhorar a sensibilidade insulínica. Os dados existentes sugerem que o diabetes tipo 2 é uma doença inflamatória e que esta inflamação é a causa primária da obesidade ligada à resistência insulínica, hiperglicemia e hiperlipidemia, mais do que uma mera consequência.

De acordo com os autores, um segundo mecanismo que pode ser importante para o início da inflamação na obesidade é o estresse oxidativo. Devido à grande quantidade de glicose que chega ao tecido adiposo, a elevada utilização de glicose pelas células endoteliais em condições hiperglicêmicas causa produção excessiva de EROS, o que pode trazer prejuízo oxidativo e ativar sinais inflamatórios. O prejuízo endotelial no tecido adiposo pode atrair células inflamatórias como os macrófagos para os seus sítios e exacerbar a inflamação local. A hiperglicemia também estimula a produção de EROS nos adipócitos, o

que leva a uma produção elevada de citocinas anti-inflamatórias.

Segundo Wellen e Hotamisligil (2005), talvez o estresse ocasionado pela obesidade seja similar ao estresse ocasionado por uma infecção, onde o organismo reage à obesidade como reagiria a uma infecção, mostrando assim a interdependência dos sistemas imune e metabólico.

Conforme Cavalcanti (2006), a presença excessiva de glicose pode prejudicar muitas funções sanguíneas, inclusive do sistema imunológico, aumentando assim o risco do diabético contrair algum tipo de infecção. Isso ocorre porque os leucócitos, responsáveis pela imunidade, ficam menos eficazes em condições hiperglicêmicas. A alta concentração de glicose sanguínea é condição ideal para proliferação de invasores patogênicos, estando algumas áreas mais susceptíveis a eles, como boca, gengiva, pulmões, pele, pés, genitais e locais de incisão pós-cirúrgica e ferimentos em geral, sendo assim necessário grande cuidado com isto, além do controle da glicemia.

1.3.7 Diabetes, sistema imune e exercício

De acordo com Oliveira, Rogatto e Luciano (2002), o exercício físico regular melhora as condições do diabetes, facilitando a captação periférica de glicose e o metabolismo do glicogênio. Entretanto, pouco se sabe sobre os efeitos do exercício sobre o sistema imune de portadores de diabetes.

Sabe-se que a frequência e intensidade do exercício têm influência sobre as subpopulações de leucócitos, assim como o tempo que se demora para fazer a coleta de sangue após a última sessão de exercício, pois as células podem retornar aos níveis basais, não demonstrando alteração.

Com o exercício, pode ocorrer também uma neutrofilia, devido ao aumento do débito cardíaco por efeito da adrenalina, resultando em aumento e movimento dos polimorfonucleares, incluindo neutrófilos e eosinófilos, ao longo dos vasos sanguíneos e liberação destes dos pulmões, baço e fígado. Neste caso, o tempo que se leva para fazer a coleta de sangue, também tem influência sob possíveis alterações agudas, pois um repouso de 24 horas pode eliminar essa possibilidade.

Segundo Oliveira, Rogatto e Luciano (2002), a prática crônica de exercício físico traz adaptações orgânicas de acordo com as exigências e o tipo de atividade. Com o

objetivo de verificar os efeitos de um treinamento físico de alta intensidade sobre a contagem total e diferencial de leucócitos de ratos diabéticos, realizaram estudo com 20 ratos machos Wistar, induzidos à diabetes por administração de aloxana, os quais foram divididos em quatro grupos, controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT). Os animais dos grupos CT e DT foram submetidos a um protocolo de treinamento com duração de seis semanas com cinco sessões semanais de treinamento, consistido de quatro séries de 10 saltos intercaladas por um minuto de intervalo, realizado em piscina com nível de água correspondente a 150% do comprimento corporal e sobrecarga correspondente a 50% da massa corporal dos animais. Após o período experimental foram feitas duas coletas de sangue, 24 horas após a última sessão de treinamento. Nos resultados encontrou-se glicemia elevada nos animais diabéticos e insulinemia reduzida. Não se observou diferenças significativas na contagem diferencial dos linfócitos, neutrófilos, eosinófilos e contagem total de leucócitos, porém foi observado aumento dos monócitos entre os grupos treinados, em decorrência do tempo que se levou para a coleta de sangue, eliminando a possibilidade de alterações agudas, observando-se assim efeitos decorrentes apenas do treinamento. Como os monócitos são células precursoras dos macrófagos, sendo responsáveis pela fagocitose, esse aumento pode ser uma adaptação importante do sistema de defesa. Observou-se também redução do peso do timo em decorrência do treinamento e diabetes nos grupos CT, DS e DT, mostrando involução deste órgão. Com os resultados encontrados, os autores concluíram que o protocolo de treinamento físico intenso não melhorou o estado metabólico geral do diabetes, não modificando também o número total ou diferencial de alguns leucócitos, porém, o aumento no número de monócitos nos animais treinados pode representar aprimoramento da resposta imunológica em função do exercício.

1.3.8 Precauções para a prática de atividade física com diabéticos

De acordo com McArdle, Katch e Katch (2003, p. 454), em um trabalho com exercícios para portadores de diabetes deve se considerar as possíveis complicações do exercício, as quais podem ser minimizadas por uma triagem apropriada dos participantes antes de iniciarem um programa com exercícios e monitorando-os com extremo cuidado durante o exercício depois que o programa já começou. O quadro abaixo apresenta os principais problemas relacionados ao exercício físico com diabéticos.

Conforme Ciolac e Guimarães (2004), recomenda-se em um trabalho com diabéticos tipo 2, a avaliação cardiovascular, verificar a presença de doença arterial periférica (sinais e sintomas de claudicação intermitente, diminuição ou ausência de pulsos, atrofia de tecidos subcutâneos), retinopatia, doença renal e neuropatia autonômica. Nenhuma dessas doenças impede a participação do diabético em programas de atividade física, entretanto elas têm influência sobre a modalidade e intensidade dos exercícios utilizados no programa.

Quadro 15 - Problemas potenciais de exercitar-se com diabetes tipo 2

Sistema	Problema potencial
Sistêmico	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia retiniana • Aumento da proteinúria • Aceleração das lesões microvasculares
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> • Arritmias cardíacas • Doença cardíaca isquêmica (com frequência silenciosa) • Pressão arterial excessiva durante o exercício • Hipertensão ortostática pós-exercício
Metabólico	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da hiperglicemia • Aumento da cetose
Músculo esquelético	<ul style="list-style-type: none"> • Úlceras no pé (na presença de neuropatia) • Lesão ortopédica relacionada à neuropatia • Doença articular degenerativa acelerada

Fonte: McArdle, Katch e Katch (2003, p. 454)

Durante a prática de atividade física, deve ser dada atenção à vestimenta adequada. O uso de roupas leves e confortáveis é recomendado (camiseta, shorts ou calças de tãctel ou cotton). Quando caminhada ou corrida é realizada, recomenda-se a utilização de calçados confortáveis, com solado macio e boa absorção de impacto. Também deve se dar atenção para o controle da hidratação antes de iniciar e durante a sessão de exercício, principalmente em indivíduos diabéticos (CIOLAC; GUIMARÃES, 2004).

Segundo os autores, para os portadores de diabetes, deve se ter cuidado especial em relação aos pés e ao controle glicêmico. Para tanto, é recomendado o uso de palmilhas macias e meias de algodão para minimizar traumas e manutenção dos pés secos. Recomenda-se também a verificação constante por parte dos diabéticos da presença de bolhas ou qualquer outro tipo de ferimento, antes e ao final de cada sessão de exercício. Para aqueles que fazem uso de insulina ou qualquer medicamento para controle da glicemia sanguínea, deve-se considerar os horários de uso destes, para que o exercício não seja realizado em estado hipoglicêmico.

De acordo com McArdle, Katch e Katch (2003, p. 445), a hipoglicemia é o distúrbio mais comum na homeostasia da glicose durante o exercício em portadores de diabetes que tomam insulina exógena, onde o estado hipoglicêmico é grave naqueles submetidos à terapia insulínica intensiva com o objetivo de normalizar as concentrações plasmáticas de glicose durante o dia inteiro. Em condições normais, a hipoglicemia pode ocorrer durante o exercício prolongado e intenso quando a liberação de glicose hepática não acompanha a maior utilização deste substrato pelo músculo ativo. Pessoas com diabetes tipo 2 frequentemente demonstram tolerância reduzida ao exercício, independentemente do controle glicêmico, sendo fatores contribuintes a genética, características indesejáveis relacionadas ao estilo de vida, gordura corporal excessiva e atividade física precária.

O quadro a seguir apresenta as diretrizes acerca do exercício para o indivíduo diabético. Estas se aplicam também ao portador de diabetes tipo 1 bem controlado.

Quadro 16 - Diabetes, hipoglicemia e exercício

As pessoas com diabetes tipo 1 ou tipo 2 podem e devem exercitar-se regularmente como parte de um esquema abrangente de tratamento. A hipoglicemia representa o principal risco do exercício para os pacientes que tomam insulina ou agentes hipoglicêmicos orais. Uma pessoa diabética fisicamente ativa terá que prestar muita atenção ao seguinte:

- Sinais de alerta de hipoglicemia
- Resposta imediata a um ataque de hipoglicemia
- Tratamento da hipoglicemia de início tardio

Sinais de Alerta de Hipoglicemia

Os sintomas de hipoglicemia moderada e grave (ver quadro) resultam de um suprimento inadequado de glicose ao cérebro. Em geral, os sintomas hipoglicêmicos aparecem somente depois que a concentração sanguínea de glicose cai para menos de 60 mg/dl.

Os sintomas de glicose sanguínea baixa variam consideravelmente. Algumas pessoas diabéticas com neuropatia autônoma que perdem a capacidade de secretar os hormônios semelhantes à adrenalina em resposta à hipoglicemia experimentam *inconsciência hipoglicêmica*. Esses indivíduos necessitam de monitoração regular da glicose sanguínea durante e após o exercício. Os indivíduos que tomam medicações β -bloqueadora também correm um maior risco de virem a desenvolver inconsciência hipoglicêmica.

Sinais de Alerta de Hipoglicemia

Reações hipoglicêmicas leves

- Tremor ou agitação
- Nervosismo
- Frequência cardíaca acelerada
- Palpitações
- Aumento da transpiração
- Fome excessiva

Reações hipoglicêmicas moderadas

- Cefaléia

continua

continuação

- Irritabilidade e alterações bruscas do humor
- Concentração e atenção deterioradas
- Confusão mental
- Sonolência

Reações hipoglicêmicas graves

- Ausência de resposta
- Inconsciência e coma
- Convulsões

Ataque de Hipoglicemia: O Que Fazer

1. *Responder rapidamente:* As reações hipoglicêmicas se manifestam bruscamente e progredem com rapidez.
2. *Interromper o exercício:* Testar a glicose sanguínea para confirmar a hipoglicemia.
3. *Comer ou beber carboidratos:* Consumir imediatamente 10 a 15g de um açúcar simples. Uma pessoa diabética deve conduzir sempre um carboidrato de alto índice glicêmico ao exercitar-se (p.ex., açúcar-cande duro, cubos de açúcar, passas, suco). O consumo de sorvetes ou chocolates constitui uma escolha inadequada; seu alto índice lipídico deprime o índice glicêmico e dificulta a absorção da glicose.
4. *Repousar por 10 a 15 minutos:* Isso torna possível a absorção intestinal de glicose. Testar os níveis sanguíneos de glicose antes de reiniciar o exercício. Se a glicose sanguínea registra um valor inferior a 100 mg/dl, não se exercitar, mas comer mais açúcar.
5. *Voltar a monitorar durante o exercício:* Após reiniciar o exercício, prestar muita atenção aos sinais adicionais de hipoglicemia. Se possível, determinar a glicose sanguínea dentro de 30 a 45 minutos.
6. *Reabastecer imediatamente os carboidratos após o exercício:* Consumir carboidratos complexos. Se a ingestão de carboidratos não eleva a concentração sanguínea de glicose, estar preparado para administrar glucagon pela via subcutânea a fim de elevar os níveis de glicose.

Hipoglicemia de Início Tardio

A hipoglicemia de início tardio descreve a condição de uma glicose sanguínea excessivamente baixa que ocorre mais de 4 horas (e até 48 horas) após o exercício. Isso ocorre mais frequentemente nos indivíduos que estão começando a exercitar-se ou após uma sessão de trabalho extenuante. Já que a sensibilidade à insulina continua sendo alta por 24 a 48 horas após o exercício, a hipoglicemia de início tardio representa um grande problema para muitos diabéticos medicados. As seguintes precauções poderão proteger contra a hipoglicemia de início tardio.

- Ajustar a posologia da insulina ou de outras medicações antes de exercitar-se. Se necessário, aumentar a ingestão de alimentos antes e durante o exercício.
- Se o exercício durar mais de 45 minutos, monitorar a glicose sanguínea a intervalos de 2 horas por 12 horas durante a recuperação ou até a hora de deitar-se para dormir. Pensar em reduzir a insulina ou os agentes hipoglicêmicos orais até a hora de deitar-se. Antes de retirar-se, ingerir algum alimento de baixo índice glicêmico para aumentar os níveis sanguíneos de glicose.
- Ter cautela ao iniciar um programa de exercícios. Começar lentamente e aumentar gradualmente a intensidade do exercício e sua duração durante um período de 3 a 6 semanas.

continua

continuação

- Se planeja exercitar-se por mais de 45 a 60 minutos, fazê-lo com um amigo que possa ajudar em uma emergência. Levar sempre alguns lanches e os números de telefones importantes (médico, hospital, casa) e usar uma pulseira ID médica.

Ajustes nos Níveis de Insulina

Para o exercício intenso, pensar no seguinte:

- Insulina de ação intermediária: Reduzir a dose em 30 a 35% no dia do exercício.
- Insulina de ação intermediária e curta: Omitir a dose se a mesma precede normalmente o exercício.
- Doses múltiplas de insulina de ação rápida: Reduzir a dose antes de exercitar-se em 30% e suplementar com um alimento rico em carboidratos.
- Infusão subcutânea contínua de insulina: Eliminar o bolo da hora da refeição ou o acréscimo de insulina que precede ou acompanha o exercício.
- Por 1 hora, evitar exercitar os músculos que receberam a injeção de insulina de ação rápida.
- Evitar os exercícios no final da tarde.

Fonte: McArdle, Katch e Katch (2003, p. 453).

2 METODOLOGIA

A apresentação e análise de todos os dados e a revisão de literatura compõem o relatório da pesquisa. O trabalho foi realizado através de estudo bibliográfico, sendo utilizados artigos e livros. Empregou-se através do processo de investigação, a busca de referencial em órgãos indexados como MEDLINE, LILACS, entre outros. Foi realizada também pesquisa de campo com indivíduos portadores de diabetes melito tipo 2, para análise e discussão dos resultados encontrados.

2.1 SUJEITOS

Para a realização do estudo foram selecionados seis pacientes diabéticos tipo 2 sedentários provenientes da Casa do Diabético de Franca com idade entre 37 e 76 anos de ambos os gêneros.

Os pacientes foram selecionados por aceitação voluntária após convite formal dos pesquisadores, o qual foi acompanhado por Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, sendo este assinado (duas vias iguais), onde uma ficou em poder dos voluntários do estudo e outra em poder dos pesquisadores. A inclusão dos seis pacientes ocorreu após a assinatura do referido termo acompanhado por atestado de liberação médica para participação em um programa de condicionamento físico misto aeróbio/anaeróbio (treinamento condicionante – circuito com pausa ativa) para grupos musculares de membros superiores e inferiores alternados com exercícios de potência aeróbia.

Cabe aqui ressaltar que, apesar de ser alto o número de pacientes portadores de diabetes tipo 2 cadastrados na Casa do Diabético de Franca, sendo que o convite foi feito a todos, a baixa adesão de participantes no estudo ocorreu em função da distância entre o local de execução do programa de exercícios (Centro Esportivo da Unifran - academia) e as residências dos respectivos pacientes. Uma das razões para a não participação de muitos deles foi a impossibilidade de locomoção de suas casas até a universidade. Outro fator limitante

bastante importante foi a falta de interesse em participar de muitos pacientes, visto que muitos relataram não gostar de fazer exercícios físicos, relatando também a dificuldade de aceitação da própria doença e da importância dos exercícios como meio auxiliar de tratamento, sendo que todos os benefícios à saúde foram amplamente explicados.

Aos pacientes previamente selecionados foram apresentados todas as características e objetivos do estudo. Além disso, foi assegurado total anonimato na divulgação dos resultados, bem como ampla e contínua informação dos resultados por parte de cada sujeito por meio de acesso específico aos seus respectivos prontuários. Foi assegurada ainda a cada sujeito do estudo a opção de abandono do estudo sem qualquer necessidade de justificativa prévia e a qualquer momento, se assim o decidisse.

O projeto, que seguiu rigorosamente as deliberações da Resolução CNS 196/96, se iniciou, após aprovação pelo CEP da Universidade (Anexo A).

2.2 VARIÁVEIS ESTUDADAS

2.2.1 Hemograma

2.2.1.1 Hemitograma: Hemácias e Hematócrito

Para a contagem de hemácias por 1mm^3 de sangue foi utilizada solução tampão fosfato de sódio (PBS) a 0,1M com $\text{pH}=7.4$ na proporção de 1:200 em hemocítmetro (STIBBE; WEISE; SEIDEL, 1985). Para o cálculo foi utilizada a fórmula: $\text{Hm} \times 5 \times 200 \times 10$, onde: Hm = número total de hemácias contadas (em $1/5$ de mm^2); 5 = factor de conversão para 1mm^2 ; 200 = factor de conversão da diluição utilizada; 10 = factor de conversão para 1mm^3 (profundidade da lâmina). O resultado foi obtido em número de células/ mm^3 . Os valores de hematócrito foram determinados em percentagem pela técnica de micro-hematócrito em leitor de microcapilar por centrifugação (International Microcapillary Reader – IEC) (NASCIMENTO et al., 2004).

2.2.2 Leucograma: contagem total e diferencial de leucócitos

A contagem absoluta e relativa das células sanguíneas de defesa foi realizada a partir de amostras de sangue total, de 10 ml, coletadas em tubos Vacutainer®, heparinizados procedida por contagem por método cromatográfico automatizado por Coloração de Leishmann. O corante de Leishmann é constituído de uma mistura de eosinatos de azul de metileno (eosina azul de metileno 1,5g, Álcool metílico P.A. q.s.p. 1000mL) dissolvidos em álcool metílico para fixação do esfregaço. Os elementos figurados do sangue têm afinidade eletiva para as cores da anilina ácida, básica ou neutra. O núcleo das células cora-se de azul, devido ao azul de metileno, que é um corante básico, enquanto a eosina, que possui característica ácida, atua sobre os elementos citoplasmáticos (BIOSHOP, 2007).

O procedimento técnico do método consiste em preparar o esfregaço laminar a partir das amostras de sangue total. A partir daí, o esfregaço foi coberto com o Corante Leishman e foram aguardados até 3 minutos para a fixação do esfregaço. Decorrido este tempo, o esfregaço foi coberto com igual volume do corante em água destilada ou solução tampão para que se iniciasse o processo de coloração. Após esta etapa aguardou-se 15 minutos, ao final dos quais as lâminas foram cuidadosamente lavadas em água corrente e deixadas para secagem em temperatura ambiente em posição vertical. Finalmente foram examinadas por automação com objetiva de imersão.

Nesse processo foram avaliadas e contadas o número absoluto de leucócitos e o os números relativos de suas sub-populações, respectivamente:

Heritograma:

Hemáceas (coloração rósea)

Leucograma:

Leucócitos:

-Linfócitos:(Núcleo: azul-violeta, Citoplasma: Azul)

-Monócitos: (Núcleo: azul-violeta Citoplasma: Azul claro)

-Basófilos: (Núcleo: azul escuro a púrpura Citoplasma: totalmente coberto por granulações azul escuro)

-Eosinófilos: (Núcleo: azul Citoplasma: rosa pálido Granulações: Laranja a vermelho)

-Plaquetas: azul

Todas as contagens foram realizadas em todos os sujeitos participantes do

estudo em dois momentos distintos: antes do início do protocolo de treinamento (Pré-Treino) e ao final de 10 semanas do protocolo de treinamento físico misto (Pós-Treino).

2.2.3 Glicemia

Com o intuito de elevar o controle de segurança das sessões de treinamento, a cada sessão do mesmo foram efetuadas também três coletas de glicemia capilar, sendo a primeira antes do início da sessão de exercícios, a segunda, 30 minutos após o início e a última após o término da sessão de exercícios, para controle da glicemia.

A glicemia capilar foi determinada por aparelho glicosímetro Accucheck Active® (Accurex®) por fotometria de refletância com memória para 200 resultados com data e hora faixa de medição de 10 a 600 mg/dl, codificado por meio de chip de código e coleta de sangue com a tira de teste fora do monitor.

2.2.4 Parâmetros hemodinâmicos

Para aumento do controle de segurança do protocolo, juntamente com as análises da glicemia foram feitas três aferições da pressão arterial e frequência cardíaca nos dias de treino, para controle destas, sendo que todos os participantes também utilizaram frequencímetro durante a sessão de exercícios. Foram realizadas também anamneses e avaliações físicas antes do início do programa de exercícios e após o término deste.

2.3 PROTOCOLO DE TREINAMENTO FÍSICO

Um programa de condicionamento físico misto aeróbio/anaeróbio (treinamento condicionante – circuito com pausa ativa) foi empregado para grupos musculares de membros superiores e inferiores alternados com exercícios de potência aeróbia, incluindo exercícios

com bola suíça, durante um período de 10 semanas, com frequência de três vezes por semana, uma hora por dia no período matutino.

Os exercícios foram progressivos e dependentes da percepção subjetiva de esforço de cada indivíduo (carga justa – resistido / esteira – velocidade moderada) mensurada e corrigida pela Escala Subjetiva de Esforço de Borg (BORG, 1982).

O programa de exercícios foi constituído dos seguintes exercícios (Apêndices A e B):

- Tríceps bilateral + ponte adutora no solo (utilização de bola pequena de borracha);
- Abdominal reto com elevação da bolinha (utilização de bola de borracha) / abdominal reto na bola com elevação da bolinha (utilização de bola suíça e bola pequena de borracha);
- Cadeira extensora;
- Puxador aberto;
- Abdominal infra solo (utilização de bola suíça);
- Leg press 90°;
- Rosca simultânea com rotação na bola (utilização de bola suíça);
- Crucifixo aberto + ponte adutora no solo (utilização de bola pequena de borracha).

Após aquecimento e alongamento inicial, parte deste com uso da bola suíça, os exercícios eram realizados de dois em dois (exercícios diferentes para grupos musculares distintos) séries alternadas (três séries de 15 repetições inicialmente e a partir da quarta semana três séries de 12 repetições), onde após o término das três séries em dois exercícios distintos, eram realizados três minutos na esteira e assim sucessivamente com os outros exercícios (3 para 3). No final da sessão de exercícios, era realizado o alongamento/relaxamento, parte também com uso da bola suíça e posteriormente a última coleta de glicemia capilar e aferições de pressão arterial e frequência cardíaca.

2.4 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Após a coleta de dados os resultados numéricos obtidos foram então submetidos a tratamento estatístico descritivo e subsequente normalização e distribuição

paramétrica e apresentados em médias e desvios padrão. Em seguida, foi aplicado *t Student* para comparação momentânea de dados pareados entre os valores obtidos nas fases pré-treinamento e fase pós-treinamento. Em todos, o coeficiente mínimo de significância estatística foi admitido para 5% de erro ($P \leq 0,05$).

Para tanto, foi empregado o pacote *Software Statistics*®, para PC em sistema operacional Windows®, versão 5.7.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 1 apresenta os dados relativos às hemácias nas fases pré e pós-treinamento. Nela é possível observar que as 10 semanas de treinamento misto não foram capazes de promover alterações sensíveis nas concentrações de células e do hematócrito. Como esperado, mesmo submetido a treinamento de intensidade variada, não apresentou alterações desses parâmetros, o que pode indicar que o período de 10 semanas de treinamento não tenha sido suficiente para tal.

Esta resposta pode ser parcialmente explicada pelo fato de que diferentemente de alguns animais, o homem não apresenta estoques adicionais de hemácias no baço, as quais poderiam ser liberadas para a corrente sanguínea por consequência da resposta simpática ocasionada pelo exercício intenso. Assim, mesmo sobre o estresse fisiológico significativo promovido pelo protocolo de exercícios mistos, as alterações de hemácias e consequentemente do hematócrito não foram observadas ao final das 10 semanas de treinamento.

Nossos achados são contrários aos encontrados por outros autores (COSTA ROSA; VAISBERG, 2002) que estudaram os efeitos de estresse do exercício físico intenso por períodos maiores, porém coincidem com os de Nascimento et al. (2004) que mesmo estudando ratos (animais que apresentam reservas de hemácias no baço) também não encontraram diferenças sobre tais parâmetros, em protocolo de indução ao estresse por treinamento físico crônico seguido de contenção dos animais. Em especial, no caso dos grupos, homogêneos ainda nessa fase, não apresentaram diferença nas medidas realizadas.

Tabela 1 - Comparação entre os valores pareados ($X \pm DP$), e sua magnitude (Δ), para hemácias entre as fases pré e pós-treinamento

Variável	Fases		Δ
	Pré	Pós	
Hemácia (milhões/mm ³)	4,72 \pm 0,45	4,62 \pm 0,45	- 0,1 \pm 0
Hematócrito (%)	42,1% \pm 4,2	41,2% \pm 3,1	- 0,9 \pm 1,1

Não são observadas diferenças estatísticas entre as fases. “t” de *Student*, $P \leq 0.05$. Valores de normalidade para homens e mulheres respectivamente: Hemácia 4,5 a 6,1 e 4,2 a 5,4; Hematócrito – de 40 a 54% e 35 a 49%

Assim, podemos sugerir que as adaptações respiratórias decorrentes do treinamento físico já nas primeiras semanas de um protocolo de treinamento estão relacionadas a outros possíveis fatores, tais como elevações na concentração de 2,3-difosfoglicerato nas hemácias, como sugerido por Kuwuhira, Kamiya e Iwamoto (1999) e

Leandro et al. (2002), elemento o qual apresenta afinidade para união com as subunidades da molécula de hemoglobina, diminuindo assim sua afinidade com o oxigênio, o que permitiria uma maior disponibilidade de oxigênio para os tecidos, além é claro de adaptações teciduais periféricas.

Esses achados nos permitem ainda uma melhor análise sobre o perfil leucográfico, uma vez que alterações nas concentrações celulares vermelhas poderiam interferir de forma significativa no comportamento das células do sistema de defesa.

A Tabela 2 apresenta os dados relativos ao perfil do leucograma também nas duas fases do estudo. Nela é possível observar que as mesmas 10 semanas de treinamento misto não promoveram alterações sensíveis nas concentrações de leucócitos.

Uma possibilidade seria a apontada por Oliveira, Rogatto e Luciano (2002), onde os autores afirmam que o tempo decorrido entre a última sessão de exercício e a coleta de sangue pode fazer com que as células retornem às suas concentrações basais, eliminando assim a possibilidade de se demonstrar alterações significativas, fato ocorrido com o presente estudo. Em nosso estudo o tempo passado após última sessão de esforço até a coleta de sangue foi de 22 horas, o que poderia enquadrar-se na afirmação dos autores e explicar a ausência de alterações significativas nas sub-populações de leucócitos, pois estas são mais percebidas sob efeito agudo do exercício.

Nosso experimento, contudo seguiu os procedimentos padrões, uma vez que o que intencionávamos era observar os efeitos crônicos e não os agudos.

Por outro lado, foi possível observar alterações positivas em algumas sub-populações leucocitárias.

Tabela 2 - Comparação entre os valores pareados ($X \pm DP$), e sua magnitude (Δ), para leucócitos (número absoluto e relativo) entre as fases pré e pós-treinamento

Variável	Fases		
	Pré	Pós	Δ
Leucócitos Totais (células/mm ³)	7600 \pm 2150	7050 \pm 3150	-550 \pm 1000
Linfócitos (células/mm ³ e %)*	2023 \pm 576 26,6%	*2865 \pm 1622 40,6%	+ 842 \pm 1084 +14%
Monócitos*	343 \pm 257 4,5%	*580 \pm 507,5 8,2%	+ 237 \pm 250 +3,7%
Basófilos	37,5 \pm 39,7 0,4%	31 \pm 58 0,4%	- 7,5 \pm 0,0 0%
Eosinófilos*	151,6 \pm 120 1,9%	*256 \pm 260 3,6%	+ 104,4 \pm 140 +1,7%
Neutrófilos*	4900 \pm 650 64%	*3200 \pm 510 45%	- 1700 \pm 140 -19%

*Diferenças estatísticas significativas entre as fases. “t” de Student, $P \leq 0.05$.

Nesse caso, chama a atenção as alterações para linfócitos e monócitos, ambos com alterações expressivas na contagem celular pós-treinamento. Com alterações numéricas um pouco menores, mas igualmente importantes podemos observar também os eosinófilos.

Em todos os casos, as alterações ocorreram dentro do limite de variação normal para as sub-populações, o que não minimiza a importância da resposta encontrada em função do protocolo de treinamento misto.

De acordo com Nieman (2000a), a atividade física provoca modificações na concentração, na proporção e nas funções dos leucócitos sanguíneos, entre os quais principalmente linfócitos e imunoglobulinas. Os autores, contudo, relatam que essas respostas ocorrem frente a treinamento aeróbio leve, por período de tempo em torno de 6 meses.

Nossos resultados embora concordem com as colocações do autor, foram obtidos com modelo de treinamento misto em período de tempo significativamente mais curto (10 semanas).

Por outro lado segundo Oliveira, Rogatto e Luciano (2002) a expectativa para exercícios que apresentam componente intenso é que o aumento das concentrações de catecolaminas e cortisol podem levar a uma redistribuição dos leucócitos, apresentando um efeito imunossupressor. Também, a glutamina, importante aminoácido para a proliferação e síntese de nucleotídeos nos linfócitos, pode ter sua concentração reduzida após o exercício intenso prolongado ou em atletas com overtraining, prejudicando a função imune. Segundo os autores, o timo reage ao estresse crônico, como o exercício intenso e diabetes, observando-se uma involução transitória e perda reversível da massa deste órgão. Acredita-se que tais alterações ocorrem devido à ligação dos glicocorticóides na superfície dos receptores das células do timo, levando a depleção dos timócitos no córtex, ou também que esta involução seja resultado de uma menor migração de células precursoras T da medula óssea para o timo ou ainda que esta involução esteja relacionada a uma produção reduzida e/ou inativação de quimiotratores do timo. Ainda segundo os mesmos autores, o Hormônio do Crescimento alterado pelo esforço físico intenso também contribuiria para isso.

Nossos resultados, contudo, contrapõe as observações desses autores, uma vez que podemos observar elevações em torno de 60% em algumas sub-populações, tais como no caso dos linfócitos (pré 26,6% e pós 40,6%) 75% para os monócitos e 92% para os eosinófilos.

Nossos achados podem ser parcialmente explicados por algumas possíveis razões enumeradas a seguir:

1. Provável aumento da liberação de glutamina pelos grandes grupamentos musculares envolvidos no exercício (embora não tenhamos dosado), o que pode ter favorecido para a elevação na sub-população linfocitária, células dependentes deste substrato energético. O protocolo de treinamento físico, ao buscar trabalhar na maioria de seus exercícios empregados, tanto isometria quanto isotonia de mais de um grupo muscular na execução de um mesmo exercício, pode ter favorecido para tal suposição.

2. O programa de exercícios físicos misto com componente de intensidade mais elevada pode ter promovido aumento de alguns fatores de crescimento celular, tais como IGF hepático o que sabidamente relaciona-se com elevação das sub-populações celulares de células brancas;

3. A melhora do estado de condicionamento físico promovido pelo protocolo de exercícios pode ter elevado a concentração de algumas proteínas plasmáticas (globulares ou enzimáticas) as quais podem gerar uma elevação da resposta imune inespecífica, retratada pela elevação significativa de linfócitos e monócitos.

Finalmente cabe considerar, que a elevação de algumas sub-populações de leucócitos sem uma concomitante elevação dos leucócitos totais, deve ser compensada por uma diminuição de alguma outra sub-população.

Embora não tenhamos conseguido dosar todas as sub-populações, é possível observar uma diminuição de neutrófilos de magnitude proporcional a soma das elevações percentuais das demais sub-populações estudadas, fator que nos ajuda a demonstrar que a elevação da resposta imune inespecífica, como já citado anteriormente.

De acordo com Del Giacco, Manconi e Del Giacco (2001), a concentração de neutrófilos aumenta durante o exercício e continua a aumentar quando o exercício termina e sua atividade oxidativa é reduzida, sendo dependente da intensidade e duração do exercício, contudo, segundo Costa Rosa e Vaisberg (2002), a resposta dos neutrófilos polimorfonucleares a uma única sessão de exercício depende da intensidade deste enquanto a neutrofilia observada logo após o exercício se deve à demarginação provocada por alterações hemodinâmicas, associada à ação das catecolaminas. Esses resultados podem ser ainda mais evidentes algumas horas após o exercício quando ocorre um segundo pico de neutrofilia, sendo resultado da mobilização de células da medula óssea em resposta à elevação das concentrações plasmáticas de cortisol, fator que pode se mostrar como efeito crônico em qualquer intensidade de exercício. E também o tempo entre a última sessão de exercício e a coleta de sangue pode também neste caso ter influência.

CONCLUSÃO

Com o estudo, podemos concluir que apesar da baixa adesão de participantes na pesquisa, por razões já citadas, e da grande diferença de idade entre eles, os resultados encontrados podem significar uma possível melhora do estado imunológico, visto que todos vinham de uma condição de sedentarismo e não estavam sob estado de supressão imune, pois sabemos que uma melhor avaliação seria feita frente a uma condição inflamatória/ infecciosa. Assim, os resultados encontrados podem ser considerados positivos em relação à prevenção de enfermidades infecciosas, pois é sabido que, altas concentrações glicêmicas podem ser prejudiciais a muitas funções do sistema imune, pelo fato dos leucócitos sanguíneos ficarem menos eficazes em condições hiperglicêmicas, aumentando assim o risco do portador de diabetes contrair algum tipo de infecção. Dessa forma baseados em estudos anteriores podemos entender que o exercício físico pode agir em três vertentes, sendo: a) o controle da glicemia promovendo uma melhora do quadro diabético; b) a diminuição da concentração de lipídios plasmáticos que interferem sobre a sensibilidade insulínica e na regulação coordenada da inflamação, metabolismo e estados inflamatórios; c) a melhora espontânea da condição imune, tornando o organismo mais resistente às infecções, principalmente no que se refere à melhora da resposta imune inespecífica, como já observado no presente estudo.

Finalmente cabe considerar que mesmo com alterações positivas das subpopulações de leucócitos que indicam uma provável melhora do estado imunológico, nossos achados, por si só, não nos permitem concluir plenamente sobre uma possível melhora da atividade imunológica, o que seria mensurada pela ativação dessas células frente a uma condição inflamatória/infecciosa. Dessa forma, sugerimos que estudos futuros envolvendo diabetes experimental, modelos induzido de infecção e exercício físico sejam encorajados em modelos animais.

É importante salientar também que não existem ainda estudos que tratam da relação diabetes, sistema imune e exercício empregando programas de exercícios mistos com o uso de bola suíça, o qual, até o momento, é um método diferenciado e que prioriza o trabalho corporal global. Dessa forma, sugerimos que novos estudos sejam feitos neste sentido, para que se tenha conclusão plena dos benefícios imunológicos deste tipo de programa de exercícios.

Colocamos aqui ainda, a importância de políticas públicas que visem a melhoria da qualidade de vida da população, sendo esta composta de portadores de diabetes ou não, através de programas de atividade física e também através de outros meios que possam ser úteis na busca de uma melhor saúde física e mental, com a união de profissionais que tenham objetivo comum, ou seja, de realmente promover saúde.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. *Imunologia celular e molecular*. 4. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2000.

ALBUQUERQUE, R. *Valores de glicemia para o diagnóstico de diabetes*. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/diabetes/exames/valoresdeglicemia.php>>. Acesso em: 02 nov. 2006.

AOKI, M. S.; SEELAENDER, M. C. L. Suplementação lipídica para atividades de endurance. *Revista Paulista de Educação Física, São Paulo*, v. 13, n. 2, p. 230-238, jul./dez. 1999.

BACURAU, R. F. *Nutrição e suplementação esportiva*. Guarulhos: Phorte, 2000.

BASSIT, R. A. et al. Branched-chain amino acid supplementation and the immune response of long-distance athletes. *Nutrition*, v. 18, p. 376-379, 2002.

BIOSHOP. Disponível em: <http://www.bioshop.ind.br/2006/downloads/pdf/corantes_hematologia.pdf>. Editado em: 15/11/2002. Acesso em: 9 abr. 2007.

BORG, G. *Phycophysical bases of perceived exertion*. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 14, p. 377-381, 1982.

BRUGGER, N. A. J. Respostas imunes agudas ao exercício aeróbico contínuo e cíclico. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde*, Rio de Janeiro, v. 3, n. 4, p. 49-65, 1998.

CANCHÉ, K. A. M.; GONZÁLEZ, B. C. S. Ejercicio de resistência muscular en adultos con diabetes mellitus tipo 2. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, Ribeirão Preto, v. 13, n. 1, p. 21-26, jan./fev. 2005.

CAVALCANTI, S. *Infecções*. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/diabetes/complicações/infecções.php>>. Acesso em: 2 nov. 2006.

CIOLAC, E. G.; GUIMARÃES, G. V. Exercício físico e síndrome metabólica. *Revista*

Brasileira de Medicina do Esporte, Niterói, v. 10, n. 4, p. 319-324, jul./ago. 2004.

COFFEE, C. J. *Metabolism*. Madison: Fence Creek Publishing, 1999.

COSTA ROSA, L. F. P. B.; VAISBERG, M. W. Influências do exercício na resposta imune. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, Niterói, v. 8, n. 4, p. 167-172, jul./ago. 2002.

DAVIS, J. M.; BROWN, A. S. Carboidratos, hormônios e performance em exercícios de resistência. *Sports Science Exchange*, São Paulo, n. 31, out./dez. 2001.

DEL GIACCO, S. R.; MANCONI, P. E.; DEL GIACCO, G. S. Allergy and sports. *Allergy*, v. 56, p. 215-223, 2001.

DUNCAN, B. B.; SCHMIDT, M. I. Chronic activation of the innate immune system may underlie the metabolic syndrome. *São Paulo Medical Journal*, São Paulo, v. 119, n. 3, p. 122-127, maio 2001.

EICHNER, E. R. Moléstias infecto-contagiosas e prática de esportes. *Sports Science Exchange*, São Paulo, n. 21, jan./mar.1999.

FENGPENG, X. et al. Heavy load exercise induced dysfunction of immunity and neuroendocrine responses in rats. *Life Sciences*, v. 72, p. 2255-2262, 2003.

FORATTINI, O. P. *Ecologia, epidemiologia e sociedade*. 2. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2004.

GLEESON, M. Overview: exercise immunology. *Immunology and Cell Biology*, v. 78, p. 483-484, 2000.

GLEESON, M.; BISHOP, N. C. Modification of immune responses to exercise by carbohydrate, glutamine and anti-oxidant supplements. *Immunology and Cell Biology*, v. 78, p. 554-561, 2000.

GLEESON, M.; PYNE, D. B. Exercise effects on mucosal immunity. *Immunology and Cell Biology*, v. 78, p. 536-544, 2000.

GOLDFINE, A. B.; SHOELSON, S. E.; LEE, J. Inflammation and insulin resistance. *Journal Clinical Investigation*, v. 116, n. 3, p. 1793-1801, jul. 2006.

GOMES, M. R.; ROGERO, M. M.; TIRAPEGUI, J. Considerações sobre cromo, insulina e exercício físico. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, Niterói, v. 11, n. 5, p. 262-266, set./out. 2005.

GONZÁLEZ-PÉREZ, G. et al. Impacto de la educación participativa en el índice de masa corporal y glicemia en individuos obesos con diabetes tipo 2. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 20, n. 1, p. 275-281, jan./fev. 2004.

KEAST, D. et al. Effects of acute exercise on lymphocytes subsets and metabolic activity. *International Journal of Sports Medicine*, v. 15, p. 36-41, 1994.

KUWUAHIRA, I.; KAMIYA, U.; IWAMOTO T. Splenic contraction-induced reversible increase in hemoglobin concentration in intermittent hypoxia. *J. Appl. Physiol.*, v. 37, p. 399-420, 1999.

LEANDRO, C.; NASCIMENTO, E.; MANHÃES-DE-CASTRO R.; DUARTE J.; CASTRO C. Exercício físico e sistema imunológico: mecanismos e integrações. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*, v. 2, n. 5, p. 80-90, 2002.

MACKINNON, L. T. Chronic exercise training effects on immune function. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 32, n. 7, p. 369-376, jul. 2000a.

_____. Overtraining effects on immunity and performance in athletes. *Immunology and Cell Biology*, v. 78, p. 502-509, 2000b.

MALM, C. et al. Immunological changes in human skeletal muscle and blood after eccentric exercise and multiple biopsies. *Journal of Physiology*, v. 529, n. 1, p. 243-262, 2000.

McARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. *Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

MELBY, C. L.; HILL, J. O. Exercício, balanço dos macronutrientes e regulação do peso corporal. *Sports Science Exchange*, São Paulo, n. 23, jul./set.1999.

MORTATTI, A. L.; GARCIA JUNIOR, J. R. Overtraining: aspectos fisiológicos. *Treinamento Desportivo*, São Paulo, v. 3, n. 3, p. 73-84, 1998.

MOTTA JUNIOR, M. C. M. *Células do sistema imune*. Disponível em: <<http://www.ioh.medstudents.com.br/imuno2.htm>>. Acesso em: 22 jun. 2004.

NASCIMENTO, E.; CAVALCANTE, T.; PEREIRA¹, S.; PALMEIRA, A.; ROCHA¹, M. C.; VIANA¹, M. T.; MANHÃES-DE-CASTRO, R.; CASTRO, C. M. B. B.; DUARTE, J.; LEANDRO, C. G. Alterações induzidas pelo exercício físico em ratos estressados. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*, v. 4, n. 3, p. 26-33, 2004.

NEMET, D. et al. Effect of water polo practice on cytokines, growth mediators, and leukocytes in girls. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 35, n. 2, p. 356-363, Feb. 2003.

NIEMAN, D. C. Exercise effects on systemic immunity. *Immunology and Cell Biology*, v. 78, p. 496-501, 2000a.

_____. Exercise immunology: future directions for research related to athletes, nutrition, and the elderly. *International Journal of Sports Medicine*, v. 21, n. 1, p. 61-68, may 2000b.

OLIVEIRA, C. A. M.; ROGATTO, G. P.; LUCIANO, E. Efeitos do treinamento físico de alta intensidade sobre os leucócitos de ratos diabéticos. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 8, n. 6, p. 219-224, nov./dez. 2002.

PRYATKIN, S. A. et al. Effect of exercise to exhaustion on myeloperoxidase and lysozyme release from blood neutrophils. *European Journal of Applied Physiology*, v. 89, p. 257-262, 2003.

RINCÓN, E. O. et al. Phagocytic function in cyclists: correlation with catecholamines and cortisol. *Journal of Applied Physiology*, v. 91, p. 1067-1072, 2001.

ROGATTO, G. P.; LUCIANO, E. Perfil leucocitário de ratos (*Rattus norvegicus albinus*, Wistar) submetidos ao exercício resistido crônico. *Biosci. J.*, v. 18, n. 1, p. 51-63, jun. 2002.

ROITT, I. M. *Imunologia*. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 1999.

ROWBOTTOM, D. G.; GREEN, K. J. Acute exercise effects on the immune system. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 32, n. 7, p. 396-405, 2000.

SENA, K. C. M.; PEDROSA, L. F. C. Efeitos da suplementação com zinco sobre o crescimento, sistema imunológico e diabetes. *Rev. Nutr. Campinas*, v. 18, n. 2, p. 251-259, mar./abr. 2005.

SILVA, C. A.; LIMA, W. C. Efeito benéfico do exercício físico no controle metabólico do diabetes mellitus tipo 2 à curto prazo. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* São Paulo, v. 46, n. 5, p.

550-556, out. 2002.

STIBBE, W.; WEISE, M.; SEIDEL, D. Automated platelet, count in thrombocytopenic patients: a comparison of methods. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, v. 23, n. 7, p. 399-404, 1985.

SUGIURA, H.; NISHIDA, H.; SUGIURA, H.; MIRBOD, S. M. Immunomodulatory action of chronic exercise on macrophage and lymphocyte cytokine production in mice. *Acta Physiol Scand.*, v. 174, p. 247-256, 2002.

WELLEN, K. E.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation, stress and diabetes. *Journal Clinical Investigation*, v.115, p. 1111-1119, 2005.

WENISCH, C. et al. Effect of vitamin C on neutrophil function after high-intensity exercise. *European Journal of Clinical Investigation*, v. 31, p. 258-263, 2001.

APÊNDICES

APÊNDICE A — Alguns Exercícios Constituintes do Programa



Figura 1(A) – Tríceps Bilateral + Ponte Adutora no Solo



Figura 1(B) – Tríceps Bilateral + Ponte Adutora no Solo (continuação)



Figura 2 – Abdominal Reto com Elevação da Bolinha



Figura 3 – Abdominal Reto na Bola Suíça com Elevação da Bolinha



Figura 4 – Abdominal Infra Solo



Figura 5(A) – Rosca Simultânea com Rotação na Bola



Figura 5(B) – Rosca Simultânea com Rotação na Bola (continuação)



Figura 6 – Crucifixo Aberto + Ponte Adutora no Solo

APÊNDICE B — Exemplos de Outros Exercícios com Utilização de Bola Suíça



Figura 1 – Rosca Alternada Deitada



Figura 2 – Agachamento + Elevação Lateral



Figura 3 – Abdominal Reto + Adução



Figura 4 – Flexão Bola



Figura 5 – Glúteo Alternado Bola



Figura 6(A) – Equilíbrio Invertido Bola



Figura 6(B) – Equilíbrio Invertido Bola



Figura 6(C) – Equilíbrio Invertido Bola

Anexo A — Aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFRAN

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)