

CAPÍTULO 1

EFEITOS ENDÓCRINOS MODULADOS PELO EXERCÍCIO FÍSICO: a comunicação entre neurônios e células imunológicas

Samuel Cavalcante Reis¹

¹ Graduado em Medicina pela Faculdades Integradas Aparício Carvalho (FIMCA), Porto Velho-RO. E-mail: samuel_2761@hotmail.com

PREFÁCIO

O EF quando realizado a uma carga súbita, parece ocorrer alterações nos níveis e na atividade de células do Sistema Imunológico e durante o EF, é observado um crescimento na concentração de dopamina e noradrenalina a nível encefálico e consequente secreção de diversos hormônios. As células do SI possuem receptores para as catecolaminas, endorfinas, cortisol e hormônio do crescimento, além de diversos outros mediadores envolvidos na reação ao estresse. Apesar de muitas correlações na literatura científica sobre o efeito do exercício físico a atividade imunitária, o exato mecanismo ainda não foi elucidado, nem tão pouco sobre o papel e a importância do sistema nervoso central e endócrino nesse processo subfisiológico. As evidências disponíveis permitem concluir, que o EF tem importante efeito modulador sobre a dinâmica do organismo, situação em que não somente o Sistema Neuroendócrino coparticipam, mas também outros sistemas do organismo. Sendo assim, a proposta desse capítulo foi trazer informações respeito da integração do exercício físico entre o sistema nervoso central, Endócrino e Imune.

INTRODUÇÃO

As funções do sistema imunológico (SI) exercem importante papel nos mecanismos de defesa contra antígenos. Enquanto modelo mensurável de indução de stress, o EF provoca alterações funcionais no SI (BRENNER I *et al.*, 1998; HOFFMAN-GOETZ L e PEDERSEN BK, 1994; KEAST D *et al.*,1998). Inúmeros estudos têm sido realizados na área da imunologia do exercício (MACEDO RM e TIRAPEGUI J, 2002). A duração, intensidade e a frequência do exercício físico (EF) exercem papel fundamental na determinação das respostas imunológica a um esforço, podendo haver aumento ou redução desta (DUARTE DA e BRANDÃO D, 2010; FERREIRA CK, 2003).

O EF causa alteração do estado de homeostase orgânica, induzindo à reorganização da resposta de múltiplos sistemas, entre eles estão: SI, Sistema Nervoso (SN) e Sistema Endócrino (SNE), sugerindo vias autonômicas e modulação da resposta imune (BESEDOVSKY HO *et al.*, 1995). Deste modo, os componentes da resposta imune sofrem alterações de acordo com o estímulo conferido. Acredita-se que esses efeitos podem ocorrer devido à ação de hormônios do estresse, interação neuroendócrinas, fatores hematológicos, nutricionais, diminuição dos níveis circulantes de glutamina e liberação de citocinas (WOODS JA, 1999).

Diversos hormônios atuam na resposta orgânica a EF, dentre os principais estão às catecolaminas (epinefrina), o cortisol, hormônio do crescimento (GH) e peptídeos opioides (endorfinas). Entre os fatores metabólicos e mecânicos, devemos citar a glutamina (BRINES R *et al.*,1996), aminoácido que atuam no metabolismo de células musculares e imunes, hipóxia, hipertermia e a lesão muscular provocando reação inflamatória local (BRENNER IK *et al.*,1999; BRUUNSGARD H *et al.*,1997).

A prática regular de EF provoca alterações, tanto da imunidade inata como da adaptativa. Estudos epidemiológicos e clínicos demonstram que indivíduos que se exercitam possuem menor incidência de infecções microbianas, além de menor incidência de neoplasias (BESEDOVSKY H *et al.*, 1983; HOFFMAN-GOETZ L, 1994; SHEPARD RJ, 1993). Dados obtidos em modelos experimentais também demonstram esse evento, onde, animais treinados apresentam menor proliferação ou mesmo bloqueio do desenvolvimento de células tumorais injetadas, assim como melhor desenvolvimento de

infecção, sugerindo que o EF conduz benefícios para todos os sistemas orgânicos, incluindo-se o SI, porém, desde que praticado dentro de limites fisiológicos (JONHSON EO *et al.*, 2000; MOLDEVEANU AI *et al.*, 2001).

Entretanto, para a compreensão dos mecanismos pelos quais o EF interfere na resposta imunitária, é fundamental investigar se as alterações refletem mudanças no número de células imunocompetentes, na capacidade funcional ou em ambas (ARMSTRONG RB *et al.*, 1983; BURY TB *et al.*, 1996; CANNON JG, 1993; FITZGERALD L, 1991). Por exemplo, quando o exercício é realizado com breve duração (< 1 h), sua intensidade é determinante para a verificação da leucocitose (BRENNER I *et al.*, 1999). Por outro lado, pouco se conhece sobre a capacidade funcional de fagócitos (DUARTE DA e BRANDÃO D, 2010), uma vez que não existem, até o momento, trabalhos investigando sobre os efeitos do exercício físico sobre a função fagocítica e microbicida de mononucleados.

Efeitos endócrinos modulados pelo exercício físico

O EF quando realizado a uma carga súbita, parece ocorrer alterações nos níveis e na atividade de células do SI. Essas alterações não devem ser vistas de maneira isolada, mas como mecanismos pertencentes a uma complexa rede de sistemas integrados (PEDERSEN KB e HOFFMAN-GOETZ L, 2000).

Nesse contexto, durante o EF, é observado um crescimento na concentração de dopamina e noradrenalina a nível encefálico (DUARTE DA e MELO-ALMEIDA, 2010). Conseqüentemente há secreção do hormônio liberador de corticotropina (CRH) a nível hipotalâmico, que, por conseguinte, são liberados corticotropina (ACTH) e as endorfinas pela pituitária anterior. Por fim, essa descarga súbita de ACTH promove a estimulação do córtex adrenal a produzir glicocorticoides e aminas biogênicas, que sugestivamente promove interação com as células do SI (BRENNER I *et al.*, 1998).

As células do SI possuem receptores para as catecolaminas, endorfinas, cortisol e hormônio do crescimento (GH), além de diversos outros mediadores envolvidos na reação ao estresse (BRENNER I *et al.*, 1998; GAILLARD RC, 1994; OTTAVIANI E e FRANCESCHI C, 1996).

Para entender a relevância fisiológica dos glicocorticoides em mediar os efeitos do exercício sobre o número total de macrófagos peritoneais, a resposta com diferentes concentrações de corticosterona foi mensurada em ratos (DE CASTRO CB *et al.*, 2000). Parece existir uma concentração fisiológica na qual os glicocorticoides podem estimular macrófagos, de acordo com a ideia de que baixos níveis de glicocorticoides podem realçar a imunidade ao invés de suprimi-la (CANNON JG, 1993; DE CASTRO CB *et al.*, 1998). A inibição da função de monócitos e macrófagos requer que o fagócito mononuclear seja exposto a uma saturação de 50% ou maior dos receptores de glicocorticoides disponíveis por pelo menos 24 horas (ARMSTRONG RB *et al.*, 1983).

Um estudo observou em ratos treinados por 8 semanas a 70% do VO₂max que as concentrações plasmáticas de corticosterona não alteraram 24 horas após a última sessão de EF (CANNON JG, 1993). No entanto, utilizando a mesma metodologia, porém com menor tempo de treinamento, outro estudo não verificou o aumento de corticosterona em animais (90 min/dia, 5 dias/semana por 6 semanas) quando comparados ao grupo controle. Pedersen BK e Bruunsgaard H (1995) verificaram que no período pós-esforço agudo, as concentrações de cortisol não aumentaram em atletas quando comparados a sedentários.

Sabe-se que tanto o EF prolongado e intenso (>70% do VO₂max) quanto um EF de curta duração de muita intensidade (>85% do VO₂max) provocam um aumento dos níveis plasmáticos de endorfinas (JACOBSON L, 2005; FRIDMAN JS e LOWE SW, 2003). Além disso, é importante ressaltar que os leucócitos expressam receptores específicos para este tipo de hormônio (GAILLARD RC, 1994). Diante desses achados os autores sugerem uma possível influência dessa sinalização molecular na função de células do SI durante o exercício.

Os linfócitos são recrutados para o plasma no decorrer de um EF, esse mecanismo parece ser intercedido pela adrenalina, e em menor amplitude pela noradrenalina. No transcorrer de um EF, a adrenalina é secretada pela medula adrenal e a noradrenalina dos terminais nervosos simpáticos (OTTAWAY CA e HUSBAND AJ, 1994; PEDERSEN KB e HOFFMAN-GOETZ L, 2000). A concentração plasmática desses mediadores aumenta consideravelmente com a intensidade e duração do exercício⁷⁶. A relação diretamente proporcional entre liberação de catecolaminas e leucocitose, similarmente tem sido observada em estudos realizados com seres humanos (ARLT W e HEWISON M,

2000; MILLS PJ *et al.*,1999; MINETO M *et al.*, 2005; PEDERSEN BK e HOFFMAN-GOETZ L, 2000; RONSEN O *et al.*, 2004).

Essas alterações resultam da secreção de epinefrina e cortisol. A atividades física com amplitude acima de 60% do VO₂ max ocasionam acréscimo na secreção desse hormônio e aumento da densidade de receptores β 2-adrenérgicos (KHAN MM *et al.*,1996; MAISEL AS *et al.*, 2000). Os níveis de epinefrina diminuem rapidamente após o EF, em relação ao cortisol, sua secreção adquire nível plasmático mais tardio, porém permanece elevado na circulação por mais de duas horas após o esforço (NIEMAN DC e NEHLSSEN-CANNARELLA SL, 1994)

A ação das catecolaminas se processa com a expressão de β -receptores nas células do SI (LIN YS *et al.*, 1993; SELTZER JG, 1952; NIESS AM *et al.*,1998). Porém, a quantidade de receptores adrenérgicos e a eficácia do mecanismo de transdução AMPc diferem nos vários tipos de celulares (GLEESON M, 2000; FRIMAN G e WESSLEN L, 2000; TSAI K *et al.*, 2001).

Além disso, no estudo de Shepard RJ *et al.*, (2000), foi observado que a expressão das moléculas de adesão de vários subtipos de leucócitos, incluindo as seletinas, integrinas e membros das imunoglobulinas, foi alterada pelo exercício crônico, provavelmente devido à ação do cortisol liberado no exercício. O estudo demonstrou ainda que após cinco minutos do término do EF, a contagem de linfócitos começa a diminuir, certamente devido aos efeitos posteriores do cortisol liberado durante o esforço (PEDERSEN BK *et al.*, 1997); em geral, de quatro a seis horas pós-exercício físico a contagem dos linfócitos se normaliza (MEYER T *et al.*, 2004).

Contudo, o cortisol atua, ainda, na inibição da migração de células inflamatórias para o tecido lesionado, proliferação de linfócitos, além de, inibir a função de macrófagos e limitar a atividade de células NK (WOODS JA, 1999b). Esse hormônio parece operar também, na regulação de receptores de linfócitos T e ampliação da taxa de catabolismo (NASCIMENTO E, 2004). Alguns estudos descrevem que EF intenso de longa duração induz a apoptose de linfócitos resultante do aumento dos níveis de cortisol plasmático (MARS M *et al.*, 1998).

Outro hormônio que possui importante mecanismo em resposta a um esforço é GH, que também é liberado pela pituitária anterior durante o EF. É interessante ressaltar que

os mononucleares expressam receptores para esse tipo de hormônio. No entanto, quando o GH é combinado com a adrenalina durante um estresse físico, a resultante será neutrofilia (BRENNER I *et al.*, 1998).

As células do SI parecem, portanto, possuir não somente receptores hormonais, mas ainda capacidade para sintetizar e secretar alguns hormônios e neuropeptídeos. Da mesma forma que acontece na pituitária, a síntese destes peptídeos pelas células do SI responde a mecanismos inibitórios ou estimuladores hipotalâmicos, bem como os hormônios envolvidos na regulação do *feedback* negativo (GAILLARD RC, 1994). Todavia, devido à pouca quantidade de hormônios e neuropeptídeos produzidos pelas células do SI, sugere-se que estas substâncias atuam de forma parácrina e autócrina (DE CASTRO CB *et al.*, 1998).

Outro tipo de regulador da relação bidirecional entre os sistemas neuroendócrino e imune é constituído por mensageiros secretados pelas células ativadas do SI, denominados citocinas (MOLDEVEANU AI, *et al.*, 2001).

Quando atentamos a um tipo de citocina, o EF agudo prolongado comprometer a síntese tecidual e sistêmica das interleucinas (IL) e o fator de necrose tumoral (TNF), assemelhando-se à resposta inflamatória a algum trauma ou infecção (DUARTE DA e BRANDÃO D, 2010). Particularmente os EF muito intensos de curta duração (>100% VO₂máx) e os intensos de longa duração (>80% VO₂max > 60 min) provocam além de alterações metabólicas, como queda da saturação de hemoglobina arterial e hipertermia, pode provocar também lesões musculares (OSTROWSKI K *et al.*,1998). Com isso, a hipoxemia e as lesões teciduais associadas a estes tipos de exercício, leva a disfunções na resposta do SI com secreção de citocinas pró-inflamatórias incluindo a IL-1, a IL-6 e o TNFa (OSTROWSKI K *et al.*,1999). No entanto, são necessários mais estudos para confirmar se essas alterações contribuem para imunomodulação relacionada ao exercício.

Neste sentido, tanto um EF de longa duração quanto um de curta duração parece aumentar expressivamente a concentração plasmática de IL1 (HAAHR PM *et al.*,1991). Esse tipo de citocina é sintetizada e secretada por monócitos e macrófagos no tecido periférico, e por microgliócitos e astrócitos no cérebro, em resposta a infecções (MOLDEVEANU AI *et al.*, 2001). Para alguns autores, o mecanismo da IL-1 opera como sinal aferente, estimulando o hipotálamo a secretar CRH, o que vai ocasionar um aumento considerável nos níveis plasmáticos de ACTH. Esse mecanismo constituindo-se

como um importante estimulador do eixo HPA (GAILLARD RC, 1994). Deste modo, a IL-1 promove a ativação de linfócitos T e induz a proliferação de células (MOLDEVEANU AI *et al.*, 2001).

Outro importante mediador da resposta imunológica é a IL-6 (MOLDEVEANU AI *et al.*, 2001). Vários estudos têm mostrado que o EF parece causar o aumento dos níveis de IL-6, porém sabe-se que a magnitude da resposta depende da intensidade, do tipo e da duração do esforço. Um estudo, demonstrou que um EF a 75% do VO₂máx com duração 2,5 horas aumentou o nível de IL-6 na proporção de 29 vezes acima do valor basal (STEENBERG A *et al.*, 2001). Outro estudo relatou um aumento dos níveis de IL-6 a seguir um EF a 75% do VO₂máx por 60 min (ULLUM H *et al.*, 1994). Em quanto que, Moldeveanu AI *et al.*, (2000), evidenciaram um aumento de 18 vezes acima do valor basal desta citocina após 3 horas de EF a 65% do VO₂máx. Seguindo a mesmo princípio, Smith LL *et al.*, (2000), também verificou um aumento de IL-6 no plasma a seguir um EF extenuante. Todavia, esses mecanismos parece não estar associados ao nível de aptidão física individual, porém a influência desse fator deve ser investigada.

Vários papéis fisiológicos do TNF-a assemelham-se aos da IL-1 e IL-6 (MOLDEVEANU AI *et al.*, 2001). Sabendo que os fagócitos mononucleares são os principais produtores de TNF-a, incluindo linfócitos T, células de Kupffer, células neurais e células endoteliais, no entanto, o aumento dos níveis desta citocina está relacionado ao hormônio ACTH no sangue (DE CASTRO CB *et al.*, 1999). O TNF-a, além de induzir a expressão de moléculas de adesão na superfície de células endoteliais, conseqüentemente, promove a migração de leucócitos para o sítio de inflamação (MOLDEVEANU AI *et al.*, 2001).

Diversas controvérsias são instituídas acerca da influência do período de avaliação nos níveis plasmáticos do TNF-a. Com isso, inúmeros pesquisadores observaram um dado incomum, constatando o aumento de TNF-a a seguir um EF intenso com duração de 2 a 3 horas de esforço (BRENNER IK *et al.*, 1999). Quanto à intensidade, um estudo também verificou um aumento de TNF-a, porém, em resposta a 2 horas de ciclismo a 60% do VO₂máx (BRENNER IK *et al.*, 1999), enquanto que, outro observou um aumento de 90% a seguir 3 horas de um EF aeróbico a 65% do VO₂máx (MOLDEVEANU AI *et al.*, 2000). De tal modo, a resposta desta citocina a um EF sugere ser influenciada pela intensidade e duração do esforço. Contudo, são necessários a realizações de mais estudos acerca da

avaliação do papel fisiológico do aumento da concentração de TNF-a em resposta a um EF.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências disponíveis na literatura nos permitiu concluir alguns pontos importantes desta revisão: 1) a EF quando realizado a uma carga súbita, parece ocorrer alterações nos níveis e na atividade de células do SI; 2) o EF tem importante efeito modulador sobre a dinâmica do organismo em especial do sistema neuroendócrino; 3) durante o EF, é observado um crescimento na concentração de dopamina e noradrenalina a nível encefálico e conseqüente secreção de diversos hormônios; e 4) as células do SI possuem receptores para as catecolaminas, endorfinas, cortisol e GH, além de diversos outros mediadores envolvidos na reação ao estresse.

Apesar de muitas correlações na literatura científica sobre o efeito do exercício físico a atividade imunitária, o exato mecanismo ainda não foi elucidado, nem tão pouco sobre o papel e a importância do sistema nervoso central e endócrino, portanto, novas pesquisas são necessárias para a o entendimento desse processo

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARLT W, HEWISON M. Hormones and immune function: implications of aging. *Aging Cell*, Oxford. 2004;v.3, n.4, p.209-16.
2. ARMSTRONG RB, OGILIVE RW, SCHWANE JA. Eccentric exercise-induced injury to rat skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1983; 54 (1): 80-93.
3. BESEDOVSKY HO, DEL REY A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev.* 1996;17:64-102. The immune response evokes changes in brain noradrenergic neurons. *Science.* 1983;221:6-564.
4. BESEDOVSKY HO, DEL REY AE, SORKIN E. Immune-neuroendocrine interactions. *J Immunol.* 1995;135:4-750.

5. BRENNER I, SHEK PN, ZAMECNIK J et al. Stress Hormones and the immunological responses to heat and exercise. *Int J Sports Med* 10, 1998: 130-143.
6. BRENNER IK, NATALE VM, VASILIOU P et al. Impact of three different types of exercise on components of the inflammatory response. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1999;80(5):452-60.
7. BRINES R, HOFFMAN-GOETZ L, PEDERSEN BK. Can you exercise to make your immune system fitter? *Immunol Today.* 1996;17: 252-254.
8. BRUUNSGARD H, GALBO H, HALKJAER-KRISTENSEN J et al. Exercise-induced increase interleukin-6 is related to muscle damage. *J Physiol;* 1997;499: 833-841.
9. BURY TB, LUIS R, RADERMAKER MF et al. Blood mononuclear cells mobilization and cytokine secretion during prolonged exercises. *Int J Sports Med;* 1996;17: 156-160.
10. CANNON JG. Exercise and resistance to infection. *J Appl Physiol.* 1993;74: 973-981.
11. DE CASTRO CB, MANHÃES-DE-CASTRO R, MEDEIROS AF et al. Effect of stress on the production of O₂ - in alveolar macrophages. *J Neuroimmunol.* 2000;108 (1) 68-72.
12. DE CASTRO CB, MANHÃES-DE-CASTRO R, QUEIRÓS A et al. Estresse: Interações neuroendócrinas e imunológicas. *Anais Faculd de Med CCS - UFPE.* 1998;44 (2): 132-137.
13. DUARTE DA E MELO-ALMEIDA MG. **Aspectos Moleculares do Sistema Imunológico no Envelhecimento.** REAS, Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2010;1:01-10.
14. DUARTE DA E BRANDÃO D. **Achados Sobre a Influência do Exercício Físico na Fisiologia Imunitária.** REAS, Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2010;1:10-18.
15. FERREIRA CKO. Influência do exercício físico agudo sobre a resposta inata de macrófagos e neutrófilos de ratos sedentários. [MONOGRAFIA] Universidade Federal de São Paulo, 2003.
16. FRIDMAN JS, LOWE SW. Control of apoptosis by p53. *Oncogene.* 2003;22:9030-40.
17. FITZGERALD L. Overtraining increases the susceptibility to infection. *Int J Sports Med.* 1991;12: 55-58.

18. FRIMAN G, WESSLEN L. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: infections and exercise in high-performance athletes. *Immunol Cell Biol.* 2000;78:510-22.
19. GAILLARD RC. Neuroendocrine-Immune system interactions. The Immune-hypotalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends in Endoc Metabol (TEM).* 1994;7(5):303-309.
20. GLEESON M. Interleukins and exercise. *J Physiol.* 2000;529 Pt 1:1.
21. HAAHR PM, PEDERSEN BK, FOMSGAARD A et al. Effect of physical exercise on in vitro production of interleukin 1, interleukine 6, tumor necrosis factor-a, interleukin 2 and interferon-g. *Int J Sports Med.* 1991;12: 223-227.
22. HOFFMAN-GOETZ L, PEDERSEN BK. Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Imunol Today.* 1994;15(8): 382-387
23. JACOBSON L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:271-92.
24. JONHSON EO, KAMILARIS TC, CHROUSOS GP et al. Mechanism of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. *Neurosci Biobehav Rev.* 1992;16:115-130.
25. KEAST D, CAMERON K, MORTON AR. Exercise and the immune response. *Sports Med.* 1988;5: 248-267
26. KHAN MM, SAMSONI P, SILVERMAN ED. Beta-adrenergic receptors on human suppressor, helper, and cytolytic lymphocytes. *Biochem Pharmacol* 1996;35:11,37-42.
27. LIN YS, JAN MS, CHEN HI. The effect of chronic and acute exercise on immunity in rats. *Int J Sports Med.* 1993;14:86-92.
28. MACEDO RM, TIRAPEGUI J. Aspectos atuais sobre glutamina, atividade física e sistema imune. *RBCF, Rev. bras. ciênc. farm. (Impr.);* 2000, 36(2):201-12.
29. MAISEL AS, HARRIS T, REARDEN CA. β -adrenergic receptors in lymphocyte subsets after exercise: alterations in normal individuals and patients with congestive heart failure. *Circulation* 2000;82:2003-10.
30. MARS M, GOVENDER S, WESTON A et al. High intensity exercise: a cause of lymphocyte apoptosis? *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;19: 366-370.

31. MEYER T, FAUDE O, URHAUSEN A et al. Different Effects of Two Regeneration Regimens on Immunological Parameters in Cyclists. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:1743-9.
32. MILLS PJ, REHMAN J, ZIEGLER MG et al. Nonselective β Blockade attenuates the recruitment of CD62L T lymphocytes following exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, Berlin. 1999;v.79, n.6, p.531-4.
33. MINETO M, RAINOLDI A, GAZZONI M et al. Differential responses of serum and salivary interleukin-6 to acute strenuous exercise. *European Journal of Applied Physiology*, Berlin. 2005;v.93, n.5-6, p.679-86.
34. MOLDEVEANU AI, SHEPHARD RJ, SHEK PN. Prolonged exercise elevates plasma levels but not gene expression of IL-1b, IL-6, and TNF-a in circulation mononuclear cells. *J Appl Physiol.* 2000;89:1499-1504.
35. MOLDEVEANU AI, SHEPHARD RJ, SHEK PN. The cytokine response to physical activity and training. *Sports Med.* 2001;31 (2): 115-144.
36. NASCIMENTO E, CAVALCANTE T, PEREIRA S et al. O exercício físico crônico altera o perfil leucocitário e a taxa de fagocitose de ratos estressados. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto.* 2004;4,3:26-33.
37. NIEMAN DC, NEHLSEN CSL. The immune response to exercise. *Semin Hematol* 1994;31:166-79.
38. NIESS AM, BAUMANN M, ROECKER K et al. Effects of intensive endurance exercise on DNA damage in leucocytes. *J Sports Med Phys Fitness.* 1998;38:111-115.
39. OSTROWSKI K, HERMANN C, BANGASH A et al. A trauma-life elevation in plasma cytokines in humans in response to treadmill running. *J Physiol (Lond).* 1998;508: 949-953.
40. OSTROWSKI K, RHODE T, ASP S et al. The cytokine balance and strenuous exercise: TNF-alpha, IL-2beta, IL-6, IL-1ra, sTNF-r2, and IL-10. *J Physiol (Lond).* 1999;515: 287-291.
41. OTTAVIANI E, FRANCESCHI C. The neuroimmunology stress from invertebrates to man. *Progr Neurobiol.* 1996;48: 421- 440.
42. OTTAWAY CA, HUSBAND AJ. The influence of neuroendocrine pathways on lymphocyte migration. *Immunol Today.* 1994;15: 511-517.

43. PEDERSEN BK, BRUUNSGAARD H, KLOKKER M et al. Exercise induced immunomodulation: possible roles of neuroendocrine factors and metabolic factors. *Int J Sports Med.* 1997;18 Suppl:2-7.
44. PEDERSEN KB, HOFFMAN-GOETZ L. Exercise and the immune system: regulation, integration and adaptation. *Physiol Rev.* 2000;80 (3): 1055-1081.
45. RONSEN O, BORSHEIM E, PEDERSEN BK et al. Immunoendocrine and metabolic responses to long distance ski racing in world class male and female cross-country skiers. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports, Copenhagen.* 2004;v.14;1:39-48.
46. SELTZER JG. Stress and the general adaptation syndrome or the theories and concepts of Hans Selye. *J Fla Med Assoc.* 1952;38:481-5.
47. SHEPARD RJ. Exercise in the prevention and treatment of cancer, an update. *Sports Med* 1993;15:258-80.
48. SHEPARD RJ, GANNON G, HAY JB et al. Adhesion molecule expression in acute and chronic exercise. *Crit Rev Immunol* 2000;20:245-66.
49. STEENSBERG A, TOFT AD, SCHJERLING P et al. Plasma interleukin-6 during strenuous exercise: role of epinephrine. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;281(3):1001-1004.
50. TSAI K, HSU TG, HSU KM et al. Oxidative DNA damage in human peripheral leukocytes induced by massive aerobic exercise. *Free Radic Biol Med.* 2001;31:1465-72.
51. ULLUM H, HAAHR PM, DIAMANT M et al. Bicycle exercise enhances plasma IL-6 but does not change IL-1alpha, IL-1beta, IL-6, or TNF-alpha pre m-RNA in BMNC. *J Appl Physiol.* 1994;77: 93-97.
52. WOODS JA. Exercise and neuroendocrine modulation of macrophage function. *Int J Sports Med.* 1999;20 (5): 322-327.
53. WOODS JA, Davis JM, Smith JA, Nieman DC. Exercise and cellular innate immune function. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31(1): 57-76.

CAPÍTULO 2

O EXERCÍCIO FÍSICO COMO ATIVADOR DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

Samuel Cavalcante Reis¹

¹ Graduado em Medicina pela Faculdades Integradas Aparício Carvalho (FIMCA), Porto Velho-RO. E-mail: samuel_2761@hotmail.com

PREFÁCIL

Embora o estresse tenha sido relatado geralmente como imunossupressivo, atualmente tem-se aceitado que isto não é totalmente verdade. Neste contexto, o estresse induzido pelo exercício estimula a capacidade fagocitária de macrófagos e neutrófilos, entretanto, pouco se sabe sobre a influência do exercício físico de curta duração sobre estes parâmetros imunes, especialmente no caso do exercício leve e moderado. Tanto o EF (exercício físico) moderado como o intenso podem acrescer diferentes funções dos mononucleados, incluindo a quimiotaxia, a aderência, a produção de superóxido, a taxa de metabolismo do nitrogênio, a atividade citotóxica e a capacidade fagocítica. Apesar dos aspectos multifatoriais e das lacunas ainda existentes, a área de investigação da imunologia do esporte, vem aumentando nos últimos anos. Toda via imunologia do exercício, conta com diversas áreas, porém, ainda não totalmente elucidadas, como por exemplo, o padrão da resposta imunológica do exercício agudo em outros tecidos. No então, várias pesquisas têm demonstrado alterações na concentração e no mecanismo de alguns componentes do SI provocadas pelo EF. As evidências disponíveis permitem concluir, que o EF tem importante efeito modulador sobre a dinâmica de células imunocompetentes, além de constante interação com o Sistema Neuroendócrino. Diante disso, esse capítulo propõe discutir o papel do EF no sistema imunológico (SI) e a importâncias desse mecanismo na atividade de células mononucleadas.

INTRODUÇÃO

Embora o estresse tenha sido relatado geralmente como imunossupressivo, atualmente tem-se aceitado que isto não é totalmente verdade. Neste contexto, o estresse induzido pelo exercício estimula a capacidade fagocitária de macrófagos e neutrófilos, entretanto, pouco se sabe sobre a influência do exercício físico de curta duração sobre estes parâmetros imunes, especialmente no caso do exercício leve e moderado (DUARTE DA e BRANDÃO D, 2010; FROLLINI AB, 2004).

Alterações distintas podem ser desencadeadas no SI em resposta a diferentes tipos e cargas de EF (HOFFMAN-GOETZ L, 2004). O EF pode ser classificado de acordo com a intensidade do esforço como: leve, moderado e intenso. Essa classificação é feita na realização de alguns testes de esforço máximo com base no consumo de oxigênio (VO₂max) (LEANDRO *et al.*, 2007). Neste sentido, é de suma importância conhecer como o exercício agudo (carga súbita de EF), moderado (entre 50 a 65% do VO₂máx) ou intenso (acima de 65% do VO₂máx) podem influenciar a imunidade tanto celular como humoral (CANNON JG, 1993; KEAST D *et al.* 1998).

Um dos primeiros estudos realizados em 1902 por Larrabee (caput, NIEMAN DC *et al.*, 1990), o qual verificou uma leucocitose em corredores de maratona, sobretudo, aumento do número de neutrófilos na circulação. Posteriormente, a relação entre EF e SI tornou-se mais sólida a partir de observações realizadas por pesquisadores acerca do aumento da incidência de infecções respiratórias do trato superior (IRTS) em atletas após treinamentos intensos ou prolongados em competições extenuantes (FORD HGW *et al.*, 1991; MACKINNON LT e HOOPER S, 1994; NIEMAN DC *et al.*, 1990; PYNE DB e GLEESON M, 1998; PETERS EM e BATEMAN ED, 1983). Os efeitos do EF sobre os componentes do SI são empiricamente conhecidos, porém, só recentemente estão sendo estudados os mecanismos subjacentes a estas influências.

Green KJ *et al.* (2002) relatam que o exercício sob condições agudas pode alterar a contagem, redistribuição, como também a capacidade funcional celular. De um modo geral, o EF agudo provoca um aumento na concentração de leucócitos na circulação (MCCARTHY DA e DALE MM, 1988). Esse fato é observado devido ao aumento da concentração de neutrófilos, durante e após o EF (KEAST D *et al.*, 1988; MCCARTHY DA

e DALE MM, 1988; ANGELI A *et al.*, 2004; DA NOBREGA AC, 2005; LAGRANHA CJ *et al.*, 2004) resultando da migração de células do tecido endotelial para o sangue ou como parte da resposta inflamatória às lesões no tecido muscular (PANNEN BH e ROBOTHAM JL, 1995; MCCARTHY DA e DALE MM, 1988; SIU PM *et al.*, 2004).

A liberação de catecolaminas provocada pelo exercício é tida como fator mais cogitado para a indução da leucocitose e linfocitose (ARLT W e HEWISON M, 2004; MILLS PJ *et al.*, 1999; MINETO M *et al.*, 2005; PEDERSEN BK e HOFFMAN-GOETZ L, 2000; RONSEN O *et al.*, 2004), provocando o recrutamento de células dos órgãos linfoides secundários como baço e linfonodos para a circulação geral (PEDERSEN BK, *et al.*, 1997).

Aumentos nas contagens dos linfócitos, similarmente foram encontrados em ratos, tanto após protocolo agudo de natação em intensidade moderada até a exaustão, chegando até a 10 horas de exercício contínuo, como depois de protocolo agudo de corrida em esteira por 30 minutos em intensidade moderada a 60% do consumo máximo de oxigênio (VO₂máx.); assim como em mulheres adultas após 30 minutos de caminhada, similarmente a 60% do VO₂máx, porém já adaptadas ao exercício em questão (BERK LS *et al.*, 1989).

Ainda, os estudos que avaliaram a redistribuição de leucócitos e linfócitos utilizando-se de modelos animais perfizeram programas de treinamento durando semanas, sendo que quando se utilizaram sessões agudas de exercícios, as pesquisas apresentaram uma variação no volume de 30 minutos até a exaustão, chegando a até 10 horas de exercício ininterrupto (MIYAZAKI H *et al.*, 2001).

O PAPEL DO EXERCÍCIO FÍSICO NA ATIVAÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

Os neutrófilos polimorfonucleares PMN compreendem a subpopulação de leucócitos de maior número na circulação (KEAST D *et al.*, 1988). Suas funções nos tecidos se dão por migração na direção de partículas a serem ingeridas, denominado de quimiotaxia. Os PMN podem reconhecer, aderir e destruir inúmeros microrganismos, bactérias e vírus por fagocitose, descarregar o conteúdo de seus grânulos citoplasmáticos nos vacúolos fagocíticos por degranulação (PYNE DB, 1994). Além disso, os PMN são mediadores da lesão tecidual durante a inflamação pela liberação de espécies reativas de oxigênio e

outros fatores tóxicos através da atividade oxidativa (PYNE DB *et al.*, 1996). De Castro CB *et al.* (2000), afirma que a estimulação do processo fagocitário PMN durante o exercício físico é mediada pelos hormônios do estresse, principalmente catecolaminas e glicocorticoides, ambos imunossupressivo em linfócitos (BLALOCK JE, 1994; GARCIA C *et al.*, 2003)

Apesar dos estudos sobre o efeito do EF moderado na função de PMN ainda serem conflitantes, muitos pesquisadores verificaram que o EF moderado parece auxiliar a quimiotaxia, a degranulação e a atividade oxidativa dos PMN a seguir uma hora de EF a 60% VO₂máx (MACHA M *et al.*, 1990; MUNS G *et al.*, 1996; ORTEGA E *et al.*, 1973; SMITH JA *et al.*, 2000). Entretanto, Pyne DB *et al.* (1996), verificaram uma diminuição na atividade oxidativa de PMN em atletas a seguir 40 (quarenta) minutos de EF aeróbico a 65% do VO₂máx. Enquanto que outro estudo, verificou um aumento na atividade oxidativa de PMN tanto em atletas quanto em sujeitos não-treinados, antes e a seguir uma hora de EF a 60% do VO₂máx (SMITH JA *et al.*, 1996). Muns G (1994), observarão um aumento da atividade fagocítica dos PMN em homens treinados 24 (vinte e quatro) horas a seguir uma corrida de 20 km a 60% do VO₂máx. Por outro lado, Ortega E *et al.* (1993), não encontraram alteração significantes na atividade fagocítica de PMN após uma hora de atividade aeróbica a 50% do VO₂máx em homens sedentários. A justificativa para os diversos resultados encontrados pode estar nos diferentes protocolos experimentais utilizados (ROSA LFPBC e VAISBERG MW, 2002).

Diferente do EF moderado, os estudos referentes à resposta funcional de PMN ao EF intenso são mais consistentes. Porém, as funções dos PMN parecem diminuir a seguir um EF intenso (SMITH JA e PYNE DB, 1997; WOODS JA *et al.* 1999). Alguns estudos demonstram que a capacidade oxidativa destas células é atenuada durante e após uma carga aguda de EF intenso (>85% do VO₂máx) (HACK V *et al.*, 1992; PYNE DB, 1994; PYNE DB, *et al.*, 2000; SMITH JA *et al.*, 1990; SCHULENBURG H *et al.*, 2004). Entre outras, Bury TB *et al.*, (1996), verificaram diminuição na função fagocítica de neutrófilos em futebolistas no período de competição.

O estudo de Robson PJ *et al.* (1999), ao comparar o efeito de um EF a 80% VO₂máx durante uma hora, com um EF a 55% VO₂máx durante 3 horas em indivíduos treinados, verificou, aumento similar na contagem de PMN nas duas intensidades durante e a seguir o esforço físico. Curiosamente, o mesmo estudo evidenciou diminuição da atividade

oxidativa e anti-bactericida mais evidente a seguir o EF moderado, possibilitando concluir que as alterações nas funções dos neutrófilos parecem ser dependentes não somente da amplitude, mas também da duração do esforço. Seguindo a mesma afirmação, para Pedersen BK e Bruunsgaard H (1995) no exercício intenso a imunossupressão é apenas evidente quando o EF é intenso e de longa duração, 60 min ou mais. Ademais, ainda são necessários estudos que investiguem a significância fisiológica das alterações funcionais do EF e SI a esse tipo celular.

Além dos polimorfonucleares, no que se referem a outros tipos de celulares presentes nos tecidos, os linfócitos teciduais encontram em constante balanço com os plasmáticos, percorrendo continuamente por meio de vasos linfáticos e vasculares (KENDALL A *et al.*, 1990). Durante o EF agudo, moderado ou intenso ocorre o aumento da concentração plasmática destas células, decorrido do recrutamento de todas as suas populações (células *natural killer* (NK), linfócitos T e linfócitos B), constituindo uma resposta culminantemente estereotipa (PANNEN BH e ROBOTHAM JL, 1995; PEDERSEN KB e HOFFMAN-GOETZ L, 2000). No entanto, durante o exercício, é verificado um aumento de linfócitos em cerca de 50% a 100% em relação ao valor basal. No período de recuperação (30 minutos após o exercício), a contagem de linfócitos diminui de 30% a 50%, que perdura durante 3 a 6 horas (PEDERSEN KB e HOFFMAN-GOETZ L, 2000).

Entre as populações de linfócitos, as células NK são conhecidas por desencadear defesa precoce contra certas infecções intracelulares sem necessidade prévia de imunização ou ativação (VAN DEN BERGH P, *et al.*, 1993). As células NK são responsáveis pela exterminação de células tumorais e células infectadas por vírus através de atuação citolítica. Além disso, essas células são as que mais demonstram alterações decorrentes do EF, quando comparadas aos demais tipos celulares. Sabe-se que vários tipos de exercícios, independentemente de sua duração e intensidades induzem o recrutamento de células NK para o sangue, deste modo, provocando alterações na atividade citolítica destas células (BERK LS *et al.*, 1989; VAN DEN BERGH P *et al.*, 1993).

Tvede N *et al.* (1993) analisou a resposta de linfócitos em ciclistas durante uma hora de EF em três diferentes intensidades de esforço (25%, 50% e 75% do VO₂máx). Os autores verificaram, neste estudo, linfocitose seguida de linfopenia, observadas durante o EF em duas intensidades, 50% e 75% do VO₂máx. O experimento verificou ainda que a

atividade citolítica de células NK e da linfocina ativadora de células NK (LAK) cresceu durante todo esforço e foi suprimida 2 horas após seguir o EF a 75% do VO₂máx. Em atletas não-competitivos após um período de treinamento de 8 meses, a atividade citotóxica de células NK também parece aumentar (MACKINNON LT, 2000).

No período imediato pós-esforço as células NK, apresentam aumento de 150 a 300% a nível sanguíneo periférico, sendo presumível que este mecanismo se deva ao grande número de receptores β -adrenérgicos em sua membrana celular. Esse acréscimo é temporário, retornando aos os níveis pré-exercício após 30 minutos, possivelmente por ação do cortisol. No entanto, a seguir 2 horas de EF intenso (>75% VO₂máx), a concentração de células NK diminui em cerca de 25 a 40% do nível basal, podendo prolongar por até 4 horas a pós-esforço (KLOKKER M *et al.*, 1995; PEDERSEN BK *et al.*, 1989; PEDERSEN BK e BRUUNSGAARD H, 1995). Nesse sentido, outro estudo verificou que o EF fadigante em atletas treinados também sugere diminuição na função citolítica das células NK (NIEMAN DC *et al.*, 1995). Seguindo o mesmo princípio, alguns pesquisadores observaram queda da atividade citolítica destas células em atletas após um EF muito intenso de curta duração (6 min) (NIELSEN HB *et al.*, 1994). Contudo, essas alterações funcionais da célula NK são bastante evidentes, tanto em atletas jovens como em idosos (KLOKKER M *et al.*, 1995; LANDMANN R *et al.*, 1984). Essas evidências estão fortemente relacionadas à diminuição da taxa de gordura corporal e também a aumento da secreção de β -endorfinas. Esses achados sugerem que a intensidade parece ser responsável pelo aumento plasmático e pelas alterações funcionais de células NK (ROSA LFPBC e VAISBERG MW, 2002).

O EF também interfere na concentração de outras populações de linfócitos⁷⁶. Os linfócitos T são divididos em duas subpopulações: células T auxiliares (CD4+) e células T citotóxicas (CD8+). As células T CD8+, dentre outras funções, atuam na destruição de células infectadas por vírus ou de células tumorais. Enquanto que as células T CD4+ além de estimulação, proliferação e maturação de linfócitos B, são responsáveis pela liberação de LAK (KEAST D *et al.*, 1988).

Quando analisado, o EF a 50% do VO₂máx, os dados são conflitantes, parece não alterar a concentração de células T CD4+ e T CD8+ (MACKINNON LT *et al.*, 1987; PEDERSEN KB e HOFFMAN-GOETZ L, 2000; TVEDE N *et al.*, 1991; TVEDE N *et al.*, 1993). Alguns estudos têm observado que um EF a 75% do VO₂máx tende a causar uma

queda na concentração de células T CD4+, sem interferir na concentração de células T CD8+. Desse modo, os níveis de células CD4+/CD8+ diminuí propondo aumento de células T CD8+ em resposta a um EF intenso (BERK LS *et al.*, 1989; FRY RW *et al.*, 1992; PEDERSEN KB e HOFFMAN-GOETZ L, 2000). Esse processo é decorrente, principalmente, pela ação da epinefrina e do cortisol.

Lin YS *et al.* (1993) observaram em seu estudo que animais previamente submetidos a 10 semanas de corrida moderada a 70% do VO₂max, tiveram diminuição das subpopulações de linfócitos T, da proliferativa de linfócitos B do baço e dos níveis plasmáticos de IL-2. Enquanto que, Fu SC *et al.*, (2003) mostraram que o EF moderado com duração de 4 semanas previne a diminuição de linfócitos TCD4+ no plasma.

Em outro estudo, realizado em modelo *in vitro* com células humanas, a administração de epinefrina foi capaz de reduzir a atividade de linfócitos a mitógenos, mais especificamente verificou-se que a epinefrina atua pela sensibilização de receptores β_2 -adrenérgicos, o que ocasiona em um *feedback* negativo na proliferação de linfócitos, síntese de IL-2 e aumento da expressão de receptores para IL-225. O cortisol sugere também bloquear a proliferação celular por ação direta e por inibição da síntese de IL-219. Outro mecanismo de inibição das células linfocitárias pode estar na atenuação por monócitos na expressão do MHC de classe II (GOMEZ-MERINO D *et al.*, 2005).

O EF também parece ser determinante na resposta proliferativa de linfócitos, dependente da duração e intensidade. A fim de verifica essas alterações, alguns autores ao submeter um EF (50% e 75% do VO₂máx) com duração de uma hora, propuseram diminuição dessas células no período pós-esforço (TVEDE N *et al.*, 1991; TVEDE N *et al.*, 1993). Contudo, não foi encontrada alteração na proliferação de linfócitos a seguir um EF de resistência de força (NIEMAN DC *et al.*, 1995).

Outro importante fator imune, as citocinas, são hormônios proteicos, mediadores e reguladores de respostas do SI e inflamatórias, produzidas pelas próprias células de defesa, durante as fases de ativação da imunidade inata e específica (PITANGA FJG, 2002). Estudos recentes têm concluído que a imunidade inata aumenta com o EF agudo, protegendo o organismo de infecções (FROLLINI AB, 2004).

Curiosamente, a interleucina-2 (IL-2) é uma das citocinas que tem sido utilizada como estimulante dos linfócitos e ainda das células NK (PEDERSEN BK *et al.*, 1997). Contudo, a

IL-2 por sua vez, é sintetizada pelos linfócitos T citotóxicos e posteriormente elas irão agir na proliferação e ativação dos linfócitos T por CD4 e CD6, objetivando a morte viral juntamente com as células NK que foram estimuladas pelo IFN- γ (OLIVEIRA CAM et al., 2002) Além disso, a IL-2 ativa os monócitos/macrófagos e a liberação de outras citocinas como TNF- α e IFN- γ . (FEREIRA CKO et al., 2007).

Além das citocinas, a seguir um EF intenso e de longa duração ocorre alterações imunomoleculares das imunoglobulinas, um declínio de cerca de 70% dos níveis salivar de imunoglobulina A (IgA), é originado, persistindo por inúmeras horas pós-esforço (MACKINNON LT et al., 1987). As imunoglobulinas (Ig), da classe das glicoproteínas, são secretadas por linfócitos. Elas combinam-se com especificidade a antígenos induzindo a produção da resposta imune humoral (PEDERSEN KB e HOFFMAN-GOETZ L, 2000). Dentre os subgrupos, a IgA constitui 10 a 15% do total de imunoglobulinas, sendo a principal classe de anticorpo das mucosas (Robson PJ et al., 1998).

Blannin et al verificaram queda das concentrações de IgA a seguir um EF aeróbico a 65% do VO₂máx. Contrariamente, alguns autores descrevem a inexistência de alterações do nível salivar de IgA e de IgE durante um EF moderado (MACKINNON LT e HOOPER S, 1994; NIEMAN DC et al., 1990). Outros estudos, verificaram também queda na concentração de IgA após um EF intenso de longa duração, tanto salivar quanto da mucosa nasal (MACKINNON LT e HOOPER S, 1994; NEHLSEN-CANNARELLA SL, 1998; NIEMAN DC et al., 1990). Seguindo esse princípio, os pesquisadores correlacionaram a redução da IgA com a prevalência de ITRS em atletas (Nieman DC et al., 1990).

Estudos epidemiológicos comprovam uma grande ocorrência de ITRS em atletas a seguir uma prova ou um treinamento intenso (CANNON JG, 1993; FITZGERALD L, 1991; FORD HGW et al., 1991; NIEMAN DC et al., 1990), entretanto, um estudo verificou existência de sintomas de ITRS em somente 33,3% dos maratonistas, enquanto que no grupo controle o índice foi de 15,3% (PETERS EM e BATEMAN ED, 1983). Ainda que os estudos revelem um aumento dos sintomas de ITRS a seguir um EF intenso e de extensa duração, não é evidente se esses sintomas são decorrentes do processo infeccioso em si, ou se são resultantes de uma inflamação local ou sistêmica causada pelo EF (PEDERSEN KB e HOFFMAN-GOETZ L, 2000).

Enquanto o exercício moderado regular é comumente associado com a diminuição da susceptibilidade a infecções, o exercício exaustivo de longa duração tem sido associado com sintomas de imunossupressão transitória, com aumento da susceptibilidade a infecções (MATSUDO VHR e MASHECHA SM, 2002). Essas respostas são altamente dependentes da habilidade dos leucócitos em migrarem do sangue para os tecidos periféricos em locais de inflamação. A migração, rolamento, ativação e forte adesão dos leucócitos compreendem o clássico paradigma do recrutamento inflamatório celular (LEANDRO C *et al.*, 2006).

EXERCÍCIO FÍSICO E A RESPOSTA DE MONONUCLEADOS

Quando consideramos outra linhagem de células fagocíticas como os mononucleados, monócitos e macrófagos, independente da intensidade e da duração, o EF agudo sugere uma monocitose transitória. Por outro lado, apesar da apuração de macrófagos nos tecidos em resposta a um EF ser relativamente inacessível em humanos, o stress provocado pelo EF sugere ter um efeito estimulador na função de macrófagos (FIELD CJ *et al.*, 1991; WOODS JA, 1999; BLALOCK JE, 1994; GARCIA C *et al.*, 2003; BESEDOVSKY HO e DEL REY A, 2002).

Além de indispensáveis células efectoras, os fagócitos mononucleares estão envolvidos na fagocitose e na atividade antimicrobiana e antitumoral por meio de mecanismo acessório como apresentadores antigênicos, responsável pelo subsequente desenvolvimento da imunidade mediada por linfócito (WOODS JA *et al.*, 1997; WOODS JA *et al.*, 1999). Esse tipo celular é regulado por sinalizadores químicos que são produzidos pelo SNS, pelo eixo HPA e por outras células de origem linfoide (GARCIA C *et al.*, 2003; BESEDOVSKY HO e DEL REY A, 2002). Os fagócitos mononucleares são também uma fonte de citocinas mediadoras das reações inflamatórias e fisiopatológicas da lesão celular (WOODS JA *et al.*, 1999).

Tanto o EF moderado como o intenso podem acrescer diferentes funções dos mononucleados, incluindo a quimiotaxia, a aderência, a produção de superóxido, a taxa de metabolismo do nitrogênio, a atividade citotóxica e a capacidade fagocítica (FIELD CJ *et al.*, 1991 ; NEHLSSEN-CANNARELLA SL, 1998; ORTEGA E *et al.*, 1997; WOODS JÁ *et al.*, 1994; VAN DEN BERGH P *et al.*, 1993; WOODS JA *et al.*, 1999). Além disso, foi

confirmado também, aumento da capacidade antitumorais de macrófagos peritoneais, possivelmente decorrente da maior produção de TNF α e de óxido nítrico. Os mecanismos envolvidos a estas respostas ainda não foram elucidados, apesar poder estar associados a fatores neuroendócrinos (VAN DEN BERGH P *et al.*, 1993; WOODS JÁ *et al.*,1999; PEDERSEN BK *et al.*, 1997; ROSA LFP E VAISBERG MW, 2002).

O papel mediador dos glicocorticoides pode também diferir nas funções não específicas dos macrófagos, como a quimiotaxia e a fagocitose, assim como também, aquelas mais específicas como apresentação de antígenos. O exercício extenuante diminui o número de macrófagos peritoneais em ratos, e a magnitude deste efeito é positivamente correlacionada com a concentração de corticosterona plasmática (ESCRIBANO BM *et al.*, 2005) Além disso, neutrófilos e monócitos podem ser estimulados por catecolaminas ou sinais simpáticos (FROLLINI AB, 2004). Ortega E *et al.* (1996), evidenciou em seu estudo que as variações na fagocitose e catecolaminas têm sido propostas como um bom marcador neuro-imuno endócrino em atletas. Outros hormônios como os da tireoide, prolactina, GH e endorfinas contribuem em geral nos efeitos do estresse ao exercício agudo sobre a fagocitose (WOODS JA, 1999).

Uma pesquisa evidenciou aceleração no processo fagocítico de macrófagos peritoneais de ratos submetidos à natação até a exaustão ou submetidos ao treino (90 minutos de nado durante 20 dias) (FERRANDEZ MD e DE LA FUENTE M, 1999). Seguindo o mesmo protocolo de EF, um estudo demonstrou que os animais submetidos à natação durante 6 semanas previamente a uma situação de estresse apresentaram alteração no perfil leucocitário comparativamente aos animais sedentários e estressados (NASCIMENTO E *et al.*,2004).

Estudos mostram que o exercício com duração de até 15 minutos em intensidade leve pode melhorar a função imune por meio do aumento da capacidade fagocitária (FERREIRA CKO *et al.*, 2007). Woods JA *et al.* (1994), verificaram que tanto uma corrida exaustiva em esteira (18 a 35 m/min há 5% de inclinação durante 2 a 4 h) quanto uma moderada (18 m/min há 5% de inclinação durante 30 min) é capaz de provocar o aumento da citotoxicidade antitumoral de macrófagos peritoneais. No entanto, os mesmos autores também verificaram que o EF muito aturado e de pequena duração, em camundongos, levou a um decréscimo na capacidade de apresentação antigênica de macrófagos peritoneais. Em contra partida, Davis JM *et al.*(1997), constataram que um EF exaustivo

de extensa permanência (2.5-3.5 h) pode gerar diminuição na atividade de macrófagos alveolares e acrescer a susceptibilidade de infecções em ratos.

Os estudos acerca das alterações funcionais dos mononucleados ao EF ainda são insuficientes para afirmar a reação celular tecidual, devido aos diversos tipos de intensidade e duração do EF, portanto, se vê a necessidade da realização de estudos comprobatórios, em particular a esse tipo de células. Acredita-se que o sistema monócitos/macrófagos podem depender do protocolo de EF, assim como da localização anatômica para a expressão de seu fenótipo funcional (HAAHR PM *et al.*, 1991).

As alterações ao exercício agudo, podendo ser compreendidas como resposta ao estresse. Assim, fica claro que, apesar de temporárias, tais mecanismos podem adquirir grande importância em consequência a quedar de determinadas funções imune em resposta a EF de alta intensidade. No entanto, mesmo frente a estímulos de alta amplitude, a resposta de polimorfonucleados e mononucleados se mantém elevada (ROSA LFP e VAISBERG MW, 2002).

Segundo Leandro C *et al.*(2002), uma nova interpretação fisiológica está emergindo acerca da estimulação geral da fagocitose e outros mecanismos durante o EF extenuante, que independente a duração, pode contrabalancear a diminuição da atividade linfóide, prevenindo a entrada e sobrevivência de microrganismos em situações onde as respostas específicas são suprimidas.

Não obstante, muitos aspectos existentes entre EF e imunidade ainda não foram completamente elucidados. No entanto, diversos fatores como período e intensidade do esforço, resposta imunológica, estado psicológico, capacidade física e nutricional, além de influências climáticas e os antecedentes alérgicos e inflamatórios no trato respiratório, devem ser levados em consideração, ao avaliar o parâmetro imunológico em resposta ao EF (MACKINNON LT, 1998).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Toda via imunologia do exercício, conta com diversas áreas, porém, ainda não totalmente elucidadas, como por exemplo, o padrão da resposta imunológica do exercício agudo em outros tecidos. No então, várias pesquisas têm demonstrado alterações na concentração e no mecanismo de alguns componentes do SI provocadas pelo EF. As

evidências disponíveis permitem concluir, que o EF tem importante efeito modulador sobre a dinâmica de células imunocompetentes, além de constante interação com o Sistema Neuroendócrino.

Apesar dos aspectos multifatoriais e das lacunas ainda existentes, a área de investigação da imunologia do desporto, vem aumentando nos últimos anos. O grande desafio dos pesquisadores, portanto, seria estabelecer um modelo experimental baseado na intensidade, duração e frequência nos diferentes tipos de esforço físico de forma a instituir o binômio exercício/saúde.

REFERÊNCIAS

1. ANGELI A, MINETTO M, DOVIO A et al. The overtraining syndrome in athletes: a stress-related disorder. *J Endoc. Invest.* 2004;27:603-12.
2. ARLT W, HEWISON M. Hormones and immune function: implications of aging. *Aging Cell, Oxford.* 2004;v.3, n.4, p.209-16.
3. BESEDOVSKY HO, DEL REY A. Regulating inflammation by glucocorticoids. *Nat Immunol.* 2006;7:537.
4. BERK LS, NIEMAN DC, TAN SA. Maximal exercise modifies lymphocytes and subpopulations T helper and T suppressor and ratio in man. *Med Sci Sports Exercise.* 1989;19:43-44.
5. BESEDOVSKY HO, DEL REY A. Introduction: immune-neuroendocrine network. *Front Horm Res.* 2002;29:1-14.
6. BLALOCK JE. The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunol Today.* 1994;15:504-11.
7. BURY TB, LUIS R, RADERMAKER MF, Pirnay F. Blood mononuclear cells mobilization and cytokine secretion during prolonged exercises. *Int J Sports Med;* 1996;17: 156-160.
8. CANNON JG. Exercise and resistance to infection. *J Appl Physiol.* 1993;74: 973-981.
9. DAVIS JM, KOHUT ML, HERTLER-COLBERT M et al. Exercise, alveolar macrophage function, and susceptibility to respiratory infection. *J Appl Physiol.* 1997; 83:1461-1466.

10. DA NOBREGA AC. The subacute effects of exercise: concept, characteristics, and clinical implications. *Exerc Sport Sci Rev.* 2005;33:7-84.
11. DE CASTRO CB, MANHÃES-DE-CASTRO R, MEDEIROS AF et al. Effect of stress on the production of O₂ - in alveolar macrophages. *J Neuroimmunol.* 2000;108 (1) 68-72.
12. DUARTE DA E MELO-ALMEIDA MG. Aspectos Moleculares do Sistema Imunológico no Envelhecimento. REAS, Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2010;1:01-10.
13. DUARTE DA E BRANDÃO D. Achados Sobre a Influência do Exercício Físico na Fisiologia Imunitária. REAS, Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2010;1:10-18.
14. ESCRIBANO BM, CASTEJON FM, VIVO R et al. Effects of training on phagocytic and oxidative metabolism of peripheral neutrophils in horses exercised in the aerobic-anaerobic transition area. *Vet Res Commun.* 2005;29(2):1,49-58.
15. FERRANDEZ MD, DE LA FUENTE M. Effects of age, sex and physical exercise on the phagocytic process of murine peritoneal macrophages. *Acta Physiol Scand.* 1999;166(1):47-53.
16. FERREIRA CKO. Influência do exercício físico agudo sobre a resposta inata de macrófagos e neutrófilos de ratos sedentários. [MONOGRAFIA] Universidade Federal de São Paulo, 2003.
17. FERREIRA CKO, PRESTES J, DONATTO FF et al. Efeitos agudos do exercício de curta duração sobre a capacidade fagocitária de macrófagos peritoneais em ratos sedentários. *Rev. bras. fisioter, São Carlos, v. 11, n. 3, p. 191-197, maio/jun. 2007.*
18. FIELD CJ, GOUGEON R, MARLISS EB. Circulating mononuclear cell numbers and function during intense exercise and recovery. *J Appl Physiol.* 1991;71: 1089-1097.
19. FROLLINI AB. Influencia do Exercício Físico Leve e Moderado Agudo e após a Adaptação sobre a Produção de Citocinas em Cultura de Linfocitos de Ratos. [MONOGRAFIA] Universidade Federal de São Paulo, 2004.
20. FITZGERALD L. Overtraining increases the susceptibility to infection. *Int J Sports Med.* 1991;12: 55-58.
21. FORD HGW, CRAVEN TE, MACERA CA et al. Exercise and the incidence of upper respiratory tract infections. *Med Sci Sports Exercise.* 1991;23: 152-157.
22. FRY RW, MORTON AR, CRAWFORD GP et al. Cell numbers and in vitro responses of leukocytes and lymphocyte subpopulations following maximal

- exercise and interval training sessions of different intensities. *Eur J Appl Physiol.* 1992;64:218-227.
23. GARCIA C, DE OLIVEIRA MC, VERLENGIA R et al. Effect of dexamethasone on neutrophil metabolism. *Cell Bioch. Funct.* 2003;21:105-11.
24. GREEN KJ, ROWBOTTOM DG, MACKINNON LT. Exercise and T-lymphocyte function: a comparison of proliferation in PBMC and NK cell-depleted PBMC culture. *Journal of Applied Physiology, Bethesda*, v.92, n.6, p.2390-5, 2002.
25. GOMEZ-MERINO D, DROGOU C, CHENNAOUI M et al. Effects of combined stress during intense training on cellular immunity, hormones and respiratory infections. *Neuroimmunomodulation.* 2005;12:164-72.
26. HAAHR PM, PEDERSEN BK, FOMSGAARD A et al. Effect of physical exercise on in vitro production of interleukin 1, interleukine 6, tumor necrosis factor-a, interleukin 2 and interferon-g. *Int J Sports Med.* 1991;12: 223-227.
27. HACK V, STROBEL G, RAU JP et al. The effect of maximal exercise on the activity of neutrophil granulocytes in highly trained athletes in a moderate training period. *Eur J Appl Physiol.* 1992;65: 520-524.
28. HOFFMAN-GOETZ L, DUERRSTEIN L. The effect of chronic and acute exercise on thymocyte apoptosis and necrosis in ovariectomized mice given dietary genistein. *J Sports Med Phys Fitness.* 2004;44:281-7.
29. KEAST D, CAMERON K, MORTON AR. Exercise and the immune response. *Sports Med.* 1988;5: 248-267
30. KLOKKER M, KJAER M, SECHER NH. Natural killer cell response to exercise in humans: effect of hypoxia and epidural anesthesia. *J Appl Physiol.* 1995;78: 709-716.
31. LAGRANHA CJ, DE LIMA TM, SENNA SM. The effect of glutamine supplementation on the function of neutrophils from exercised rats. *Cell Biochem Funct.* 2005;23:101-7.
32. LANDMANN R, MULLER FB, PERINI CH et al. Changes of immune-regulatory cells induced by psychological and physical stress: relation to catecholamines. *Clin Exp Immunol.* 1984;58: 127-135.
33. LEANDRO CG, MARTINS DE LIMA T, FOLADOR A et al. Physical training attenuates the stress-induced changes in rat t-lymphocyte function. *Neuroimmunomodulation.* 2006;13:1,05-13.

34. LEANDRO C, NASCIMENTO E, CASTRO RM et al. Exercício físico e sistema imunológico: mecanismos e integrações. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*, 2002, vol. 2, nº 5: 24-30.
35. LEANDRO CG, CASTRO RM, NASCIMENTO E et al. Mecanismos adaptativos do sistema imunológico em resposta ao treinamento físico. *Rev Bras Med Esporte* _ Vol. 13, Nº 5 – Set /Out, 2007
36. LIN YS, JAN MS, CHEN HI. The effect of chronic and acute exercise on immunity in rats. *Int J Sports Med*. 1993;14:86-92.
37. MACHA M, SHLAFER M, KLUGER MJ. Human neutrophil hydrogen peroxide generation following physical exercise. *J Sports Med Phys Fitness*. 1990;30:412-419.
38. MACKINNON LT, CHICK TW, VANAS A et al. The effect of exercise on secretory and natural immunity. *Adv Exp Med Biol*.1987;216: 869-76
39. MACKINNON LT. Chronic exercise training effects on immune function. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:3,69-76.
40. MACKINNON LT. Future directions in exercise and immunology: regulation and integration. *Int. J. Sports. Med*. 1998; 19:205-211.
41. MACKINNON LT, HOOPER S. Mucosal (secretory) immune system responses to exercise of varying intensity and during overtraining. *Int J Sports Med*. 1994;15 suppl:179-183.
42. MATSUDO VHR, MASHECHA SM. Câncer e exercício: uma revisão. *Rev. bras. ciênc. mov*, 2002 ;6(2):41-6.
43. MCCARTHY DA, DALE MM. The leucocytosis of exercise. A review and model. *Sports Med*. 1988;6: 333-363.
44. MILLS PJ, REHMAN J, ZIEGLER MG. Nonselective ? Blockade attenuates the recruitment of CD62L T lymphocytes following exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, Berlin. 1999;v.79, n.6, p.531-4.
45. MINETO M, RAINOLDI A, GAZZONI M et al. Differential responses of serum and salivary interleukin-6 to acute strenuous exercise. *European Journal of Applied Physiology*, Berlin. 2005;v.93, n.5-6, p.679-86.
46. MIYAZAKI H, OH-ISHI S, OOKAWARA T et al. Strenuous endurance training in humans reduces oxidative stress following exhausting exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2001;84:1-6.

47. MUNS G. Effect of long-distance running on polymorphonuclear neutrophil phagocytic function of the upper airways. *Int J Sports Med.* 1994;15(2):96-99.
48. MUNS G, RUBINSTEIN I, SINGER P. Neutrophil chemotactic activity is increased in nasal secretions of long-distance runners. *Int J Sports Med.* 1996;17(1):56-59.
49. NASCIMENTO E, CAVALCANTE T, PEREIRA S et al. O exercício físico crônico altera o perfil leucocitário e a taxa de fagocitose de ratos estressados. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto.* 2004;4,3:26-33.
50. NEHLSEN-CANNARELLA SL. Cellular responses to moderate and heavy exercise. *Can J. Physiol Pharmacol.* 1998;76 (5): 485-489.
51. NIEMAN DC, JOHANSEN LM, LEE JW et al. Infections episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. *J Sports Med Phys Fitness.* 1990;30: 316-328.
52. NIEMAN DC, HENSON DA, SAMPSON CS et al. The acute immune response to exhaustive resistance exercise. *Int J Sports med.* 1995;16:322-328.
53. NIEMAN DC, NEHLSEN CSL. The immune response to exercise. *Semin Hematol* 1994;31:166-79.
54. OLIVEIRA CAM, ROGATTO GP, LUCIANO E. Efeitos do treinamento físico de alta intensidade sobre os leucócitos de ratos diabéticos. *Rev Bras Med Esporte.* 2002;8,6.:219-224.
55. ORTEGA E, BARRIGA C, DE LA FUENTE M. Study of the phagocytic function of neutrophils from sedentary men after acute moderate exercise. *Eur J Appl Physiol.* 1993;66:60-64.
56. ORTEGA E, FORNER MA, BARRIGA C. Effect of betaendorphin on adherence, chemotaxis and phagocytosis of *Candida Albicans* by peritoneal macrophages. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 1996;19(4):267-74.
57. ORTEGA E, FORNER A, BARRIGA C. Exercise-induced stimulation of murine macrophage chemotaxis: role of corticosterone and prolactine as mediators. *J Physiol (Lond).* 1997;498:729-734.
58. PANNEN BH, ROBOTHAM JL. The acute-phase response. *Ne Horizons.* 1995;3: 183-197.
59. PEDERSEN BK, BRUUNSGAARD H. How physical exercise influences the establishment of infections. *Sports Med.* 1995;19:193-400.

60. PEDERSEN BK, BRUUNSGAARD H, KLOKKER M et al. Exercise induced immunomodulation: possible roles of neuroendocrine factors and metabolic factors. *Int J Sports Med.* 1997;18 Suppl:2-7.
61. PEDERSEN KB, HOFFMAN-GOETZ L. Exercise and the immune system: regulation, integration and adaptation. *Physiol Rev.* 2000;80 (3): 1055-1081.
62. PETERS EM, BATEMAN ED. Ultra marathon running and upper respiratory tract infections: An epidemiological survey. *South African Med J.* 1983;64, 582-584.
63. PITANGA FJG. Epidemiologia, atividade física e saúde. *Rev. Bras. Ciên. e Mov.* 2002, v.10 n. 3 p.
64. PYNE DB. Regulation of neutrophil function during exercise. *Sports Med,* 1994 17(4):245-58.
65. PYNE DB, BAKER MS, SMITH JA et al. Exercise and the neutrophil oxidative burst: biological and experimental variability. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1996;74(6):564-71.
66. PYNE DB, GLEESON M. Effects of intensive exercise training on immunity in athletes. *Int J Sports Med.* 1998;19: 138-194.
67. PYNE DB, SMITH JA, BAKER MS et al. Neutrophil oxidative activity is differentially affected by exercise intensity and type. *J Sci Med Sport.* 2000;3(1):44-54.
68. ROBSON PJ, BLANNIN AK, WALSH NP et al. Effects of exercise intensity, duration and recovery on in vitro neutrophil function in male athletes. *Int J Sports Med.* 1999;20: 128-135.
69. RONSEN O, BORSHEIM E, PEDERSEN BK et al. Immunoendocrine and metabolic responses to long distance ski racing in world class male and female cross-country skiers. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports, Copenhagen.* 2004;v.14;1:39-48.
70. ROSA LFP, VAISBERG MW. Influências do exercício na resposta imune. *Rev Bras Med Esporte.* 2002;8:4;jul/ago.
71. SCHULENBURG H, KURZ CL, EWBANK JJ. Evolution of the innate immune system: the worm perspective. *Immunol Rev.* 2004;198:36-58.
72. SIU PM, BRYNER RW, MARTYN JK et al. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles. *Faseb J.* 2004;18:1150-2.
73. SMITH JA, GRAY AB, PYNE DB et al. Moderate exercise triggers both priming activation of neutrophil subpopulations. *Am J Physiol.* 1996;270:838-845.

74. SMITH JA, PYNE DB. Exercise, training, and neutrophil function. *Exerc Immunol Rev.* 1997;3:96-116.
75. SMITH LL, ANWAR A, FRAGEN M et al. Cytokines and cell adhesion molecules associated with high-intensity eccentric exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2000;82(1-2):61-7.
76. TVEDE N, STEENSBERG J, BASLUND B et al. Cellular immunity in highly trained elite racing cyclist during periods of training with high and low intensity. *Scand J Med Sci Sports.* 1991;1:163-166.
77. TVEDE N, KAPPEL M, HALKJAER-KRISTENSEN J et al. The effect of light, moderate and severe bicycle exercise on lymphocyte subsets, natural and lymphokine activated killer cells, lymphocyte proliferative response and interleukina-2 production. *Int J Sports med.* 1993;14: 275-282.
78. VAN DEN BERGH P, ROZING J, NAGELKERKEN L. Identification of two moieties of beta-endorphin with opposing effects on rat T cell proliferation. *Immunology.* 1993;79:18-23.
79. WOODS JA. Exercise and neuroendocrine modulation of macrophage function. *Int J Sports Med.* 1999;20 (5): 322-327.
80. WOODS JA, CEDDIA MA, KOZAK C et al. Effects of exercise on the macrophage MHC II response to inflammation. *Int J Sports Med.* 1997;18(6):483-8.
81. WOODS JA, DAVIS JM, KOHUT ML et al. Effects of exercise on macrophage activation for antitumor cytotoxicity. *J Appl Physiol.* 1994;76: 2177-2185.
82. WOODS JA, DAVIS JM, SMITH JA et al. Exercise and cellular innate immune function. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31(1): 57-76.

CAPÍTULO 3

ATEROSCLEROSE: patogênese e alterações moleculares

Samuel Cavalcante Reis¹

¹ Graduado em Medicina pela Faculdades Integradas Aparício Carvalho (FIMCA), Porto Velho-RO. E-mail: samuel_2761@hotmail.com

PREFÁCIL

Tendo-se em vista todas as consequências da aterosclerose, estão sendo enviados esforços intensivos para desenvolver meios de redução dos índices de incidência, já que esses meios se deparam diretamente envolvidos com os programas de prevenção primária, cujo objetivo é retardar a formação do ateroma ou induzir regressão das lesões. A proposta desse capítulo foi discutir a fisiopatologia da aterosclerose, bem como suas possíveis causas, tratamentos e seus problemas relacionados.

INTRODUÇÃO

Dados de literatura científica mostram um consenso sobre o estágio mais precoce da aterogênese as quais é caracterizado pelo acúmulo focal de macrófagos com deposição lipoproteínas de baixa densidade (*Low Density Lipoproteins*, LDL) e colesterol na camada íntima arterial. Em outras palavras, ocorre alterações morfológicas por causa do acúmulo de célula espumosa no espaço subendotelial do vaso, o que caracteriza o estágio mais precoce da aterosclerose (SUMIDA K, et al., 2018).

Certamente, grupos de pesquisa de todo o mundo tentam caracterizar e investigar os mecanismos moleculares que precedem a formação das células espumosas na tentativa de estabelecer métodos preventivos precoces que possam interferir na formação e na evolução da placa de aterosclerose (BIJNEN M, et al., 2018).

Até o presente momento a explicação científica comum a nível molecular, caracterizadas por modelos experimentais *in vivo* e *in vitro*, observou-se que as alterações da aterosclerose são decorrentes do carreamento de LDL plasmático, que é capaz de permear e se depor na região da íntima arterial, e por conseguinte é oxidado em consequência do acúmulo de radicais livres que são gerados nessa região. Essa oxidação gera um estresse local e induz a células musculares lisas da camada íntima a produzirem substâncias quimioattractantes que são capazes de induzir a migração de monócitos, que se deslocam do plasma para dentro da camada íntima e se diferenciam em macrófagos ativados capazes de fagocitar o LDL e conseqüentemente o corre a formação das células espumosas (FRANZAGO M, et al., 2018; BIJNEN M, et al., 2018).

De modo geral, a explicação acima propoem um mecanismo que explica o desenvolvimento das células espumosas, entre tanto, não discute como as LDL plasmáticas atingem a região íntima do vaso e tão pouco quais são as causas decorrentes desse processo, além das alterações metabólicas já conhecidas. Este é um ponto ainda não bem esclarecido entre os estudiosos da área, mas cuja discussão tem a maior importância na tentativa de intervenções precoces que possam prevenir o desenvolvimento da doença (DE WINTHER MPJ, DALLINGA-THIE GM, 2018; FRANZAGO M, et al., 2018).

Diante disso, propôs-se um estudo descritivo de revisão bibliográfica, realizada por meio de base de dados de artigos da literatura científica a fim de reconhecer por meio de uma revisão da literatura científica a fisiopatologia da aterosclerose, bem como suas possíveis causas, tratamentos e seus problemas relacionados.

PATOGÊNESE E ALTERAÇÕES MOLECULARES

A aterosclerose resumidamente e esporadicamente significa o endurecimento das artérias; mais corretamente, entretanto, trata-se de um termo genérico para referir-se a três padrões de doenças vasculares que possuindo em comum o espessamento e perda da elasticidade das paredes arteriais (SANTOS RD, MARANHÃO RC, 1998). A aterosclerose caracteriza-se por lesão da camada íntima, denominada ateromas ou placa fibrogordurosa, que fazem protrusão na luz, enfraquecem a média subjacente e sofrem uma série de complicações. A aterosclerose contribui esmagadoramente para uma taxa de mortalidade - cerca da metade ou mais de todas as mortes - e morbidade, no mundo ocidental, que ultrapassa a de qualquer outra doença. Sendo de distribuição mundial, atingindo proporções epidemiológicas nas sociedades economicamente desenvolvidas (GARCIA YM, et al., 2000; SUMIDA K, et al., 2018).

O padrão dominante é a aterosclerose, caracterizada pela formação de placas fibrosas na íntima, que quase sempre exibem um centro grumoso rico em lipídio (SANTOS RD, et al., 2000; BIJNEN M, et al., 2018).

A segunda forma morfológica de aterosclerose, de importância clínica bem menor, é a esclerose medial calcificada de Mönckeberg, caracterizada por depósitos calcificados na artérias musculares de calibre médio de indivíduos com idade maior que 50 anos. As calcificações muitas vezes sofrem ossificações assumem a forma de placas mediais irregulares ou anéis transversos isolados; criam uma nodularidade à palpação e são facilmente visualizadas em radiografia. Apesar de estas lesões mediais não invadirem a luz do vaso, as artérias afetadas também podem desenvolver aterosclerose (ZOFFI RS, GERBER PZ, 1997; FRANZAGO M, et al., 2018).

O terceiro padrão consiste em doença das pequenas artérias e arteríolas (arteriosclerose). As duas variantes anatômicas - hialina e hiperplásica - causam espessamento das paredes vasculares com estreitamento da luz, podendo induzir lesão

isquêmica. A arteriolosclerose está, mais freqüentemente associada com hipertensão e diabetes mellitus (BATHOUNI M, 1997; SUMIDA K, et al., 2018).

A respeito do contínuo impacto da doença relacionada com a aterosclerose sobre a saúde, foram efetuados notáveis progresso, durante as últimas décadas, nos Estados Unidos e em outros países. Entre o anos de 1963 (o ano de maior incidência) e 1995, houve uma redução de cerca de 50% na taxa de mortalidade por acidentes vasculares encefálicos - uma redução que aumentou em cinco anos a redução a perspectivas de vida do indivíduo nos EUA. Esta tendência tem sido atribuída à prevenção da aterosclerose através da mudança do estilo de vida, incluindo redução do fumo de cigarros, alterações dos hábitos com consumo reduzido de colesterol e outras gorduras animal saturadas e controle da hipertensão; e uma melhora no tratamento do infarto do miocárdio e outras complicações da cardiopatia isquêmica (SANTOS RD, et al., 2000; SUMIDA K, et al., 2018).

A aterosclerose afeta primariamente as artérias elásticas (por exemplo, aorta, artérias carótidas e ilíacas) e as artérias musculares de grande e médio calibre (por exemplo, artéria coronária e poplíteas). A doença quase sempre começa na infância; entretanto, os sintomas habitualmente só se tornam evidente na meia-idade ou mais tarde, quando as lesões arteriais precipitam lesão orgânica (SANTOS RD, MARANHÃO RC, 1998; BIJNEN M, et al., 2018).

Embora qualquer órgão ou tecido do corpo possa ser afetado, a doença ateroscleróticas sintomática localiza-se mais freqüente nas artérias que suprem o coração, o cérebro, os rins, os membros inferiores e o intestino delgado. As principais consequência desta doença consiste em infarto do miocárdio (ataque cardíaco), infarto cerebral (acidente vascular encefálico) e aneurisma da aorta. Por conseguinte, os dados epidemiológicos da aterosclerose são expressos em grande parte em termos da incidência ou do número de morte causadas por cardiopatias isquêmicas. A aterosclerose também é responsável por outras consequências da redução aguda ou crônica da perfusão arterial, como gangrena das pernas, oclusão mesentérica, morte cardiopática, súbita, cardiopatia isquêmica crônica e encefalite isquêmica (BATHOUNI M, 1997; DE WINTHER MPJ, DALLINGA-THIE GM, 2018).

Os ateromas a princípio exibem distribuição focal e esparsa, porém tornam-se mais numerosos à medida que a doença evolui, chegando, algumas vezes, a cobrir toda a

circunferência das artérias gravemente afetadas. Por conseqüência, nas pequenas artérias, os ateromas são oclusivos, comprometendo o fluxo sanguíneo para órgãos distantes e causando lesão isquêmica. Além disso as placas podem sofrer ruptura e precipitar trombos que obstruem ainda mais o fluxo sanguíneo (GARCIA YM, et al., 2000).

Nas artérias de grande calibre, são destrutivas, invadem a média subjacente e enfraquecem a parede vascular afetada, causando aneurisma ou ruptura, ou favorecendo o desenvolvimento de trombose. Além disso, os ateromas externos são friáveis, liberando freqüentemente êmbolos na circulação distal suprido pela aorta descendente e ascendente (ZOFFI RS, GERBER PZ, 1997; FRANZAGO M, et al., 2018).

Os processos básicos na aterosclerose consistem em espessamento e acúmulo de lipídios na íntima, produzindo as placas de ateroma características. Como principal causa de estreitamento arterial em adultos, estas lesões são descritas em primeiro lugar (SANTOS RD, et al., 2000).

A lesão básica consiste numa placa focal elevada no interior da íntima, com centro de lipídio (principalmente colesterol e ésteres de colesterol) e uma cápsula fibrosa. Exibem coloração branca a branco-amarelada e projetam-se na luz da artéria. Seu tamanho varia de 0,3 a 1,5 cm de diâmetro: entretanto, as placas algumas vezes coalescem, formando massas maiores (JORGE PAR, 1997; FRANZAGO M, et al., 2018).

Em cortes, a porção superficial desta lesão na superfície luminal tende a ser de consistência firme e branca (cápsula fibrosa), enquanto as porções profundas são amareladas ou amarelo-esbranquiçadas e moles. O centro das placas maiores pode conter um resíduo grumoso amarelado, daí o termo ateroma, um nome alternativo para referir-se a placa aterosclerótica, derivada da palavra grega para mingau (BATHOUNI M, 1997; TANG LH, et al., 2018).

A distribuição das placas ateroscleróticas nos seres humanos é característica. A aorta abdominal geralmente é muito mais afetada a aorta torácica, e as lesões aórticas tendem a ser muito mais proeminente em torno da origem (óstios) de seus principais ramos (SANTOS RD e autores, 2000; KOENIG W, 2018).

As placas de aterosclerótica possuem três componentes principais: (1) células, incluindo células musculares lisas, macrófagos, e outros leucócitos; (2) matriz extracelular

do tecido conjuntivo, incluindo colágeno, fibras elásticas e proteoglicanos; e (3) depósito lipídicos intracelulares e extracelulares (KOENIG W, 2017).

Tipicamente, a cápsula fibrosa superficial é composta de células musculares lisas, com poucos leucócitos e tecido conjuntivo relativamente denso; de uma área celular abaixo a ao lado da cápsula, que consiste numa mistura de macrófagos, células musculares lisas e linfócitos T; e de um centro necrótico mais profundo no qual se encontra uma massa disforme de material lipídico, fenda de colesterol, restos celulares, células espumosas repletas de lipídio, fibrina e outras proteínas plasmáticas (SANTOS RD, MARANHÃO RC, 1998; CHRISTEN T, et al., 2018).

As células espumosas derivam predominantemente dos monócitos sangüíneo (que se transformam em macrófagos); entretanto, as células musculares lisas também podem fagocitar lipídios, transformando-se em células espumosas (GARCIA YM, et al., 2000; DE WINTHER MPJ, DALLINGA-THIE GM, 2018).

Os fatores de risco são: idade mais avançadas, sexo masculino, predisposição familiar, hiperlipidemia (LDL e VLDL), hipertensão, tabagismo, diabetes mellitus e fator múltiplo (PECOITS-FILHO R, et al., 2002).

A prevenção primária se dá através de modificação dos fatores de risco: abstenção ou interrupção do fumo de cigarros,; controle da hipertensão; controle do diabetes mellitus, controle da hipocolesterolemia, redução do peso através de controle da ingestão calórica total, juntamente com aumento dos exercícios; moderação no consumo de álcool; e mais importante ainda, a redução dos níveis sangüíneos totais de colesterol e de colesterol das LDL, enquanto se aumenta a concentração das HLDL (BATHOUNI M, 1997; SUMIDA K, et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo-se em vista todas as conseqüências da aterosclerose, estão sendo enviados esforços intensivos para desenvolver meios de redução dos índices de incidência, já que esses meios se deparam diretamente envolvidos com os programas de prevenção primária, cujo objetivo é retardar a formação do ateroma ou induzir regressão das lesões.

Sendo assim este estudos nos proporcionou maior conhecimento sobre a aterosclerose, bem como toda informação necessárias para e realizações de ações práticas preventivas ou redutivas ao portador de aterosclerose.

REFERÊNCIAS

1. BATHOUNI M. Hipótese Oxidativa da Aterosclerose e Emprego dos Antioxidantes na Doença Arterial Coronária. *Arq Bras Cardiol* volume 68, (nº 1), 1997.
2. SUMIDA K, et al., et al. Constipation and risk of death and cardiovascular events. *Atherosclerosis*. 2018; 281:114-120. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.021.
3. FRANZAGO M, et al. Early Subclinical Atherosclerosis in Gestational Diabetes: The Predictive Role of Routine Biomarkers and Nutrigenetic Variants. *J Diabetes Res*. 2018, 24;2018:9242579. doi: 10.1155/2018/9242579.
4. GARCIA YM, et al. Fatores de Risco para Aterosclerose em uma População Idosa Ambulatorial na Cidade de São Paulo. *Arq Bras Cardiol*, volume 74 (nº 3), 181-188, 2000.
5. JORGE PAR. Endotélio, lipídios e Aterosclerose. *Arq. Bras. Cardiol* volume 68, (nº 2), 1997.
6. KUMAR, Vinay; COTRAN, Ramzi S; ROBBINS, Stanley L. *Patologia Básica*. 5º ed. Edt. Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro, 1994. 322-324.
7. DE WINTHER MPJ, DALLINGA-THIE GM. Introduction to the thematic review series on different levels of genetic regulation of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2018. pii: S0021-9150(18)31545-4.
8. BIJNEN M, et al. Adipose tissue macrophages do not affect atherosclerosis development in mice. *Atherosclerosis*. 2018;281:31-37. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.010.
9. PECOITS-FILHO R, et al. Revisão: Desnutrição, inflamação e aterosclerose (síndrome MIA) em pacientes portadores de insuficiência renal crônica. *J Bras Nefrol* 2002;24(3):136-46.

10. ROBINS Atanley L; KUMAR, Vinay; COTRAN, Ramzi. Patologia, 6º ed. Edt. Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro, 2000. 639-640.
11. ROMALDINI CC, et al. Fatores de risco para aterosclerose em crianças e adolescentes com história familiar de doença arterial coronariana prematura. *Jornal de Pediatria* - Vol. 80, Nº2, 2004.
12. SANTOS RD, et al. I DIRETRIZ DE PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* - Volume 85, Suplemento VI, Dezembro 2005.
13. SANTOS RD, et al. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* volume 77, (suplemento III), 2001.
14. SANTOS RD, et al. Programa de Avaliação Nacional do Conhecimento sobre Prevenção da Aterosclerose (PANDORA). Um Questionário entre Cardiologistas Brasileiros Sobre Redução do Colesterol. *Arq Bras Cardiol*, volume 75 (nº 6), 289-295, 2000.
15. SANTOS RD, MARANHÃO RC. Comparação Entre Homens E Mulheres Hipercolesterolêmicos De Alto Risco De Desenvolvimento De Aterosclerose. Estudo Dos Fatores De Risco E Da Resposta Ao Tratamento Com Pravastatina. *Arq. Bras Cardiol*, volume 70 (nº 6), 383-387, 1998.
16. STEVENS, Alan; LOWE, James. Patologia. 2º ed. Edt. Manole. São Paulo, 2002. 128-132.
17. ZOFFI RS, GERBER PZ. Fatores de Risco de Aterosclerose na Infância. Um Estudo Epidemiológico. *Arq Bras Cardiol*, volume 69 (nº 4), 231-236, 1997.
18. KOENIG W. Inflammation Revisited: Atherosclerosis in The Post-CANTOS Era. *Eur Cardiol*. 2017 Dec;12(2):89-91. doi: 10.15420/ecr.2017:18:1.
19. TANG LH, HUANG C, FENG YQ. Serum total bilirubin concentration is associated with carotid atherosclerosis in patients with prehypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2018 Oct 30:1-5. doi: 10.1080/10641963.2018.1539094.

20. CHRISTEN T, et al. Mendelian randomization analysis of cholesteryl ester transfer protein and subclinical atherosclerosis: A population-based study. J Clin Lipidol. 2018 Jan - Feb;12(1):137-144.e1. doi: 10.1016/j.jacl.2017.10.023.