

O sistema imunológico (II): Importância dos imunomoduladores na recuperação do desportista

Alfredo Córdova Martínez¹ e Melchor Alvarez-Mon²

RESUMO

De uma forma geral, a atividade física produz processos de adaptação no organismo que são determinados pelo tipo, pela intensidade e pela duração das cargas. Quando os processos de adaptação orgânica e muscular são insuficientes, ocorre a síndrome da fadiga. Esta não deve ser considerada somente como um fator negativo, já que a fadiga deve ser compreendida também como um sistema de alerta e um potente fator de mobilização dos recursos funcionais, o que a torna um poderoso elemento de adaptação. O surgimento da fadiga produz uma série de sinais e sintomas caracterizados por uma redução da força com hiperexcitabilidade muscular, alterações metabólicas e eletrolíticas e alterações neuroendócrinas, todos esses fatores levando a uma redução do desempenho físico. Nessas condições é originado um grau importante de “estresse” físico e psíquico, com um grande comprometimento muscular (inflamação e lesão), que são mais evidentes à medida em que o estado de fadiga se prolonga. Ou seja, ocorre um processo de comprometimento do sistema imunológico, já que acaba se tornando incompetente para lidar com os fenômenos inflamatórios acima mencionados. Essa situação de “estresse” origina uma supressão de diversos índices da função imunológica. Por trás do período de recuperação, o surgimento tardio de hidroxiprolina excretada e a liberação tardia das enzimas CPK e LDH musculares sugerem uma lesão no tecido

muscular. Por outro lado, o processo inflamatório inclui a participação de diversos fatores fisiopatológicos: sanguíneos, imunológicos, tissulares, metabólicos e vasculares. A instauração de tratamentos com imunomoduladores pode prevenir e auxiliar na recuperação da inflamação e do dano tissular causado pelo estresse devido ao exercício intenso e mantido.

Palavras-chave: Estresse. Exercício. Fadiga. Imunidade. Imunomoduladores. Inflamação. Lesão muscular.

I. INTRODUÇÃO

O exercício físico consiste em contrações musculares concêntricas, isométricas e excêntricas, isoladas ou combinadas. De uma forma geral, a atividade física produz processos adaptativos no organismo, determinados pelo tipo, pela intensidade e pela duração das cargas. Além disso, quando se analisa um determinado tipo de atividade física, é necessário distinguir o período de treinamento do período de competição, pois as exigências das respostas fisiológicas dos diferentes órgãos e sistemas são diferentes, atingindo-se numa competição o nível máximo de solicitação das atividades funcionais¹.

Com exercícios de duração prolongada e baixa intensidade, são produzidos nos músculos um aumento do número de mitocôndrias e um aumento da vascularização, o que favorece a *endurance* muscular e reduz o nível de fadiga. Os exercícios de alta intensidade e curta duração produzem principalmente o aumento do tamanho das fibras e da atividade das enzimas musculares². Nesse aspecto, Evans e col.³ observaram que os exercícios excêntricos de alta intensidade em indivíduos não treinados estão associados a dano muscular, que é evidenciado pelo aumento na circulação das enzimas musculares, por lesão da ultra-estrutura das fibras e desenvolvimento de uma importante resposta inflamatória.

Do ponto de vista mecânico, o trabalho excêntrico de alta intensidade durante e após o exercício, em relação ao concên-

1. Departamento de Bioquímica, Biología Molecular e Fisiología. Área de Fisiología. E.U. Fisioterapia de Soria. Campus Universitario de Soria. Soria, Espanha.
2. Serviço de Medicina Interna. Doenças do Sistema Imunológico e Oncologia. Departamento de Medicina. Hospital Universitario “Príncipe de Asturias”. Universidade de Alcalá. Espanha.

Endereço para correspondência:

Alfredo Córdova Martínez
C/ Nicolás Rabal, 17
Área de Fisiología
E.U. Fisioterapia de Soria
42003 – Soria – Espanha
E-mail: cordova@bio.uva.es

Traduzido, com permissão por escrito, do original: Martínez AC, Alvarez-Mon M. El sistema inmune (II): Importancia de los inmunomoduladores en la recuperación del deportista. Arch Med Deporte 1999;70:155-65.

trico, produz um maior aumento muscular e plasmático dos níveis de citocinas implicadas na resposta inflamatória (IL-1, TNF e IL-6), que podem participar da patogenia de um maior grau de lesão muscular^{4,5}. Entre os mecanismos responsáveis pela produção dessas moléculas pró-inflamatórias podemos incluir o estresse gerado em tecidos diretamente relacionados com a demanda funcional muscular, hepática e sistêmica⁶. O exercício produz reajustes constantes do organismo para retornar ao estado de homeostase. Aumenta o nível de estresse e conseqüentemente aumenta o nível sanguíneo de vários hormônios: catecolaminas, hormônio do crescimento, endorfinas, ACTH e cortisol⁷.

Quando os processos de adaptação orgânica e muscular são insuficientes para satisfazer as demandas, surge a síndrome da fadiga. Esta não deve ser considerada somente como um fator negativo, já que a fadiga deve ser compreendida como um sistema de alerta e um potente fator de mobilização dos recursos funcionais, o que a torna um poderoso fator de adaptação^{1,2}. Apesar da complexidade fisiopatológica da fadiga e sem esquecer que é um processo contínuo, o músculo é o elemento central na avaliação e na recuperação do atleta.

II. O TECIDO MUSCULAR

II.1. Introdução

O tecido muscular representa em torno de 40 a 45% da massa corporal de um indivíduo adulto e a sua principal função é o movimento. Do ponto de vista metabólico, o músculo é o maior depósito de proteínas ($\pm 50\%$ do total de proteínas) e aminoácidos livres no organismo. Essas proteínas representam uma fonte de precursores para a síntese de glicose (via gliconeogênese) e de aminoácidos para o anabolismo protéico em outros tecidos^{8,9}. O músculo é consumido durante processos catabólicos, patológicos (traumatismos, neoplasias, sepse, etc.) ou fisiológicos (exercício físico intenso), com finalidade benéfica, já que fornece aminoácidos para a gliconeogênese e aumenta a produção de citocinas que regulam a síntese de proteínas da fase aguda¹⁰.

O aumento ou a redução das proteínas musculares são determinados pelo equilíbrio entre a síntese e o catabolismo. Há uma contínua renovação das proteínas (síntese e degradação) com a finalidade de reparar ou se adaptar aos tecidos. Essa renovação muscular está afetada por diversas condições fisiológicas como: o jejum, a alimentação, a idade ou o exercício físico¹¹⁻¹⁵ e está regulada pelo sistema neuroendócrino¹⁶⁻¹⁹, com o sistema imunológico participando de forma decisiva pela sua influência no processo de recuperação do processo inflamatório²⁰.

II.2. Microestrutura

Embora as fibras esqueléticas, lisas e cardíacas apresentem pontos comuns em termos de organização, composição (proteínas contráteis e regulatórias) e metabolismo, há grandes

diferenças morfológicas, funcionais e nutricionais entre elas. Além disso, temos que levar em conta que a composição e distribuição dos diferentes tipos de fibras musculares não são iguais em todos os músculos do indivíduo.

Entre as fibras esqueléticas há diferença tanto em termos de rapidez de resposta (fibras de contração rápida e lenta) quanto no metabolismo (“vermelhas”, predominantemente oxidativas; e “brancas”, predominantemente glicolíticas)^{8,9}. Os músculos esqueléticos envolvidos nos movimentos possuem uma combinação desses tipos de fibras, porém, como podemos observar na tabela 1, com características histológicas, histoquímicas, metabólicas e funcionais diferentes.

Os diferentes tipos de fibras podem mudar como reflexo do efeito produzido por diversas situações (exercício, hibernação). As fibras rápidas são convertíveis; por exemplo, as fibras glicolíticas rápidas podem ser convertidas em oxidativas rápidas e vice-versa, mas as fibras lentas e rápidas não são convertíveis entre si.

II.3. Componente funcional

O músculo, para executar a sua função, deve se adaptar (plasticidade muscular) quanto ao diâmetro e comprimento das suas fibras, força, aporte vascular e eficiência metabólica. Ainda

TABELA 1
Classificação das fibras musculares esqueléticas

Propriedade	Contração lenta oxidativa	Contração rápida	Contração rápida glicolítica
Coloração	Vermelha (mioglobina)	Vermelha (mioglobina)	Branca
Velocidade de contração	Lenta	Rápida resistente	Rápida fatigável
Atividade miosina APT-ase	Baixa	Alta	Alta
Fonte do ATP	Fosforilação oxidativa	Fosforilação oxidativa	Glicólise
Retículo sarcoplasmático	Pouco desenvolvido	Intermediário	Muito desenvolvido
Rede capilar	Abundante	Abundante	Escassa
Diâmetro da fibra	Pequeno	Intermediário	Grande
Atividade funcional	Manutenção da postura	Contrações moderadas isoladas	Contrações intensas
Velocidade de fadiga	Lenta	Intermediária	Rápida
Denominação	I	II-a	II-b

não são completamente conhecidos detalhadamente os perfis metabólicos e morfológicos que podem ser alterados com o treinamento.

Do ponto de vista funcional, o músculo está constituído por uma série de proteínas que interatuam por meio de enzimas, que para o seu funcionamento correto necessitam da presença de minerais (íons) (tabela 2).

Quarenta por cento das proteínas solúveis de um músculo estão constituídas por enzimas. O conteúdo e/ou atividade delas, para a contração muscular e o metabolismo energético, varia conforme o tipo de fibra muscular. De uma forma geral, as enzimas interferem no metabolismo dos carboidratos e dos lipídios. Desse grupo destacamos: a frutose 1,6-difosfato aldolase, a desidrogenase láctica (LDH), a fosfofrutoquinase, a piruvato-quinase, a fosforilase, a glicogênio-sintetase, a hexoquinase, a succinato-desidrogenase e a citrato-sintetase. A LDH atua também nas reações para a liberação muscular do ácido láctico produzido com o exercício. Há outras enzimas que interferem no metabolismo do ATP como a creatino-quinase (CK). Outras atividades enzimáticas estão fixadas sobre estruturas intracelulares^{9,21}.

Há proteínas, como a mioglobina, que possuem uma grande afinidade pelo oxigênio, captando-o no nível extracelular e transferindo-o até as mitocôndrias, onde servirá para o metabolismo oxidativo gerador de ATP. Outras proteínas, como a calmodulina, possuem função reguladora e influenciam no acoplamento do cálcio a enzimas e regula os fluxos de cálcio entre o exterior e o interior das células. O complexo calmodu-

lina-cálcio estimula o “bombeamento” do cálcio sarcoplasmático nas cisternas, influenciando no relaxamento muscular. O cálcio em forma ionizada é indispensável para a contração muscular e durante esse processo se une às calciproteínas (calmodulina, troponina C e parvalbumina). O magnésio ionizado pode substituir o cálcio nos sítios específicos das calciproteínas, influenciando no relaxamento. Na presença de cálcio, os íons magnésio são igualmente ativadores enzimáticos, estimulando todas as enzimas do metabolismo fosforado: ATPases, mioquinase, fosfatases^{9,21}.

Os componentes fosforados desempenham um importante papel nos fenômenos de contração e relaxamento muscular. Devemos destacar a “moeda energética” que é o ATP, que se forma essencialmente nas mitocôndrias, principalmente pelo metabolismo aeróbico^{9,21}.

III. FADIGA MUSCULAR E SUA IMPLICAÇÃO COM O SISTEMA IMUNOLÓGICO

A fadiga é um sintoma complexo de difícil delimitação. Em um sentido clínico produz a limitação para a realização de atividades físicas habituais ou uma redução na tolerância das demandas. Em relação à Medicina do Esporte, a fadiga é um evento que freqüentemente surge nos atletas após longos períodos de treinamento ou durante as competições. Muitos fatores afetam ou determinam o surgimento da fadiga muscular no atleta, entretanto a sua etiopatogenia ainda não está claramente estabelecida. Os fatores metabólicos (redução das reservas de ATP e de fosfocreatina, de glicogênio muscular, da oferta de oxigênio, etc.), o acúmulo de metabólitos (ácido láctico, íons hidrogênio ou escórias nitrogenadas), distúrbios hidroeletrolíticos, desequilíbrios da homeostase mineral e alterações do estado funcional do sistema imunológico contribuem para o estabelecimento da fadiga muscular periférica^{8,22-24}.

O surgimento de fadiga produz uma série de sinais e sintomas caracterizados por uma redução da força com hiperexcitabilidade muscular, alterações metabólicas e eletrolíticas, além de alterações neuroendócrinas, todos esse fatores levando a uma redução do desempenho físico²⁴. Nessas condições é originado um importante grau de estresse físico e psíquico, com várias conseqüências patológicas. Entre elas, podemos incluir lesões musculares importantes (inflamação e dano celular), que se tornam mais importantes à medida em que a fadiga se prolonga. Ou seja, é produzido um processo de deterioração do sistema imunológico, que cursa com um controle inadequado da sua função com a participação da patogenia dos fenômenos inflamatórios mencionados^{20,25-27}.

No sistema imunológico foram descritas diversas anomalias relacionadas à fadiga. Entre essas alterações podemos incluir as implicadas na regulação da produção das subclasses de imunoglobulinas²⁸. Nesse sentido, Tarp e Barnes²⁹ observaram que quando se aumenta o volume e a intensidade de treinamento (135 a 200%) em atletas bem treinados, há uma redução dos níveis salivares de IgA, acompanhada de varia-

TABELA 2
Constituição muscular do ponto de vista funcional

Componente genérico	Componente específico	Função
Proteínas contráteis	Actina, miosina, troponina e tropomiosina	Contração muscular
Proteínas reguladoras	Calmodulina	Interfere no acoplamento do cálcio a enzimas
Enzimas musculares	Desidrogenase láctica (LDH)	Interfere na glicólise
	Creatino-quinase (CK)	Interfere no metabolismo do ATP
Proteínas de transporte de O ₂	Mioglobina	Grande afinidade por O ₂ . Transporte de O ₂
Componentes fosforados	ATP	Energética
Íons divalentes	Cálcio	Modula a contração muscular
	Magnésio	Interfere no relaxamento

ções nas subpopulações linfocitárias. Esses estudos²⁸ sugerem que o tratamento com imunoglobulinas pode ser uma via de solução para essa síndrome.

O aumento do volume e da intensidade do treinamento está associado a diversas alterações leucocitárias e do tráfego linfomonocitário. Vários autores observaram uma redução do número de linfócitos CD4 T cooperadores e aumento das células NK circulantes^{30,31}. As anomalias quantitativas na distribuição leucocitária são acompanhadas por diferentes alterações funcionais. Entre elas temos respostas de ativação e proliferação defeituosas do compartimento linfocitário T. Há ainda evidência de alterações na secreção de citocinas entre as quais estão incluídas as secretadas pelas células acessórias e por diversas populações linfóides e de forma preferencial os linfócitos T. Essas deficiências na regulação imunológica incluem o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias. Apesar desses dados, não está estabelecido que essas anormalidades desempenhem um papel patogênico direto sobre a fadiga. Para explicar a fadiga mediada por mecanismos imunológicos, vários autores apontam anomalias associadas do sistema neuroendócrino que se associariam de forma direta^{32,33}. Da mesma forma, foi observado que o exercício físico provoca agudamente um aumento do número de leucócitos circulantes (leucocitose)³³⁻³⁷. O nível dessas alterações em número, distribuição e função dos leucócitos e células linfocitárias parece estar relacionado com diversas variáveis entre as quais o grau de “estresse” experimentado pelo indivíduo^{8,33,38}. Esse fenômeno é proporcional à concentração plasmática das catecolaminas que aumentam com a intensidade e duração do exercício físico^{39,40}.

III.1. Alterações estruturais no músculo lesado

As alterações da ultra-estrutura muscular são seguidas por uma resposta inflamatória que é habitualmente reparada. Imediatamente após o esgotamento devido a um trabalho muscular excêntrico as micrografias eletrônicas mostram uma desorganização das proteínas contráteis dentro das fibras esgotadas²⁴. As alterações da ultra-estrutura muscular são seguidas por uma resposta inflamatória que é reparada habitualmente após um período de adaptação e intensidades de exercícios adequados às possibilidades musculares de cada indivíduo. Os processos de adaptação são mais eficazes quando o músculo já sofreu diferentes lesões, fazendo com que ele se faça mais resistente à lesão devido a um recrutamento mais eficaz de unidades motoras⁴¹. Quando o exercício se mantém não são gerados os estímulos pertinentes por lesão das unidades motoras e não se instauram as terapias reparadoras pertinentes com o tempo de atuação necessário, desenvolvendo-se lesão e destruição musculares (rabdomiólise)^{24,41}.

Inicialmente os focos de lesão estrutural se localizam nas miofibrilas e no citoesqueleto⁴². Este estado de rabdomiólise é acompanhado por uma liberação de enzimas musculares, aumento de mioglobina e de mioglobinúria^{24,43}. Se houver ain-

da algum grau de desidratação, aumentam o risco e as consequências da rabdomiólise. Além disso, é observada uma certa desestruturação celular nas fibras lesionadas com uma degradação dos lipídios e das proteínas estruturais⁴³.

Após as primeiras 72 horas, ocorre o aparecimento de hidroxiprolina excretada e a liberação retardada das enzimas CPK e LDH, que sugerem uma lesão tecidual muscular^{24,43}. O rápido desenvolvimento da lesão muscular das fibras e do tecido conjuntivo é acompanhado por uma disfunção dos componentes intracelulares que extravasam para os espaços intersticiais e intravasculares. Muitas dessas substâncias incluem as prostaglandinas que atraem os neutrófilos e os monócitos⁴⁴.

O conhecimento das modificações do sistema imunológico, originadas pela atividade física contínua ao longo da temporada de competição e ao longo de um exercício nas suas fases aeróbica e anaeróbica, pode permitir a instauração de medidas terapêuticas que evitem as complicações associadas à prática do esporte de alto nível e favoreçam a melhora do desempenho físico dos atletas. Nesse sentido, temos observado em atletas de elite que o treinamento diário de alto nível, ao longo da temporada de competição, provoca importantes modificações no sistema imunológico, tanto em condições basais quanto após o exercício máximo. As alterações imunológicas observadas nos atletas parecem estar associadas com reduções da resistência física e do desempenho^{24,25,36,44,45}.

Nossos resultados indicam que a modulação do sistema imunológico dos desportistas pode produzir relevantes benefícios. Esses efeitos terapêuticos podem ser explicados pela restauração do controle interno do sistema linfomonocitário com equilíbrio do seus mediadores inflamatórios, o que permite manter a homeostase. Além disso, a normalização do sistema imunológico pode conseguir a resposta adequada a agentes microbiológicos. Nesse sentido, a instauração de tratamentos com imunomoduladores (nossa experiência foi conduzida com glicofosfopeptídeo [*Imunoferon*®]) pode prevenir e auxiliar na recuperação da inflamação e lesão tissular originadas pelo estresse devido ao exercício intenso e mantido.

IV. RESPOSTA IMUNOLÓGICA À INFLAMAÇÃO

O processo inflamatório originado após a lesão tecidual deve se restaurar eficientemente para recuperar o equilíbrio homeostático. A resposta inflamatória é um mecanismo importante que representa uma interação complexa entre os agentes patogênicos, os componentes parenquimatosos celulares e teciduais, a vascularização e os componentes celulares do sangue e do plasma. Tradicionalmente, a evolução da resposta inflamatória foi observada como uma continuação das etapas iniciais da inflamação aguda até uma reação mantida ou crônica seguida por uma reparação da lesão tecidual. As etapas iniciais da resposta inflamatória, o sofrimento celular até a lesão tecidual, se caracterizam pela liberação de mediadores vasoativos produzidos pelos mastócitos tissulares (histamina, leucotrienos, etc.), plaquetas e componentes plasmáticos (bradi-

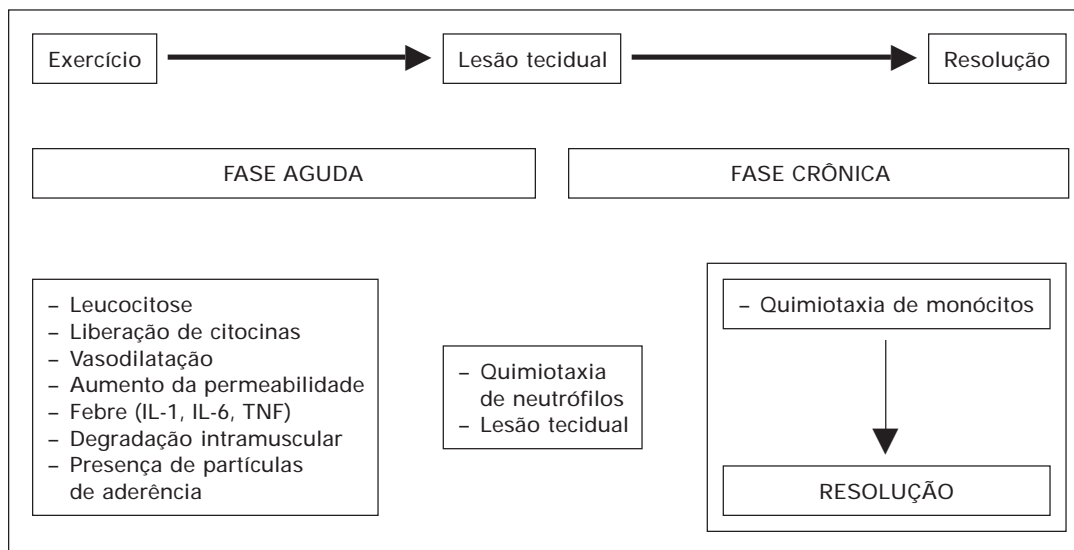


Fig. 1 – Resumo de eventos produzidos durante a inflamação muscular

cinina), dando lugar à vasodilatação e à formação de edema. Em seguida, são ativados os sistemas de coagulação e de complemento, gerando-se fatores quimiotáticos do plasma (C5a) e diversas quimiocinas com capacidade de atração para neutrófilos e outras células inflamatórias linfomonocitárias. Essas moléculas recrutam células inflamatórias aos locais onde há inflamação e promovem o seu tráfego hematotissular. Uma vez presentes nos tecidos, as células inflamatórias podem ser estimuladas a liberar produtos de degranulação, incluídos metabólitos oxigênio-reativos e proteases, assim como mediadores lipídicos biologicamente ativos como o leucotrieno B₄, o fator ativador plaquetário e diversas citocinas e quimiocinas²⁰.

IV.1. Participação do sistema imunológico

Nas fases iniciais do processo de inflamação tissular, os monócitos mobilizados no nível tissular e os sistêmicos ativados ou recirculantes produzem monocinas, das quais as mais claramente implicadas são o IL-1 e o fator de necrose tumoral (FNT), o IL-6 e o fator estimulante dos hepatócitos (FEH)^{30,46}. Logo os níveis séricos de cortisol aumentam, chegando a taxas muito elevadas em cerca de seis horas; a quantidade de neutrófilos circulantes começa a aumentar e chega ao máximo dez horas depois. Uma grande quantidade de leucócitos se associam fracamente com as células endoteliais que se alinham nos vasos sanguíneos; são liberados na corrente sanguínea em um processo conhecido como desmarginação. Além desses efeitos do cortisol, outra causa de leucocitose é a liberação de neutrófilos da medula óssea provocada pela presença de IL-1⁴⁷⁻⁴⁹.

Seguindo o desenvolvimento da resposta inflamatória, é produzida uma infiltração de monócitos, eosinófilos e linfócitos. Como a lesão inicial é controlada, se reduz ou é contida,

os neutrófilos não são mobilizados durante um tempo prolongado e, ao contrário, acumulam-se células mononucleadas. Nesse momento da evolução tendem a predominar, no leito tecidual afetado, a infiltração por monócito-macrófagos, linfócitos e células plasmáticas e o tecido adquire a aparência histológica de inflamação crônica.

Na inflamação crônica, as células acessórias desempenham dois papéis importantes na resposta imunológica: 1) o primeiro é o de uma célula fagocitária capaz de englobar e degradar microrganismos e restos celulares; 2) o segundo é a modulação da resposta imunológica e a função de células T, B e NK através da apresentação do antígeno e a secreção de diversas citocinas. Além disso, estas citocinas modulam a função, não somente das células inflamatórias, mas também das parenquimatosas^{20,47}.

Desta forma, o processo inflamatório é bastante complexo e inclui a participação de numerosos fatores fisiopatológicos: sanguíneos, imunológicos, tissulares, metabólicos e vasculares⁴⁷, que estão resumidos na figura 1.

V. IMPLICAÇÃO DOS IMUNOMODULADORES NA RESPOSTA IMUNOLÓGICA AO EXERCÍCIO

V.1. Imunomoduladores fisiológicos endógenos

Durante o exercício intenso, ocorrem no organismo várias alterações metabólicas e hormonais. Aumenta a atividade simpática e os níveis sanguíneos de alguns hormônios como a adrenalina, noradrenalina, vasopressina, glucagon, cortisol, hormônio do crescimento, ACTH e TSH. Muitas dessas respostas são consideradas como componentes da resposta ao estresse. Como já comentamos anteriormente³³, a prática regular de exercícios produz diversos benefícios fisiológicos, constituindo-se em um eficaz mecanismo de imunomodula-

ção, já que facilita a função imunológica e aumenta a resistência às infecções.

Nesta revisão aprofundamos alguns conceitos sobre os aspectos imunomoduladores provocados pela liberação hormonal produzida pelo exercício. Parece claro que as variações induzidas pelo exercício na liberação de fatores neuroendócrinos exerce um efeito sobre a função linfocitária.

A relevância biológica dos diferentes hormônios e neurotransmissores na patogenia das alterações do sistema imunológico é desconhecida. O efeito imunomodulador dos glicocorticóides parece evidente, sem desvalorizar o GH ou os hormônios tireoidianos. O aumento da atividade adrenérgica induzida pelo exercício intenso produz um importante aumento das concentrações sanguíneas das catecolaminas adrenalina e noradrenalina. Os níveis desses hormônios no sangue aumentam exponencialmente com a intensidade e a duração do exercício, retornando rapidamente aos valores normais em um curto período após um esforço intenso e permanecendo ainda elevado pelo menos durante 30 minutos após uma atividade moderada. As catecolaminas também alteram o número e a função dos linfócitos circulantes^{50,51}.

Por outro lado, a secreção adrenocortical incide sobre os componentes psicológico, metabólico e imunológico (através das células imunocompetentes)^{52,53}. De fato, demonstrou-se que o número de linfócitos circulantes, em algumas ocasiões, varia inversamente com as alterações circadianas de cortisol plasmático. Estas células, por sua vez, são diretamente afetadas pelo hormônio do crescimento (GH) e pela prolactina (PRL)⁴⁰. Nos linfócitos há receptores para o GH, de tal forma que quando há deficiência desse hormônio é provocada uma deficiência do sistema imunológico (por atrofia do timo), que é reversível quando se repõe o GH⁴⁰. A PRL se une a receptores específicos de diversas populações linfocitárias e estimula a sua proliferação⁵⁴. Por outro lado, as citocinas exercem um importante efeito neuroimunomodulador, como é observado na resposta inflamatória⁴⁰. De fato, nos pacientes com problemas não endócrinos, as citocinas atuam na ativação do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal e provocam inibição dos eixos hipófise-tireoidiano e hipófise-gonadal^{40,55}. Os efeitos das citocinas sobre as células do sistema nervoso central constituem um contraste. A relevância dessa atividade é clara em diversas funções concretas, como a regulação da temperatura corporal, mas também em outras funções abstratas, como as emoções.

Outros componentes que influenciam na regulação do sistema imunológico são as prostaglandinas, fundamentalmente a E₂ (PGE₂), produzidas e liberadas pelos monócitos e neutrófilos³⁰.

IV.2. Imunomoduladores farmacológicos

A utilização de imunomoduladores na terapêutica clínica é um avanço na Medicina do Esporte. De fato, levando em conta que o exercício provoca um processo inflamatório impor-

tante, a princípio os mecanismos terapêuticos utilizados para tratar essa situação poderiam ser da mesma natureza que os aplicados nas situações de estresse acompanhadas de um componente inflamatório.

De todas as substâncias que possuem efeito imunomodulador, algumas delas, como os corticóides, têm caráter preferencialmente supressor. Inibem a função das células acessórias e dos linfócitos T cooperadores, com diminuição da sua atividade secretor de citocinas. Também suprimem a resposta linfocitária ao estímulo das citocinas, a liberações dos grânulos das células citotóxicas e a produção de imunoglobulinas^{52,53}. Os corticosteróides produzem uma redução da proliferação de linfócitos, uma redução da produção de interleucina-2 (IL-2) e uma diminuição da expressão de receptores para IL-2⁵³. A dexametasona e a prednisolona administradas *in vivo* modificam significativamente a capacidade dos linfócitos para responder a estímulos mitogênicos, assim como a produção de imunoglobulinas²⁰.

Os tratamentos com imunoglobulina humana normal (possui a mesma ação que a imunoglobulina G) vêm sendo utilizados freqüentemente como estimulantes da função imunológica, considerando-se essas substâncias como verdadeiros imunomoduladores. A resistência à infecção é devida em parte à presença de níveis séricos suficientes de imunoglobulinas tanto em nível plasmático quanto em nível tissular. A resistência à reinfecção é geralmente atribuída à presença de níveis adequados de antígeno específico de imunoglobulinas no soro ou nas secreções respiratórias. As concentrações dessas moléculas também são essenciais nas mucosas, especialmente os de IgA secretor^{56,57}.

Existe um grupo de fármacos, não muito grande, que exerce um importante efeito imunomodulador com regulação de diversas populações e funções. Essas atividades são de significado complexo, com atividades estimulantes e inibitórias em diversas populações e com possível variações de acordo com o estado do sistema imunológico sobre o que atuam e o momento da evolução temporal. Entre eles destacamos o ácido acetilsalicílico e o glicofosfopeptical (*Imunoferon*[®]).

Do nosso ponto de vista, o ácido acetilsalicílico é o imunomodulador mais utilizado e mais conhecido, embora não seja reconhecido como tal. São bem conhecidos os seus efeitos antiinflamatórios, anti-reumáticos, antitérmicos e recentemente foram descritas as suas propriedades sobre a modulação da função linfocitária. Acredita-se que a sua ação seja por inibição do metabolismo de leucotrienos⁵⁸.

O glicofosfopeptical é um imunomodulador de natureza polissacárido/proteínica, também denominado como AM3 (*Imunoferon*[®]). Esse imunomodulador possui efeitos biológicos importantes sobre a resposta imunológica e inflamatória, conforme resumido na tabela 3. Em portadores de asma brônquica e em outras doenças, foi comprovado que a administração desse fármaco é capaz de aumentar a função efetora de células implicadas na resposta anti-infecciosa. Nesse sentido,

o glicofosfopectical aumenta a capacidade funcional das células fagocitárias, assim como a atividade dos linfócitos T e das células NK desses pacientes. Em estudos realizados em diferentes modelos experimentais e clínicos foi demonstrado que o glicofosfopectical possui um efeito antiinflamatório importante, com inibição de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa. Esta ação supressora da inflamação do glicofosfopectical parece também participar no mecanismo de ação desse fármaco em diversas situações patológicas^{59,60}.

Baseados no efeito do exercício sobre o metabolismo muscular e estudando as características químicas e aplicações do AM3 em diferentes processos patológicos, desenvolvemos a sua aplicação no esporte^{59,61}. A instauração de tratamentos com AM3 pode prevenir a auxiliar a recuperação da inflamação e da lesão tecidual originada pelo estresse conseqüente ao exercício intenso e sustentado, sobretudo nos desportistas que treinam e competem regularmente ao longo da temporada.

Nesse sentido, pudemos comprovar a eficácia do glicofosfopectical (*Imunoferon*[®]) sobre diferentes parâmetros impli-

cados no metabolismo muscular e/ou hepático. Em um estudo duplo cego durante 30 dias com glicofosfopectical, apreciamos uma redução dos níveis séricos das proteínas associadas com a lesão tecidual⁶¹.

O ibuprofeno tem sido utilizado também como imunomodulador, como tratamento preventivo para a lesão muscular produzida pelo exercício físico intenso⁶². O mecanismo do ibuprofeno para diminuir a resposta inflamatória é o bloqueio da formação de endoperóxido e prostaglandinas. Com isso, se consegue uma redução do edema e da pressão intramuscular provocados pela lesão muscular.

REFERÊNCIAS

1. Platanov VN. El entrenamiento deportivo. Teoria y metodologia. Barcelona: Paidotribo, 1997.
2. Grosser M, Bruggemann P, Zintl F. Alto rendimiento deportivo. Planificación y desarrollo. Barcelona: Martinez Roca S.A., 1989.
3. Evans WJ, Meredith CN, Cannon JG. Metabolic changes following eccentric exercise in trained and untrained men. *J Appl Physiol* 1986; 61:1864-8.
4. Pedersen BK, Bruunsgaard H. How physical exercise influences the establishment of infections. *Sports Med* 1995;19:393-400.
5. Pizza FX, Mitchell JB, Davis BH, Starling RD, Holtz RW, Bigelow N. Exercise-induced muscle damage: effect on circulating leukocyte and lymphocyte subsets. *Med Sci Sport Exerc* 1995;27:363-70.
6. Kappel M, Tvede N, Galbo H, et al. Evidence that the effect of physical exercise on NK cell activity is mediated by epinephrine. *J Appl Physiol* 1991;70:2530-4.
7. Hoffman-Goetz L, Pedersen BK. Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Immunol Today* 1994;15:382-7.
8. Córdova A. La fatiga muscular en el rendimiento deportivo. Madrid: Ed. Sintesis, 1997.
9. Córdova A. Compendio de fisiología para ciencias de la salud. Madrid: Interamericana-McGraw-Hill, 1994.
10. Reeds PJ, Fjeld CR, Jahoor F. Do the differences between the amino acid compositions of acute-phase and muscle proteins have a bearing on nitrogen loss in traumatic states? *J Nutr* 1994;124:906-10.
11. Cheng KN, Pacy PJ, Dworzak F, Ford GC, Halliday D. Influence of fasting on leucine and muscle protein metabolism across the human forearm determined using L-[1-¹³C, ¹⁵N]leucine as a tracer. *Clin Sci* 1987;73:241-6.
12. Rennie MJ. Muscle protein turnover and the wasting to injury and disease. *Br Med Bul* 1985;41:257-64.
13. Rennie MJ, Smith K, Watt PW. Measurement of human tissue protein synthesis: an optimal approach. *Am J Physiol* 1994;266:E298-307.
14. Welle S, Thornton C, Jozefowicz R, Statt M. Myofibrillar protein synthesis in young and old men. *Am J Physiol* 1993;264:E693-8.
15. Yarasheski KE, Zachwieja JJ, Bier DM. Acute effects of resistance exercise on muscle protein synthesis rate in young and elderly men and women. *Am J Physiol* 1993;265:E210-4.
16. Florini JR. Hormonal control of muscle growth. *Muscle Nerve* 1987; 10:577-98.
17. Florini JR, Ewton DZ, McWade FJ. IGFs, muscle growth, and myogenesis. *Diabetes Rev* 1995;3:73-92.
18. Sugden PH, Fuller SJ. Review article. Regulation of protein turnover in skeletal and cardiac muscle. *Biochem J* 1991;273:21-37.
19. Rooyackers OE, Nair KS. Hormonal regulation of human muscle protein metabolism. *Ann Rev Nutr* 1997;17:457-85.

TABELA 3
Efeitos biológicos do AM3 sobre a resposta imunológica e inflamatória

Modulação da secreção de citocinas	Ações celulares
Regulação da produção de Interleucina 1 (IL-1)	Potencia as atividades quimiotáticas, fagocíticas e microbicidas dos macrófagos
Aumenta a produção de Interleucina 12 (IL-12)	Aumenta as atividades quimiotáticas e fagocíticas dos polimorfonucleares neutrófilos (PMNs)
Potencia a produção de Interleucina 2 (IL-2)	Aumenta a atividade citotóxica dos macrófagos
Potencia a produção de interferon gama (IFN- γ)	Aumenta a atividade citotóxica das células NK e induz a sua mobilização tissular
Induz a produção de fator estimulante de colônias para a série granulócito/monócito (CSF-GM)	Aumenta a ativação e a resposta proliferativa dos linfócitos T
Inibe parcialmente a produção de fator alfa de necrose tumoral (TNF- α) em resposta ao estímulo com lipopolissacárido bacteriano (LPS)	
Aumenta a produção de interferon alfa (IFN- α) em modelos experimentais de retrovírus	

20. Sigal LH, Ron Y. Immunology and inflammation. Basic mechanisms and clinical consequences. New York: McGraw-Hill, 1994.
21. Saltin B, Gollnick PD. Skeletal muscle adaptability: significance for metabolism and performance. Bethesda: Handbook of Physiology, 1986.
22. Marco JC, Rodriguez H, Navas JF, Córdova A. La fatiga psicológica en el deportista. Selección 1995;4:129-36.
23. Córdova A, Navas FJ, Seco J. Aspectos metabólicos de la fatiga muscular durante el ejercicio. Arch Med Dep 1995;48:283-91.
24. Córdova A, Alvarez-Mon M. Aspectos fisiopatológicos del daño y la fatiga muscular. Medicine (en prensa).
25. Córdova A, Alvarez-Mon M. Behaviour of zinc in physical exercise: a special reference to immunity and fatigue. Neurosci Biobehav Rev 1995;19:439-45.
26. Kuipers H. Exercise-induced muscle damage. Int J Sports Med 1994; 15:132-5.
27. Keast D, Cameron K, Morton AR. Exercise and the immune response. Sports Med 1988;5:248-67.
28. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL. The effects of acute and chronic exercise on immunoglobulins. Sports Med 1991;11:183-201.
29. Tarp GD, Barnes M. Reduction of saliva immunoglobulin levels by swim training. Eur J Appl Physiol 1990;60:61-4.
30. Pedersen BK. Influence of physical activity on the cellular immune system: mechanisms of action. Int J Sports Med 1991;12:S23-9.
31. Tvede N, Steensberg J, Baslund B, et al. Cellular immunity in highly-trained elite racing cyclists and controls during periods of training with high and low intensity. Scand J Sports Med 1991;1:163-6.
32. Nieman DC, Simandle S, Henson DA, et al. Lymphocyte proliferative response to 2.5 hours of running. Int J Sports Med 1995;16:404-8.
33. Córdova A, Alvarez-Mon M. El sistema inmune I: conceptos generales, adaptación al ejercicio físico e implicaciones clínicas. Arch Med Dep 1999;69:47-54.
34. Shinkai S, Shore S, Shek PN, Shephard RJ. Acute exercise and immune function. Relationship between lymphocyte activity and changes in subset counts. Int J Sports Med 1992;13:452-61.
35. Córdova A, Martins F, Alvarez-Mon M. Effect of maximal exercise on lymphocytes (CD3, CD19) and serum immunoglobulin levels in elite sportsmen. Physiol Behav (sometido).
36. Córdova A, Sada G, Villarrubia V, Alvarez-Mon M. Effects of training on serum zinc in CD+3 and CD+19 lymphocytes in sportsmen along a season. In: Coltery Ph, Cobella J, Domingo JL, Etienne JC, Llobet JM, editors. Metal ions in biology and medicine. Paris: John Libbey, 1996: 667-9.
37. Gray AB, Telford RD, Collins M, Weidemann MJ. The response of leukocyte subsets and plasma hormones to interval exercise. Med Sci Sports Exerc 1993;25:1252-8.
38. Keats D, Morton AR. Long-term exercise and immune function. In: Watson RR, Eisinger M, editors. Exercise and disease. Boca Raton: CRC Press, 1993:89-120.
39. Laperriere A, Ironson G, Antoni MH, Schneiderman N, Klimas N, Fletcher MA. Exercise and psychoneuroimmunology. Med Sci Sports Exerc 1994;26:182-90.
40. Payan DG, McGillis JP, Goetz EJ. Neuroimmunology. Adv Immunol 1986;39:299-323.
41. Nosaka K, Clarkson PM. Muscle damage following repeated bouts of high force eccentric exercise. Med Sci Sports Exerc 1995;27:1263-9.
42. Friden J, Lieber RL. Structural and mechanical basis of exercise-induced muscle injury. Med Sci Sports Exerc 1992;24:521-30.
43. Evans WJ, Cannon JG. The metabolic effects of exercise-induced muscle damage. In: Holloszy J. Exercise and sport sciences reviews. Baltimore: Williams and Wilkins, 1991:99-125.
44. Tidball JG. Inflammatory cell response to acute muscle injury. Med Sci Sports Exerc 1995;27:1022-32.
45. Córdova A, Navas FJ, Escanero JF. The effect of exercise and zinc supplement on the haematological parameters in rats. Biol Trace Elem Res 1993;39:13-20.
46. Kent TH, Hart MN. Injury, inflammation and repair. Norwalk, Connecticut: Appleton and Lange, 1993.
47. MacIntyre DL, Reid WD, McKenzie DC. Delayed muscle soreness. The inflammatory response to muscle injury and its clinical implications. Sports Med 1995;20:24-40.
48. Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R. Inflammation: basic principles and clinical correlates. New York: Raven Press Ltd., 1992.
49. Northoff H, Berg A. Immunologic mediators as parameters of the reaction to strenuous exercise. Int J Sports Med 1991;12:S9-15.
50. Shephard RJ, Rhind S, Shek PN. Exercise and the immune system. Natural killer cells, interleukins and related responses. Sports Med 1994; 18:341-69.
51. Mazzeo RS. The influence of exercise and aging on immune function. Med Sci Sports Exerc 1994;26:586-92.
52. Blalock JE. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. Physiol Rev 1989; 69:1-32.
53. Ferry A, Weill BL, Rieu M. Immunomodulations induced in rats by exercise on a treadmill. J Appl Physiol 1990;69:1912-5.
54. Kelley KW, Arkins S, Li YM. Growth hormone, prolactin, and insulin-like growth factors: new jobs for old players. Brain Behav Immun 1992; 6:317-26.
55. Reighlin S. Neuroendocrine-immune interactions. N Engl J Med 1993; 329:1246-53.
56. Bellanti JA. Immunology III. Philadelphia: Saunders, 1985.
57. Carrol MC. The role of complement and complement receptors in induction and regulation of immunity. Ann Rev Immunol 1998;16:545-68.
58. Sainte-Laudy J. Importance of in vivo and in vitro studies of leukotrienes. Application to the particular instance of aspirin. Allerg Immunol (Paris) 1997;29:28-35.
59. Villarrubia VG, Moreno Koch MC, Calvo C, González S, Alvarez-Mon M. The immunosenescent phenotype in mice and humans can be defined by alterations in the natural immunity reversal by immunomodulation with oral AM3. Immunopharmacol Immunotoxicol 1997;19:53-74.
60. Alonso JL, Morejon M, Pivel JP. AM3, a new antagonist of lipopolysaccharide (LPS) induced tumor necrosis factor (TNF) production. Immunobiol 1987;175:F2.
61. Córdova A, Villarrubia V, Sada G, Calvo CG, Alvarez-Mon M. Immunomodulation for prevention of muscle damage in athletes. International Pre-Olympic Scientific Congress. Texas (USA), 1996.
62. Hasson SM, Daniels JC, Divine JG, et al. Effects of ibuprofen use on muscle soreness damage, and performance: a preliminary investigation. Med Sci Sports Exerc 1993;25:9-17.

Traduzido por:

José Kawazoe Lazzoli

Editor-Chefe da Revista Brasileira de Medicina do Esporte

Primeiro-Secretário da Sociedade de Medicina Desportiva do Rio de Janeiro

Professor do Depto. de Morfologia e da Disciplina de Medicina do Exercício e do Esporte, da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ

Diretor do ERGOCENTER – Instituto Petropolitano de Ergometria, Petrópolis, RJ