

Índice

Lista de abreviaturas	3
Resumo	4
Abstract	5
Introdução	6
Material e métodos.....	7
O S.I.	7
Imunossenescência.....	9
Como contrariar a imunossenescência.....	14
E.F.	15
E.F. agudo no idoso	17
Efeito deletério do E.F. de alta intensidade	22
E.F. regular no idoso.....	23
Conclusão.....	34
Bibliografia	37

Lista de abreviaturas

ACTH – Adrenocorticotropic hormone

CCR7 – *C-C chemokine receptor 7*

CD – *cluster of differentiation*

CMV – *Citomegalovirus*

CRH – Corticotropine-releasing hormone

DNA – Desoxyribonucleic acid

EBV – *Epstein Barr virus*

E.F. – Exercício físico

F.C. – Frequência cardíaca

FPG - *Formamidopyrimidine glycosylase*

HAART – *Highly active antiretroviral therapy*

HIV – *Human immunodeficiency virus*

IgG – Imunoglobulina G

I.L. – Interleucina

INF – *Interferon*

IRP – *Immune risk profile*

KLRG1 – *Killer-cell lectine like receptor G1*

NK – *Natural killer*

S.I. – Sistema imune

Th – *T helper*

TNF – *Tumor necrosis factor*

TREC – T-cell receptor excision circles

VO₂max. – Maximal oxygen uptake

Resumo

O envelhecimento acarreta uma desregulação no S.I. humano, chamada imunossenescência, o que se traduz num aumento da incidência de inúmeras patologias nas faixas etárias mais avançadas. Contudo, esta desregulação não é homogénea, sendo a imunidade celular a mais afetada. De facto, ocorre uma diminuição do número total de linfócitos e ainda uma alteração da sua capacidade funcional. Para além de outras vantagens na saúde geriátrica, o E.F. parece ser um meio eficaz de atrasar a imunossenescência. Apesar de menos ampla que no jovem, a resposta do S.I. ao E.F. continua a existir no idoso. Este causa alterações transitórias e permanentes no S.I., em função das suas características. Neste sentido, verificou-se que um programa prolongado, de E.F. aeróbio, regular, de intensidade moderada é capaz de produzir modificações adaptativas benéficas no S.I., nomeadamente na imunidade celular.

Palavras-chave

E.F., S.I., envelhecimento, imunossenescência.

Abstract

Ageing causes disregulation of the human immune system, known as immunosenescence, which translates itself into an increase of the incidence of several pathologies among the older age groups. However, this disregulation is not homogeneous, being the cellular immunity the most affected one. In fact, the total number of lymphocytes decreases as well as their functional capacity. In addition to other advantages, exercise seems to be an effective way to delay immunosenescence. Despite being narrower than in the young, immune responsiveness to exercise still exists in the elderly. This causes temporary and permanent modifications in the immune system, depending on its features. Furthermore, it was found that a long-term program of regular, aerobic exercise, of moderate intensity, is capable of producing beneficial adaptative modifications regarding the immune system, particularly in cellular immunity.

Key words

Physical exercise, immune system, ageing, immunosenescence.

Introdução

A população mundial encontra-se cada vez mais envelhecida (1), gerando custos socioeconómicos enormes, o que tem motivado uma intensificação do interesse nesta área (2), com o objectivo de diminuir a incidência de patologias relacionadas com envelhecimento (3) e aumentar a independência da população geriátrica.

O envelhecimento é um processo fisiológico contínuo natural que se inicia ao nascimento, enquanto que senescência corresponde ao conjunto de alterações somáticas verificadas na idade avançada (4). Este fenómeno acarreta uma variedade de modificações no organismo humano. De facto, ocorrem alterações a nível dos diversos aparelhos e sistemas, como por exemplo, a nível músculo-esquelético, a nível cardiovascular e a nível do S.I..

Em particular, o envelhecimento do S.I. denomina-se imunossenescência (3,5), que envolve uma desregulação (uma vez que apesar de algumas células diminuírem de número, outras se mantêm estáveis ou até aumentam o seu número e a sua função (3)) quer na imunidade inata, quer na imunidade adquirida (1,3,6). Consequentemente, traduz-se por um aumento da susceptibilidade a doenças infecciosas, neoplásicas (7) e autoimunes (3,8).

Várias estratégias têm sido estudadas como forma de contrariar este processo, sendo o E.F. uma das mais largamente abordadas pelas suas inúmeras vantagens, quer a nível económico-logístico, quer pelas suas repercussões na saúde. É um facto que a população idosa pratica menos E.F. e tem uma menor capacidade cardiorrespiratória que indivíduos de outras faixas etárias mais jovens, o que leva a crer que a intervenção nesta área possa ter uma influência positiva sobre o S.I. dos idosos (9).

Por este motivo, é necessário esclarecer se o E.F. realmente é eficaz na modulação do S.I. do idoso e, se sim, qual o tipo, intensidade e duração que mais benefícios trará ao praticante.

Material e métodos

Para a realização deste trabalho de revisão foram consultados artigos científicos e artigos de revisão publicados e referenciados na MedLine/PubMED e no *site* www.uptodate.com entre 1985 e 2014 através da introdução das palavras-chave *exercise*, *immunology*, *immunosenescence*, *eldery*.

O S.I.

O S.I. é composto por 2 vias distintas que interagem entre si, a imunidade inata e a imunidade adquirida.

Considera-se a imunidade inata como responsável pela resposta imunitária primária. Quando ocorre uma infecção, os mecanismos imunes inatos são prontamente ativados. Este tipo de imunidade pode não ser o mais adequado/específico para combater uma determinada agressão, então, nesses casos, é requerido um sistema mais especializado – a imunidade adquirida (3).

A imunidade adquirida junta-se à imunidade inata na resposta a uma agressão, desenvolvendo adicionalmente mecanismos mais específicos para a mesma.

Existem várias diferenças entre estes dois sistemas. Enquanto que a imunidade inata pode demorar apenas segundos a responder a uma determinada agressão (3), a adquirida pode levar entre 2 a 5 dias para desenvolver mecanismos de resposta específicos. Por outro lado, uma exposição repetida a um determinado patógeno, desencadeia uma resposta por parte da imunidade adquirida mas não pela inata, uma vez que apenas a adquirida beneficia de memória imunológica.

A imunidade adquirida comporta células B, células T, citocinas por estas secretadas, mediadores citolíticos, imunoglobulinas e também componentes da imunidade inata.

A maior parte dos estudos que têm vindo a ser realizados incidem sobre a componente celular do S.I., mais particularmente, sobre os linfócitos T, que podem ser divididos, de grosso modo, em duas subclasses, conforme expressem na sua superfície CD4 ou CD8.

Os linfócitos T CD4 são conhecidos como linfócitos T *helper*. Estes são capazes de estimular outras células a tornarem-se efectoras (3). Os linfócitos T CD4 Th1 estão implicados na ativação de linfócitos T CD8 e linfócitos B, enquanto que os linfócitos T CD4 Th2 na ativação de linfócitos B e macrófagos.

Os linfócitos T CD8 são também designados por citotóxicos, visto que respondem contra células infectadas através de uma libertação direta de moléculas citotóxicas.

Antes de serem apresentadas aos antígenos, as células T denominam-se *naive*, tornando-se depois efectoras. Após cumprirem o seu objectivo, a maioria das células T sofre apoptose, mas uma parte transforma-se em células de memória, que responderão com maior prontidão numa futura ameaça semelhante (6).

Imunossenescência

Tabela 1. Alterações do S.I. com o envelhecimento – modificada de *Bruunsgaard et al.*

(4)

Leucócitos no sangue periférico	
Leucócitos totais	=
Linfócitos	↓
Monócitos	↑=
Neutrófilos	↑
Subclasses de linfócitos	
CD4+	↓
CD8+	↓
Linfócitos B	=
Linfócitos NK	↑=
Fenótipo e função de células T	
Linfócitos T naive	↓
Linfócitos T de memória	↑
Expressão de CD28	↓
Comprimento dos telômeros	↓
Proliferação induzida por mitógeno	↓
Proliferação induzida por antigénios recall	↓=
Hipersensibilidade retardada <i>in vivo</i>	↓
Produção de IL-2	↓=
Produção de INF- γ	↑=

Produção de IL-10	↑
Produção de IL-4	↑↓
Imunidade inata e inflamação	
Citotoxicidade das células NK	↓
Citocinas pro e anti-inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-1RA, sTNF-R)	↑

Legenda: ↑- aumenta; = - mantêm-se; ↓- diminui; **IL-1RA** – antagonista do receptor da IL-1; **sTNF-R** – recetor circulante do TNF

De facto, múltiplas são as alterações que ocorrem no S.I. durante o envelhecimento, mas estas não são uniformes, variando de componente para componente, como se observa na Tabela 1, sendo a imunidade celular a mais influenciada.

À medida que o organismo envelhece, o número total de linfócitos diminui, ocorrendo uma mudança a nível das suas subclasses – diminuem as células *naive* (7) e aumentam as células de memória (1,3,10,11). Um fenómeno apontado como responsável por este aspecto é a involução do timo (8,3,11,12), glândula responsável pelo desenvolvimento linfocitário. Durante este processo de involução, a glândula é substituída por tecido adiposo, com consequente diminuição da timopoiése, isto é, da reposição de células *naive*, à medida que estas se diferenciam em resposta a diversos patogénios que invadem o organismo ao longo da vida. Em particular, a infecção latente pelo CMV – de crescente frequência na população com o avançar da idade e assintomática – pode desencadear um aumento da proporção de células T diferenciadas e senescentes (13), em relação às *naive*, ultrapassando a capacidade de reposição do timo involuído (3), o que pode representar uma desvantagem na resposta a novos patogénios (5).

A assunção generalizada de que a diminuição de células *naive* e aumento de células de memória relacionadas com o CMV, nas idades mais avançadas, se traduz numa maior suscetibilidade a infecções e, conseqüentemente, mortalidade foi contrariada numa população de indivíduos de idade muito avançada, que tomaram parte no grande estudo populacional “*Leiden 85-plus*”. Contraintuitivamente, verificaram que uma quantidade menor de células *naive* assim como um aumento das células de memória efectoras mais diferenciadas se correlacionaram com um aumento da sobrevivência a 8 anos. Dada a grande prevalência da infecção por CMV nesta população, o grande número de células específicas para antigénios deste vírus em particular, constituiu uma vantagem evolutiva nestes indivíduos. Isto pode significar que um maior número de células *naive* nem sempre representa um vantagem imune, pelo menos nestes indivíduos de idade muito avançada (14), nos quais a prevalência desta infecção é maior.

Ocorrem ainda outras alterações com implicação no funcionamento destas células (3), nomeadamente modificação das moléculas expressas à superfície das células (15), das vias de sinalização intracelular (16), aumento do ritmo de apoptose (17) e diminuição da sua proliferação (18).

É nas subclasses de linfócitos que ocorre um maior grau de alteração. Por um lado, os linfócitos B pouco se alteram, por outro os linfócitos NK - *natural killer* - mantêm-se estáveis ou aumentam (11,19), talvez como mecanismo de compensação face à diminuição do número total de linfócitos no organismo (20,21). Apesar deste aumento, há estudos que demonstram que a sua citotoxicidade se encontra diminuída (3,7,22). Uma possível explicação para este défice de citotoxicidade reside na diminuição da secreção de perforinas nestas células, essenciais para a sua atividade citotóxica (22). Por outro lado, os linfócitos T diminuem consideravelmente, principalmente os CD8, mais do que os CD4. Não é só o número de linfócitos que sofre alteração mas também a sua função, o que se nota pela

diminuição da resposta de hipersensibilidade retardada e pela menor capacidade proliferativa dos linfócitos T em resposta a mitogénicos (por exemplo, concavalina A e fitohemaglutinina) (4,8,23).

Contudo, as alterações do S.I. que ocorrem com o decorrer da idade, podem não ser originadas exclusivamente pela involução do timo. Existem outros factores a ter em conta, assinaladamente a diminuição da atividade do indivíduo, a má-nutrição, a deterioração progressiva das barreiras cutâneo-mucosas na pele e no trato genito-urinário, o aumento da incidência de doenças crónicas e o estado depressivo (12).

O mecanismo de imunidade inata depende de várias células, nomeadamente células dendríticas, macrófagos, linfócitos NK, neutrófilos e, também, da ação de outros componentes como o complemento e a inflamação.

As células dendríticas, presentes no tecido linfóide, têm um papel importante na imunidade inata e na iniciação do mecanismo de imunidade adquirida, pois são células apresentadoras de antigénio aos linfócitos B e T ativados. Há estudos que revelaram uma diminuição do seu número com a idade (7,11,24), o que implica uma diminuição da ativação e proliferação de linfócitos T (3).

Os macrófagos são células pertencentes à via da imunidade inata que têm várias funções. São células apresentadoras de antigénio aos linfócitos de memória, produzem radicais livres de oxigénio e nitrogénio e ainda têm uma função eliminatória de restos celulares. A diminuição da função dos macrófagos pode estar relacionada com o envelhecimento (25).

Os leucócitos que circulam em maior número no sangue periférico são os neutrófilos. Estes têm uma função de eliminação de patogénios através de dois mecanismos – fagocitose e desgranulação. Certos estudos apontam para que com o envelhecimento, a sua capacidade de fagocitose esteja aumentada (26) e a sua atividade quimiotática diminuída (3).

Como referido anteriormente, a imunossenescência afecta também o mecanismo inflamatório, produzindo um estado pro-inflamatório (3,7,11,21) que predispõe ao aparecimento das mais diversas patologias (27), como por exemplo, doenças neurodegenerativas - Alzheimer e Parkinson -, autoimunes - Diabetes Mellitus e Artrite Reumatóide -, neoplasias (7), etc (6). No passado, foi proposto que este estado pro-inflamatório pudesse ser causado pela infecção latente pelo CMV, mas esta hipótese foi recentemente refutada, dado que um balanço positivo de citocinas pro-inflamatórias surge em indivíduos seropositivos mas também em seronegativos para este vírus (28).

O complemento é um mecanismo constituído por proteínas plasmáticas que reagem contra patógenos, depositando-se na sua superfície, o que vai induzir a sua lise e/ou opsonização e consequente destruição/eliminação. Os níveis das proteínas plasmáticas da via do complemento parecem estar aumentados com o envelhecimento (29).

Relacionando as modificações mais importantes da imunossenescência, com um maior risco de mortalidade, foi criado o IRP – *immune risk profile*, na sequência de dois estudos longitudinais em octogenários (OCTO) (30) e nonagenários (NONA) (31) na população sueca, tendo mais tarde sido validado também numa população de idade menos avançada, no estudo HEXA (32). Este perfil, estabelece um risco de mortalidade mais elevado nos indivíduos que nele encaixam, independentemente do seu estado geral de saúde. O IRP inclui: ratio CD4/CD8 < 1, diminuição da proliferação dos linfócitos T *in vitro*, diminuição da expressão de CD27, CD28, CD45RA e CCR7, aumento da expressão de KLRG1, CD57 e CD45RO, diminuição do comprimento dos telómeros e da atividade da telomerase, seropositividade para o CMV e EBV, bem como aumento dos linfócitos T específicos para antígenos destes vírus, diminuição da expressão de IL-2 e dos seus receptores, diminuição da proporção de células *naive*, aumento da proliferação oligoclonal de células T mais diferenciadas e diminuição da sua apoptose (33).

Como contrariar a imunossenescência

Para além do processo natural de envelhecimento, outros fatores contribuem para a desregulação do S.I. (5,34), tornando a imunossenescência um fenómeno multifactorial (3) – défices nutricionais (3,35), stress psicológico (3,36) e baixa atividade física/capacidade cardiorrespiratória (37).

Posto isto, durante os anos, várias têm sido as tentativas de contrariar este processo (3) – através do E.F. (8), vacinação (6), restrição calórica (38), suplementação nutricional (39), manipulação hormonal (40), entre outras.

A vacinação, de entre todas, talvez seja a estratégia mais largamente utilizada. No entanto, nos indivíduos de idade mais avançada, a sua eficácia é efetivamente menor que nos mais jovens (1,3,41). Apesar de reduzir o número de hospitalizações e a mortalidade (42), este meio não tem sido totalmente eficaz face ao crescente número de infeções em idosos (43). No futuro, a eficácia das vacinas na diminuição da incidência das patologias para as quais são administradas pode ser aumentada pela adjuvância de E.F. moderado, uma vez que já em foi provado *in vitro*, bem como *in vivo*, que esta combinação é frutífera. Nomeadamente, num grupo de idosos sedentários, após 10 meses de E.F. cardiovascular, verificou-se um aumento da seroproteção contra o vírus *influenza* 24 semanas após a administração da vacina (44,45).

O E.F., por uma panóplia de motivos, é uma terapia que tem sido alvo de investigação nos últimos anos, com o objectivo de atrasar a imunossenescência. É verdade que nenhum volume de E.F. consegue impedir o processo de envelhecimento. Não obstante, parece que aqueles que o praticam com regularidade envelhecem com uma maior qualidade de vida, terão uma esperança de vida mais alargada, potencialmente com uma menor incidência de diversas patologias (46).

E.F.

São várias as vantagens do E.F.. Apesar disso, este não tem sido muito utilizado em ambiente clínico.

Do ponto de vista logístico, é barato, requer pouco ou nenhum equipamento, é uma terapia não-invasiva, fácil de implementar e pode ser praticado teoricamente em qualquer lugar, quer em ambiente hospitalar, quer no domicílio (6,47).

Em termos do bem-estar físico, está comprovado que o E.F. tem efeitos benéficos em inúmeros aspectos (11). Aumenta a capacidade cardiorrespiratória, a massa muscular e, conseqüentemente, a força e ainda a densidade óssea (46). Por estes motivos, melhora a mobilidade dos idosos (48), o que contribui para a redução das quedas e outras lesões em ambulatório (49). Melhora a capacidade funcional em certas doenças típicas da idade mais avançada, como a osteoartrite (50) e pode ter um impacto positivo no tratamento e recuperação de neoplasias (51). Adicionalmente, há uma redução dos factores de risco de algumas patologias, como por exemplo, doença coronária (efeito anti-aterogénico (52)), Diabetes Mellitus e neoplasias (talvez por aumento da citotoxicidade dos linfócitos NK (7)) (8). O E.F. representa uma forma alternativa de terapêutica naqueles em que o tratamento farmacológico não está disponível, não é eficaz ou não é apropriado (6). Dois exemplos nos quais esta substituição poderá vir a acontecer no futuro são a doença do enxerto vs. hospedeiro crónica (na qual o tratamento farmacológico se baseia em imunossuppressores com reacções adversas graves) e nas infecções pós transplante alogénico de células hematopoiéticas, a grande complicação desta terapia fundamental para muitos doentes. Já houve sucesso na redução da mortalidade da doença enxerto vs. hospedeiro crónica, num modelo em roedores (53). Em relação às infecções pós transplante alogénico de células tronco hematopoiéticas, nomeadamente CMV, EBV e adenovirus, foi proposto que a sua incidência

possa ser diminuída através da prática de E.F. moderado, através do aumento no sangue periférico de linfócitos NK e linfócitos T específicos para esses patógenos (1,54).

Em termos psicológicos, são também várias as vantagens do E.F. (1). Verifica-se que existe um aumento na vitalidade do indivíduo e um decréscimo nas visitas ao médico (48). O E.F. tem um efeito diminutivo nos níveis de ansiedade (3) e depressão e aumenta o sentido de coerência (55). Adicionalmente, o E.F., quando praticado em grupo, tem maior aderência, representando uma oportunidade dos idosos interagirem socialmente ao mesmo tempo que retiram benefícios para a sua saúde (6).

De facto, o E.F. provoca alterações no S.I.. Essas alterações dependem essencialmente da intensidade, da duração e do tipo de exercício que é praticado (21). Uma possível explicação decorrerá da relação existente entre o sistema nervoso, o sistema endócrino e o S.I. (1,3,56).

Sempre que decorre um esforço físico, vai haver ativação do sistema nervoso simpático, o que leva à libertação de catecolaminas (3), hormonas e neurotransmissores (57). Ocorre ainda ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, que pode ter uma relação com o S.I., na medida em que os leucócitos possuem receptores hormonais (56). Aquando da prática de E.F., as concentrações cerebrais de dopamina e noradrenalina aumentam. Isto conduz à secreção de CRH (corticotropina) no hipotálamo, o que, conseqüentemente, estimula a libertação de ACTH e β -endorfinas pela hipófise anterior. Por sua vez, a ACTH vai estimular o córtex adrenal que produz glucocorticóides (3) e aminas biogénicas. Efetivamente, os leucócitos possuem receptores para as β -endorfinas, cortisol, catecolaminas (receptores β_2 -adrenérgicos (58)) , hormona do crescimento e outros mediadores produzidos durante a atividade física. Toda esta cascata que se despoleta relaciona o S.I. com os sistemas nervoso e endócrino (56).

E.F. agudo no idoso

Tabela 2. Resposta imunológica ao E.F. agudo adaptado de *Shephard et al.* (59)

Leucócitos totais	Aumentam durante o exercício Diminuem imediatamente após o exercício Aumentam tardiamente
Monócitos	Aumentam durante e a seguir ao exercício
Linfócitos	Podem aumentar durante e após o exercício (linfócitos B e T) Aumentam os linfócitos T citotóxicos Diminui a relação linfócitos T <i>helper</i> /linfócitos T citotóxicos durante e imediatamente após o exercício Aumenta tardiamente a relação linfócitos T <i>helper</i> /linfócitos T citotóxicos Aumenta a expressão de receptores IL-2- β
Linfócitos NK	Aumento precoce no número e na sua atividade Diminuição prolongada tardiamente do número e atividade, se exercício muito prolongado e intenso.
Taxa de proliferação celular	Mantém-se com o exercício moderado Diminui com o exercício intenso
Imunoglobulinas	Diminui a concentração nos fluidos corporais

	e a síntese <i>in vitro</i> após exercício extenuante
Proteína C-Reativa, IL-1 e INF	Aumentam após exercício de intensidade moderada
IL-2	Diminui a produção e a concentração plasmática imediatamente após o exercício Aumento tardio da produção e concentração plasmática
Complemento	Diminuição da concentração sérica se lesão muscular

O E.F. provoca alterações em vários componentes do S.I., sendo a maioria transitórias, como resumido na Tabela 2. Estas alterações dependem de vários fatores, entre eles o tipo, intensidade e duração do exercício e o estado do indivíduo na altura em que o pratica (59).

Em relação à resposta linfocitária ao E.F., o efluxo destas células ao sangue periférico parece surgir maioritariamente à custa de linfócitos previamente expostos a antígenos, com um fenótipo mais efetor e mais diferenciados, e não tanto por células *naive*, menos diferenciadas (13).

Tendo em conta as alterações que o E.F. implica no S.I. de um indivíduo, este poderá ser um meio eficaz para contrariar/atrasar a imunossenescência. Posto isto, vários estudos foram realizados com o intuito de perceber de que modo o S.I. dos idosos reage ao stress induzido pelo E.F. e de que modo este mesmo sistema evolui com a idade.

Mazzeo et al. compararam a resposta aguda do S.I. de jovens e idosos ao E.F.. Para isso, foi criado um grupo de 6 jovens, com idade média de 23 ± 2 anos e um grupo de idosos, com idade média de 69 ± 4 anos. Ambos os grupos foram submetidos a 20 minutos de exercício em bicicleta ergométrica, a 60% da sua capacidade máxima.

Verificaram que, após o exercício, houve um declínio da proliferação linfocitária em resposta à fitohemaglutinina nos indivíduos jovens. No grupo dos idosos, essa capacidade proliferativa já se encontrava reduzida face aos jovens no período pré-exercício, não tendo reduzido significativamente após este. Em relação ao número de linfócitos, o grupo dos idosos tinha uma contagem menor que o grupo dos jovens, anteriormente ao exercício. Após o exercício, o número aumentou em ambos os grupos, mas mantendo-se na mesma menor no grupo dos idosos, quando comparado com os jovens.

Daqui concluiu-se que a imunorreatividade ao E.F. varia com a idade (60).

Fiatarone et al. estudaram a resposta aguda a um E.F. de alta intensidade em jovens e idosos, do sexo feminino. Foram formados 2 grupos de estudo - um grupo de jovens, constituído por 8 mulheres com idade média de 30 anos e um de idosos, constituído por 9 mulheres com idade média de 71 anos. Ambos os grupos foram submetidos a uma sessão de exercício em bicicleta ergométrica a alta intensidade. Foram medidos o número de linfócitos NK e a sua citotoxicidade antes e 15 minutos após a sessão de exercício.

Não se verificaram diferenças significativas em nenhum dos dois parâmetros entre os dois grupos, quer antes, quer após o exercício.

Apesar deste estudo estar limitado pelo pequeno número de participantes, confirma a teoria de que o número e função dos linfócitos NK se mantêm com a idade, bem como a sua resposta a um stress agudo, como foi o E.F. de alta intensidade (61).

Spielmann et al. debruçaram-se sobre de que forma a infecção latente por CMV influencia a resposta dos linfócitos T CD8 ao E.F. agudo, na sequência da proposta de *Simpson* de que o E.F. regular possa ser benéfico imunologicamente em termos preventivos e em termos regenerativos. O mecanismo pelo qual se propõe que isto aconteça implica uma mobilização seletiva para o sangue periférico das células T senescentes durante o exercício, seguida por um extravasamento destas células para os tecidos periféricos onde irão sofrer

apoptose durante o período de recuperação e, conseqüentemente, uma produção aumentada de células *naive* para repor aquelas mais diferenciadas que sofreram apoptose. É importante ter em conta que esta produção de novas células seria efetuada principalmente pelo timo, glândula que sofre involução com o envelhecimento. Não obstante, na idade mais avançada, propõe-se que esta regeneração seja limitada e feita à custa de uma proliferação clonal de células de memória pre-criadas e não à custa de células *naive*, como seria de esperar se esta fosse realizada pelo timo (13).

Desta feita, foi estudado um grupo de 16 indivíduos jovens (20-34 anos) e 16 idosos (50-64 anos) do sexo masculino, tendo sido submetidos a uma sessão de 30 min de bicicleta ergométrica, a 80% da sua capacidade máxima. Subseqüentemente, foram divididos conforme o seu serótipo CMV IgG (negativo ou positivo).

Os indivíduos CMV + recrutaram duas vezes mais linfócitos T CD8 para o sangue periférico e, de forma mais particular, seis vezes mais células diferenciadas de fenótipo efetor que os indivíduos não portadores do vírus. Este achado foi concordante com o de *Turner et al.*, que após colocar um grupo de homens portadores de infecção por CMV a correr numa passadeira a 80% da sua capacidade máxima, verificou um aumento maior do número de linfócitos T de fenótipo efetor de memória no sangue periférico do que de qualquer outra subclasse de linfócitos (62).

No grupo de indivíduos não portadores do vírus, verificou-se um defeito no recrutamento de linfócitos para o sangue periférico após o exercício nos idosos, principalmente à custa das células *naive* menos diferenciadas, em comparação com os jovens. Talvez por estas subclasses de linfócitos se encontrarem reduzidas basalmente nos idosos.

O efluxo total de linfócitos T CD8 para o sangue periférico foi semelhante entre idosos e jovens portadores do vírus. Ou seja, o defeito no recrutamento de linfócitos T CD8

em resposta ao exercício na população mais idosa, só ocorreu nos indivíduos não portadores do CMV.

Mais ainda, os linfócitos T CD8 que afluíram ao sangue periférico nos indivíduos CMV positivos em resposta ao exercício, mostraram especificidade para antígenos deste vírus e tinham um fenótipo de memória/efetor, o que revela causalidade desta infecção na atenuação da diminuição da capacidade de recrutamento de linfócitos T CD8 face a um stress agudo como o exercício que surge com a idade. Uma possível explicação para esta resposta reside num aumento da expressão de receptores β_2 -adrenérgicos nas células mais diferenciadas, como aquelas específicas para os antígenos CMV. Uma vez, que os idosos infetados possuem um pool maior destas células, a resposta ao exercício pode manter-se com a idade (54).

Efeito deletério do E.F. de alta intensidade

Quando o E.F. é muito intenso, o seu efeito pode ser deletério. Este aspecto é particularmente notório nos maratonistas. Nieman *et al.* verificaram isto mesmo ao estudarem um grupo de indivíduos, após corrida uma corrida de 2.5-3 horas de duração, em que no período de recuperação ocorreu neutropenia e linfopenia, com aumento da relação neutrófilos/linfócitos, induzida pelo cortisol produzido em consequência do E.F. altamente intenso, que é uma maratona, constituindo assim um modelo explicativo da imunossupressão que ocorre durante a fase de recuperação pós-prova (63).

Mais recentemente, acerca do efeito deletério do E.F., *Moro-Garcia et al.* quando estudaram jovens e idosos praticantes de E.F. de alta intensidade ao longo da vida, verificaram que em ambos os grupos houve uma diminuição do número total de linfócitos. Em relação às suas subclasses, ocorreu diminuição do número de T CD4 e aumento de T CD8, bem como aumento dos linfócitos NK em comparação com sedentários da mesma faixa etária (talvez como mecanismo de compensação). Verificaram ainda que a quantidade de TREC (T-cell receptor excision circles – biomarcadores da competência do timo na reposição do pool de células *naive*) nos linfócitos T CD8 dos jovens era menor que o esperado para a sua idade, tendo os CD4 um maior grau de diferenciação. Em concordância com este estudo, *Prieto-Hinojosa et al.*, encontraram num grupo de jovens atletas de triatlo, uma quantidade de TREC nos linfócitos, neste caso à custa dos T CD4, menor que o esperado para a sua idade, traduzindo um envelhecimento precoce do seu sistema imune (64). Em relação à função dos linfócitos, o grupo de jovens praticantes de exercício de alta intensidade tinha um defeito neste aspecto em comparação com os sedentários da mesma idade, mas não houve diferenças significativas entre os grupos de idade mais avançada, sendo diminuída de igual forma em sedentários e em praticantes de E.F. de alta intensidade (21).

E.F. regular no idoso

Tabela 3. Modificações no S.I. naqueles que praticam E.F. de resistência (em comparação com indivíduos sedentários) - modificado de *Shephard et al.* (59)

Leucócitos totais	Sem modificação em repouso Menor resposta com exercício de qualquer intensidade
Granulócitos	Sem modificação em repouso
Monócitos	Diminuição da fagocitose se treino intenso
Linfócitos	Sem modificação em repouso Diminuição de linfócitos T e linfócitos T <i>helper</i> se treino intenso
Linfócitos NK	Aumento da atividade em repouso se treino moderado Diminuição da atividade se treino intenso
Taxa de proliferação celular	Aumento em repouso Diminuição durante o exercício, se intenso
Imunoglobulinas	Aumento se treino moderado Diminuição da concentração nos fluidos corporais e síntese <i>in vitro</i> se treino intenso
IL-1	Aumenta
IL-2	Diminui a supressão da produção durante o exercício
Complemento	Diminui se treino intenso

Sabendo as modificações que o exercício agudo condiciona no S.I. e que os idosos mantêm a capacidade de resposta imune ao E.F., propõe-se que um programa de exercício

continuado possa conduzir a uma adaptação crónica deste sistema, com consequente melhoria da sua função.

O treino de resistência, quando realizado de forma continuado, permite que o organismo do indivíduo se adapte à carga. Deste modo, quando não se verifica a prática excessiva de E.F., o S.I. responde maioritariamente de forma normal (59), com as modificações referidas na Tabela 3.

Os linfócitos T *helper* sofrem modificações com o envelhecimento, nomeadamente diminuição do seu número total em circulação e da expressão de CD28 (isto é, diminuição das células *naive*) (65), com consequente alteração da relação Th1/Th2, originando predomínio da resposta Th2 por diminuição da produção de citocinas Th1 (IL-2 e INF- γ) e aumento da produção de citocinas Th-2 (IL-4).

Shimuzu et al. propuseram que um programa regular de E.F. moderado, em idosos, pudesse contribuir para aumentar a expressão de CD28 e, desse modo, alterar a relação Th1/Th2, através de um incremento a nível das células Th1, sem alteração das Th2.

Para este efeito, um grupo de teste constituído por 28 idosos (13 do sexo masculino e 15 do sexo feminino), com idades compreendidas entre os 61 e os 79 anos, saudáveis, sedentários até então, foi submetido durante 6 meses a um programa de E.F. de intensidade moderada, 5 vezes por semana. Este programa consistiu em sessões iniciadas por um aquecimento com alongamentos, treino de resistência, treino de força e novos alongamentos para arrefecimento. O treino de resistência consistiu em 30 min de bicicleta ergométrica a 80% do DPBP (*double product breakpoint* - frequência cardíaca x pressão arterial sistólica). O treino de força consistiu em 3 séries de 10 repetições de 7 exercícios utilizando apenas o próprio peso corporal. Por outro lado, foi formado um grupo de controlo com 20 idosos (7 do sexo masculino e 13 do sexo feminino), com idades compreendidas entre os 62 e os 79 anos.

A este grupo foi pedido que não praticasse nenhum tipo de E.F., para além do requerido pelo seu normal quotidiano.

No final dos 6 meses de E.F. moderado de resistência e força, verificaram um aumento da expressão de CD28 e células Th1 produtoras de INF- γ , sem ocorrer alteração na quantidade de células Th2.

Concluiu-se então que o E.F. regular, de intensidade moderada, de resistência e força, promove um estímulo à produção de células que expressam CD28, com aumento da produção de citocinas e células Th1, contrabalançando o declínio da relação Th1/Th2 que se verifica com o envelhecimento. Desta forma, o E.F. moderado torna-se benéfico para o S.I. dos idosos, sendo uma ajuda na prevenção das patologias que a desregulação deste acarreta (66).

Shimizu et al., mais recentemente, estudaram um grupo de 24 idosos de ambos os sexos, com idades entre os 61 e os 79 anos. Um grupo, constituído por 12 indivíduos, praticou E.F. de resistência força e alongamentos, 2 vezes por semana, durante 12 semanas. O outro grupo, de controlo, manteve o seu quotidiano normal.

No final das 12 semanas, verificou-se no grupo que praticou exercício, um aumento das células CD28, bem como de CD80CD14, enquanto que no grupo de controlo ambas se mantiveram na mesma.

Mais um vez, mostraram que E.F. regular de intensidade moderada pode aumentar o *pool* de células *naive*, bem como de monócitos, melhorando a imunidade mediada por células T (67).

Veríssimo et al. propuseram que um programa de regular de E.F. moderado pudesse melhorar o perfil imune dos idosos, contrariando de alguma forma a imunossenescência. Participaram no estudo idosos de ambos os sexos, previamente sedentários mas independentes, residentes num lar de terceira idade, com idades compreendidas entre os 65 e os 94 anos. Deste modo, o grupo de teste, que foi submetido ao programa de E.F., foi

constituído por 15 indivíduos do sexo masculino e 16 do sexo feminino. O grupo de controlo, que manteve a sua vida habitual, foi constituído por 16 indivíduos do sexo masculino e 16 do sexo feminino. O grupo de teste foi submetido, durante 8 meses, a um programa de 3 sessões de E.F. de intensidade moderada (60-80% da frequência cardíaca de reserva) por semana, em dias alternados, de 60 minutos cada, tendo a seguinte estrutura – 5 minutos de ginástica de aquecimento, 15 minutos de bicicleta ergonómica, 15 minutos de tapete rolante eléctrico, 10 minutos em aparelho de remo ergonómico, 10 minutos de manivela ergonómica e 5 minutos de ginástica de arrefecimento.

No final dos 8 meses constataram um aumento significativo no número total de linfócitos, no número de linfócitos CD3, CD4 e CD8 (especialmente estes) no grupo de teste, face ao grupo de controlo. Houve também uma diminuição da relação CD4/CD8 no grupo de teste. Por outro lado, não existiu diferença significativa nos linfócitos CD19 e CD56 no grupo de teste e controlo. Os linfócitos duplamente negativos aumentaram de forma significativa no grupo de teste e no grupo de controlo, no entanto, de forma menos marcada no último.

As colheitas de sangue para análise foram realizadas 36h após a última sessão de exercício, pelo que os valores obtidos não se devem a uma resposta aguda ao E.F. ou hemoconcentração, mas sim a uma resposta adaptativa crónica.

Daqui conclui-se que um programa regular de E.F. moderado contribui benéficamente para o S.I. dos idosos, aumentando o número de linfócitos T circulantes, principalmente os CD8, opondo-se, desta forma, ao normal envelhecimento e desregulação deste sistema. Contudo, não se verifica alteração nos linfócitos B e NK, sendo que os primeiros se mantêm mais ou menos constantes com a idade e os segundos podem até aumentar (23), como já referido anteriormente na Tabela 1.

Nieman et al. estudaram a relação entre um programa de E.F. cardiorrespiratório, a função imune e as infecções do trato respiratório superior, em idosos do sexo feminino. Com

este intuito, foram estudadas, durante 12 semanas, 30 mulheres caucasianas, sedentárias, previamente saudáveis, com idades compreendidas entre os 67-85 anos. Destas, 16 fizeram parte do grupo de teste e 14 de grupo de controlo. O grupo de teste, praticou durante o período de 12 semanas, 5 vezes por semana, uma caminhada de 30-40 min, a 60% da sua frequência cardíaca de reserva. O grupo de controlo praticou, nos mesmos dias que o grupo de teste, exercícios de flexibilidade e calisténicos, com o cuidado de não requerer stress do aparelho cardiorrespiratório. Foram também estudadas 12 mulheres, praticantes ativas de longa data de E.F. de resistência, com idades entre os 65 e os 84 anos, no início das 12 semanas, para comparação com o grupo de mulheres sedentárias previamente ao início do programa. No final das 12 semanas, foram ainda estudadas 13 mulheres jovens, com idades entre os 19 e os 25 anos, previamente saudáveis, sedentárias, com o objectivo de observar alterações do S.I. com a idade.

Quando comparado o grupo submetido ao programa de E.F. com o grupo de mulheres previamente ativas, não se verificaram diferenças relevantes na contagem total de leucócitos, nem de linfócitos. No entanto, as mulheres ativas tinham um aumento na atividade dos linfócitos NK e na função dos linfócitos T, por aumento da proliferação em resposta à fitohemaglutinina. Efetivamente, existe uma correlação positiva, em ambos os grupos, entre o $VO_2\text{max}$ e a atividade dos linfócitos NK, assim como com a proliferação dos linfócitos T em resposta a fitohemaglutinina.

Em relação ao grupo que praticou caminhada durante 12 semanas, apesar das melhorias verificadas na sua capacidade cardiorrespiratória, não se verificaram diferenças significativas no seu S.I. no final, face ao início do programa, quer a nível do número total de leucócitos e de linfócitos, quer na função das células NK e na proliferação dos linfócitos T em resposta à fitohemaglutinina. A única diferença encontrada, face ao grupo que praticou

exercício de flexibilidade/calisténicos, foi um ligeiro aumento dos linfócitos, devido ao seu subtipo CD8 (citotóxicos).

No final das 12 semanas, não foram encontradas diferenças nas contagens de leucócitos e linfócitos entre o grupo mais jovem e os dois grupos mais velhos. No entanto, verificou-se que o grupo de mulheres idosas sedentárias tinha uma resposta proliferativa à fitohemaglutinina significativamente mais baixa que as jovens.

Em relação às infecções do trato respiratório superior, a sua incidência foi menor nas mulheres previamente ativas, intermédia nas que praticaram caminhada e maior nas que praticaram apenas exercícios de flexibilidade/calisténicos. Acerca deste ponto, um estudo conduzido em praticantes de natação de alta competição, mostrou uma incidência maior de infecções do trato respiratório superior em alturas da época em que o treino foi mais intenso nestes indivíduos que nos controlos (68). Uma possível explicação para esta dicotomia, é que o exercício praticado durante toda a vida pelas mulheres estudadas por *Nieman et al.* foi de intensidade moderada, enquanto que a intensidade do exercício praticado pelos nadadores de alta competição é elevadíssimo, conduzindo a um efeito imunologicamente deletério.

Concluindo, verifica-se que a função imunológica é significativamente superior nas mulheres ativas (com maior capacidade cardiorrespiratória) em relação às sedentárias, que 12 semanas de caminhada não são suficientes para provocar melhorias significativas no S.I. de mulheres previamente sedentárias e que existe uma correlação entre as infecções do trato respiratório superior e a prática de exercícios cardiorrespiratórios (34).

É importante salientar, que os indivíduos que praticam regularmente E.F. durante a sua vida, em principio também adoptam uma dieta mais saudável que os sedentários, com maior ingestão de vitaminas e minerais e são psicologicamente mais saudáveis (69,70).

Woods et al. levaram a cabo um estudo acerca da influência de um programa continuado de E.F. aeróbio de intensidade moderada (60-65% VO₂max) em comparação com

exercício de flexibilidade no funcionamento do S.I..

Com este objectivo, dois grupos de idosos, com idade média de $65,3 \pm 0,8$ anos, foram submetidos durante 6 meses, 3 vezes por semana, a sessões de 40 minutos de E.F.. Um grupo praticou exercício aeróbio, o outro, de flexibilidade.

Assim, verificaram que apesar de em ambos os grupos a proliferação *in vitro* dos linfócitos T em resposta à concavalina A e à fitohemaglutinina e a atividade celular dos linfócitos NK tenha aumentado no final do estudo, no grupo que praticou exercício aeróbio o incremento foi maior que no grupo que apenas praticou exercícios de flexibilidade (71).

Sabendo que com o envelhecimento, aumenta a proporção de linfócitos T senescentes e diminui a de linfócitos naive, *Spielmann et al.* estudaram a relação da capacidade aeróbia ($VO_2max.$) com esta modificação do *pool* linfocitário. Para este efeito, foram estudados 102 indivíduos do sexo masculino, previamente saudáveis, com idades compreendidas entre os 18 e os 61 anos.

Denotaram que a idade mais avançada se correlaciona com uma maior percentagem de linfócitos T CD4 e CD8 senescentes e, pelo contrário, com uma menor percentagem de linfócitos T CD4 e CD8 *naive*.

Por sua vez, a capacidade aeróbia relaciona-se inversamente com a percentagem de linfócitos senescentes.

Assim que os resultados são ajustados para a capacidade aeróbia, a idade deixa de se associar com a modificação no *pool* de linfócitos senescentes/*naive*, enquanto que a associação que existe entre esta modificação e a capacidade aeróbia se mantém quando os resultados são ajustados para a idade, IMC (índice de massa corporal) e percentagem de gordura corporal. Ou seja, a capacidade aeróbia para ser um determinante mais importante para o *pool* linfocitário que a própria idade.

Aliás, após o ajuste, verificou-se que aqueles cuja capacidade aeróbia era maior

tinham 17% mais linfócitos T CD8 *naive* e 57% e 37% menos linfócitos T CD4 e CD8 senescentes, respectivamente, que aqueles cuja capacidade aeróbia era menor.

Portanto, a maior capacidade aeróbia resultante de uma maior prática de E.F. ao longo da vida relaciona-se diretamente com uma menor acumulação de linfócitos senescentes durante o envelhecimento, conferindo uma maior proteção contra novos patógenos (72).

Liu et al. estudaram a possibilidade de o E.F., em particular o Tai Chi, condicionar melhorias no S.I. de mulheres de meia-idade e idosas. Para isso, um grupo de 60 indivíduos do sexo feminino, com idades entre os 50 e os 65 anos foi estudado. Durante 6 meses, metade das mulheres praticaram Tai Chi 4 vezes por semana, durante 60 min, enquanto as outras mantiveram o seu quotidiano normal.

No final dos 6 meses, houve um aumento da contagem de linfócitos T CD4, com subsequente aumento da relação T CD4/ T CD8, aumento do número de linfócitos NK, de linfócitos produtores de INF- γ e IL-4, bem como um aumento do número de células dendríticas. Por outro lado, no grupo de controlo, não se verificaram quaisquer modificações.

Portanto, o Tai Chi quando praticado de forma regular pode ser imunologicamente benéfico em mulheres de meia-idade e idosas (73).

Cris et al. estudaram a atividade citotóxica dos linfócitos NK num grupo de 14 mulheres, após a prática de E.F. regularmente durante 16 semanas.

Para este estudo, as mulheres, com idade média de 72 anos, foram divididas em 2 grupos. Um que praticou exercício e outro que se manteve sedentário. O grupo que praticou E.F., foi submetido durante 16 semanas, 3 vezes por semana, a sessões de 20 a 30 min. de exercício aeróbio.

No final das 16 semanas, verificaram que os linfócitos NK do grupo que praticou E.F. aeróbio tinham uma atividade citotóxica 33% mais elevada que os linfócitos NK do grupo que se manteve sedentário (74).

Pinto Soares et al. estudaram a relação entre o dano no DNA dos linfócitos e a idade, bem como o $VO_2\text{max}$. Foram estudados 36 indivíduos do sexo masculino, previamente saudáveis, com idades entre os 20 e os 84 anos.

Constataram que existe uma correlação positiva entre a idade e as quebras nas cadeias de DNA dos linfócitos. Contrariamente, não encontraram nenhuma relação entre a idade e a quantidade de *FPG-sensitive sites* (indicador de dano oxidativo do DNA). Uma possível explicação para este achado inesperado é a metodologia utilizada na medição

Encontraram ainda uma correlação inversa do $VO_2\text{max}$ com as quebras nas cadeias de DNA dos linfócitos, uma possível adaptação favorável à proteção do DNA dos indivíduos com maior capacidade aeróbia. No entanto, esta correlação desaparece quando os resultados são ajustados para a idade, uma vez que aqueles com menor capacidade aeróbia e maior dano no DNA linfocitário são também os mais velhos e vice-versa, o que indica que esta relação é mais influenciada pela idade do que pela capacidade aeróbia.

Adicionalmente, existiu uma surpreendente correlação positiva entre a $VO_2\text{max}$ e os *FPG-sensitive sites*, o que pode indicar que os indivíduos mais jovens, com uma maior capacidade aeróbia fruto de uma vida mais ativa que os mais velhos, estão suscetíveis a um maior dano oxidativo agudo durante as suas atividades da vida diária (75).

Sabe-se hoje um dos mecanismos subjacentes à imunossenescência é a diminuição do comprimento dos telómeros dos leucócitos, levando à sua apoptose. Tendo este facto em mente, *Werner et al.* estudaram um grupo de jovens praticantes de atletismo de competição e um grupo de indivíduos de meia idade, praticantes de atletismo de longa data.

Encontram em ambos os grupos, uma maior atividade da telomerase que em indivíduos sedentários da mesma idade.

Em relação ao comprimento dos telómeros dos leucócitos, não houve diferenças significativas entre os jovens atletas e os sedentários da mesma idade. No entanto, os

indivíduos de meia idade sedentários tinham um comprimento dos telômeros nestas células menor que qualquer outro grupo. Esta diminuição do comprimento dos telômeros foi atenuada nos indivíduos de meia idade praticantes de longa data de atletismo (76).

Ainda em relação entre a atividade física e o comprimento dos telômeros e a atividade da telomerase, *Ludlow et al.* concluíram que os indivíduos que durante a sua vida praticaram E.F. moderado, possuem maior comprimento dos telômeros que os menos ativos, não tendo encontrado, no entanto, qualquer relação entre a prática de E.F. e atividade da telomerase. Em contraponto, aqueles que tiveram atividade de maior intensidade, possuem um comprimento dos telômeros menor que todos os outros (77).

Realmente, a prática de E.F. parece ter uma relação positiva com o comprimento dos telômeros, podendo este ser um mecanismo de prevenção da imunossenescência.

Nos indivíduos imunodeficientes, como são os portadores sintomáticos do vírus HIV, ocorre uma diminuição acentuada do número linfócitos, similarmente ao que ocorre com o envelhecimento, mas à custa dos T CD4, principalmente. Assim como acontece em relação à imunossenescência que surge em idosos saudáveis, foi proposto que o E.F. aeróbio de intensidade moderada pudesse ser benéfico em indivíduos adultos imunodeficientes.

Para este efeito, foi estudado um grupo de 30 indivíduos adultos nigerianos (não idosos), portadores sintomáticos do vírus HIV, a receber HAART (*highly active antirretroviral therapy*). Metade destes indivíduos, para além de receber a terapia antirretroviral, foi submetido durante 8 semanas, 3x por semana, a 45-60 minutos de corrida em passeira, a 60-79% da sua FC de reserva. O outro grupo recebeu apenas a terapia antirretroviral, mantendo-se sedentário.

No final do programa, verificaram um aumento de 27,18% no número de linfócitos CD4 no grupo que praticou exercício, enquanto o aumento foi de apenas 3,6% no grupo que apenas recebeu a terapia farmacológica. Em relação à VO_2 máx., ocorreu um aumento de

30,43% nos praticantes de exercício, contrapondo-se a uma diminuição de 1,38% nos sedentários.

Este estudo mostra que o E.F. pode ser um adjuvante eficaz da terapia farmacológica em indivíduos imunodeficientes, contribuindo para uma diminuição da incidência de infecções oportunistas e atrasando a progressão da doença (78), sendo concordante com os previamente realizados acerca de 12 semanas de exercício aeróbio em indivíduos HIV positivos, que mostraram igualmente um aumento no número de linfócitos CD4 (79,80).

A conclusão benéfica de que o E.F. pode ser capaz de aumentar o número de linfócitos T CD4 em indivíduos imunodeficientes poderá ser extrapolada para os indivíduos de idades mais avançadas, nos quais mesmo sendo saudáveis, o número destas células está naturalmente diminuído. Por outro lado, revela também que o E.F. parece ser eficaz na modulação do S.I. uma vez já estabelecida patologia, uma vez que a maioria dos estudos efetuados nesta área tendem a albergar apenas indivíduos idosos saudáveis.

Conclusão

A prática de E.F. provoca efetivamente alterações no S.I., umas de índole transitória, outras permanentes. Apesar de nos idosos, a resposta do S.I. ao E.F. ser menos ampla que no jovem (60), esta continua a existir (61). De facto, aquando da prática de E.F., as células recrutadas para o sangue periférico têm maioritariamente um fenótipo de memória, efetor, mais diferenciado (como as específicas para antígenos do CMV) e, por isso, mais susceptíveis à apoptose (54,62). Parecendo assim possível que este seja um meio de regenerar o S.I., nomeadamente, através do aumento do pool de células *naive*, convém ter em conta que após a involução do timo, esta regeneração é limitada e feita essencialmente à custa da proliferação oligoclonal de células T previamente existentes e, em menor parte, à custa de células *naive* (13), como seria desejável.

Deste modo, o E.F. pode ser visto e estudado como uma forma eficaz de abrandar/contrariar o fenómeno de imunossenescência.

A resposta adaptativa do organismo ao E.F. parece advir de uma relação existente entre o sistema nervoso simpático, o sistema endócrino e o S.I., estando, no entanto, a totalidade dos mecanismos pelos quais acontece por explicar (56,81).

Em primeiro lugar, é importante salientar que para que haja uma adaptação crónica do S.I. em resposta ao E.F., a sua duração é importante, tendo este de ser praticado durante um período de tempo prolongado, de forma regular, para que haja tempo para que esta resposta adaptativa se torne permanente (9,23,34,59,81).

É verdade que aqueles que tiveram um estilo de vida mais saudável, em vários aspectos, nomeadamente em termos dietéticos (9) e que praticaram regularmente durante anos desporto, têm, enquanto idosos, um S.I. funcionalmente mais capaz, (4,34). Particularmente, os indivíduos que praticaram desporto regular, possuem um maior comprimento dos telómeros, o que confere proteção contra a apoptose dos seus linfócitos representando um

atraso na imunossenescência (76,77). De facto, existe uma correlação positiva entre a capacidade cardiorrespiratória e a função imunológica (34). Inclusivamente, a capacidade aeróbia é apontada como determinante mais importante para a saúde imunológica que a própria idade (72), sendo que os indivíduos mais velhos, que por norma têm menor capacidade aeróbia, estão sujeitos a um maior dano no DNA dos linfócitos (75).

A intensidade do E.F. é outra variável fulcral, pois diferentes intensidades condicionam alterações diversas. O E.F. muito intenso vai ter um efeito contrário ao pretendido, sendo imunologicamente deletério, com aumento do risco patológico representado, por exemplo, pelo aumento da frequência de infecções respiratórias superiores (9,21,59,64,81). Não obstante, o E.F. tem de ter intensidade suficiente para que seja possível surtir efeitos, uma vez que uma intensidade demasiado baixa pode não promover qualquer alteração (9,34). Deste modo, um programa de exercício de intensidade moderada parece condicionar uma melhoria a vários níveis no S.I. dos idosos previamente sedentários, opondo-se às alterações que surgem com o envelhecimento (23,59,66,67,71,81). Portanto, foi estabelecido que o modelo gráfico que melhor representa a relação entre a intensidade do E.F. e os seus efeitos no S.I., tendo em conta a frequência de infecções respiratórias superiores, é uma curva em “J”. Isto quer dizer que o risco de infecções respiratórias superiores é mais baixo naqueles que praticam exercício, em comparação com os sedentários, sendo mínimo com exercício de intensidade moderada, mas amplia-se exponencialmente acima da média quando a intensidade do exercício é elevada (9,68,81).

Finalmente, o tipo de E.F. praticado também tem influência na mediação das alterações imunológicas no organismo do sujeito. O exercício aeróbio, na medida em que estimula o aparelho cardiorrespiratório, parece ser mais eficaz que o exercício de flexibilidade (71) ou os calisténicos (34). Por sua vez, o Tai Chi, como forma alternativa de E.F., também parece mostrar benefícios a nível do S.I. (73).

Apesar de os estudos existentes parecerem revelar que um programa prolongado, de E.F. aeróbio, regular, de intensidade moderada seja a melhor opção para surtir as melhorias imunes desejadas, ainda há um longo caminho a percorrer. Logo, são necessários estudos mais prolongados, constituídos por grupos maiores de indivíduos, para melhor estabelecer qual a o tipo, volume e intensidade de E.F. que serão ótimos (81).

Em conclusão, o E.F. parece ser uma estratégia prática eficaz de oposição à desregulação imunológica que surge nos idosos com o avançar da idade, com repercussões benéficas na saúde geriátrica. Deste modo, diretamente, pode ser possível a prevenção e atenuação das diversas patologias que deste facto advêm, como as infecções virusais/bacterianas, neoplasias (81) e doenças autoimunes (6). Por outro lado, indiretamente, irão melhorar outros aspectos da saúde dos idosos, como por exemplo a nível da sua mobilidade funcional e do seu bem-estar psicológico (48).

No entanto, a maioria dos estudos realizados incluem apenas idosos saudáveis. Será importante verificar em larga medida se mesmo naqueles que manifestam maior risco ou até mesmo já patologia, o E.F. será imunologicamente benéfico (5) revertendo um estado deficiente já estabelecido (13).

Para este efeito, é necessário que seja realizada uma educação populacional por parte das entidades responsáveis, visando as vantagens de um programa de E.F. regular na população geriátrica, com consequente aumento da adesão a este tipo de programas (6).

Bibliografia

1. Simpson RJ, Bosch JA. Special issue on exercise immunology: current perspectives on aging, health and extreme performance. *Brain, behaviour, and immunity*. 2014; 39: 1-7.
2. Woods JA, Lowder WT, Keylock KT. Can Exercise Training Improve Immune Function in the Aged? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 959: 117–127.
3. Muller L, Pawelec G. Aging and immunity - impact of behavioral intervention. *Brain, behavior, and immunity*. 2014; 39: 8-22.
4. Bruunsgaard H, Pederson B. Effects of exercise on the immune system in the elderly population. *Immunol. Cell Biol.* 2000; 78: 523-531.
5. Simpson RJ, Lowder TW, Spielmann G. , Bigley AB, LaVoy EC. Exercise and the aging immune system. *Ageing research reviews*. 2012; 11: 404-420.
6. Senchina DS, Kohut ML. Immunological outcomes of exercise in older adults. *Clin. Interv. Aging*. 2007; 2(1): 3-16.
7. Bigley AB, Spielmann G, LaVoy ECP, Simpson RJ. Can exercise-related improvements in immunity influence cancer prevention and prognosis in the elderly? *Maturitas*. 2013; 76: 51-56.
8. Mazzeo RS. Aging, Immune Function, and Exercise: Hormonal Regulation. *Int. J. Sports Med.* 2000; 21(1): 10-13.
9. Nieman DC. Exercise immunology: practical applications. *Int. J. Sports Med.* 1997; 18: 91-100.
10. Hong MS, Dan JM, Choy JY, et al. Age-associated changes in the frequency of naive, memory and effector CD8+ T cells. *Mech Aging Dev.* 2004; 125: p. 615-618.

11. Araújo AL, Silva LC, Fernandes JR, Bernard G. Preventing or reversing immunosenescence: can exercise be and immunotherapy? *Immunotherapy*. 2013; 5(8): 879-893.
12. Shephard RJ, Shek PN. Exercise, Aging and Immune Function. 1995; 1(16): 1-6.
13. Simpson RJ. Aging, persistent viral infections, and immunosenescence: can exercise "make space"? *Exerc. Sport. Sci. Rev.* 2011; 39(1): 23-33.
14. Derhovanessian E, Mayer AB, Hähnel K, Zelba H, de Craen AJM, Roelofs H, et al. Lower proportion of naïve peripheral CD8⁺ T cells and an unopposed pro-inflammatory response to human Cytomegalovirus proteins in vitro are associated with longer survival in very elderly people. *Age (Dordr)*. 2013; 35(4): 1387-1399.
15. Schwab R, Russo C, Weksler ME. Altered major histocompatibility complex-restricted antigen recognition by T cells from elderly humans. *Eur. J. Immunol.* 1992; 22: 2989-2993.
16. Ohkusu K, Du J, Isobe KI, et al. Protein kinase C α -mediated chronic signal transduction for immunosenescence. *J. Immunol.* 1997; 159: 2082-2084.
17. Gupta S. Molecular steps of cell suicide: An insight into immunosenescence. *J. Clin. Immunol.* 2000; 20: 229-239.
18. Castle SC, Uyemara K, Crawford W, et al. Age-related impaired proliferation of peripheral blood mononuclear cells is associated with an increase in IL-10 and IL-12. *Exper. Gerontol.* 1999; 34: 243-252.
19. Plackett TP, Boehmer ED, Faunce DE, et al. Aging and the innate immune cells. *J. Leuk. Biol.* 2004; 76: 291-299.
20. Abedin S, Michel J, Lemster B, et al. Diversity of NKR expression in aging T cells and in T cells of the aged: the new frontier into the exploration of the protective immunity in the

- eldery. *Exp. Gerontol.* 2005; 40: 537-548.
21. Moro-Garcia MA, Fernandez-Garcia B, Echeverria A, Rodriguez-Alonso M, Suarez-Garcia FM, Solano-Jaurrieta JJ, et al. Frequent participation in high volume exercise throughout life is associated with a more differentiated adaptive immune response. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2014; 39: 61-74.
 22. Hazeldine J, Hampson P, Lord JM. Reduced release and binding of perforin at the immunological synapse underlies the age-related decline in natural killer cell cytotoxicity. *Aging cell.* 2012; 11(5): 751-759.
 23. Veríssimo MT, Pinto AM, Alves V, Freitas R, Batista M, Rosa MS, et al. Efeitos do E.F. moderado no sistema imunológico dos idosos. *Geriatrics.* 2006; 2: 69-76.
 24. Shoedell M, Siegal F. Circulating, interferon-producing plasmacytoid dendritic cells decline during human aging. *Scand. J. Immunol.* 2002; 56: 518-521.
 25. Sebastian C, Espia M, Serra M, et al. Macroph Aging: A cellular and molecular review. *Immunobiol.* 2005; 210: 121-126.
 26. Tsukamoto K, Suzuki K, Machida K, et al. Relationship between lifestyle factors and neutrophil functions in the elderly. *J. Clin. Lab. Anal.* 2002; 16: 266-272.
 27. Franceschi C, Bonafe M, Valensi S, et al. Inflamm-aging: An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000; 908: 244-254.
 28. Barlett DB, Firth CM, Philips AC, Moss P, Baylis D, Syddall H, et al. The age-related increase in low-grade systemic inflammation (Inflammaging) is not driven by cytomegalovirus infection. *Ageing cell.* 2012; 11(5): 912-915.
 29. Waitumbi J, Donvito B, Kisserli A, et al. Age-related changes in red blood cell complement regulatory proteins and susceptibility to severe malaria. *J. Infect. Dis.* 2004; 190: 1183-1191.

30. Olsson J, Wikby A, Johansson B, Löfgren S, Nilsson BO, Ferguson FG. Age-related change in peripheral blood T-lymphocyte subpopulations and cytomegalovirus infection in the very old: the Swedish longitudinal OCTO immune study. *Mech Ageing Dev.* 2000; 121(1-3): 187-201.
31. Wikby A, Johansson B, Olsson J, Lofgren S, Nilsson BO, Ferguson F. Expansions of peripheral blood CD8 T-lymphocyte subpopulations and an association with cytomegalovirus seropositivity in the elderly: the Swedish NONA immune study. *Exp Geront.* 2002; 37(2-3): 445-453.
32. Strindhall J, Skog M, Ernerudh J, Bengner M, Löfgren S, Matussek A, et al. The inverted CD4/CD8 ratio and associated parameters in 66-year-old individuals: the Swedish HEXA immune study. *Age (Dordr.).* 2013; 35(3): 985-991.
33. Pawelec G, Larbi A, Derhovanessian E. Senescence of the Human Immune System. *J. Comp. Path.* 2010; 142: 39-44.
34. Nieman DC, Henson DA, Gusewitch G, Warren BJ, Dotson RC, Butterworth DE, et al. Physical activity and immune function in elderly woman. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1993; 25(7): 823-831.
35. Chandra RK. McCollum award lecture. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. *Ann. J. Clin. Nutr.* 1991; 53: 1087-1101.
36. Khansari DN, A. MJ, Faith RE. Effects of stress on the immune system. *Immunol. Today.* 1990; 11(5): 170-175.
37. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL. Exercise and infection. *Exercise and Disease.* M. Eisinger and R.W. Watson (Eds.). Boca Raton. FL: CRC Press. 1992; 121-148.
38. Effros RB, Walford RL, Weindruch R, Mitcheltree C. Influence of dietary restriction on immunity to influenza in aged mice. *J. Geron.* 1991; 46: 142-147.

39. High KP. Nutritional strategies to boost immunity and prevent infection in elderly individuals. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33: 1892-1900.
40. Hirokawa K. Reversing and restoring immune functions. *Mech. Ageing Dev.* 1997; 93: 119-124.
41. Castle SC. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31: 578-585.
42. Nordin J, Mullooly J, Poblete S, Strikas R, Petrucci R, Wei F, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations and deaths in persons 65 years or older in Minnesota, New York, and Oregon: Data from 3 health plans. *J. Infect. Dis.* 2001; 184: 665-670.
43. McElhaney J. The unmet need in the elderly: Designing new influenza vaccines for older adults. *Vaccine.* 2005; 23: 10-25.
44. Woods JA, Keylock KT, Lowder T, Vieira VJ, Zelkovich W, Dumich S, et al. Cardiovascular exercise training extends influenza vaccine seroprotection in sedentary older adults: the immune function intervention trial. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009; 57: 2183-2191.
45. Pascoe AR, Fiatarone Singh MA, Edwards KM. The effects of exercise on vaccination responses: a review of chronic and acute exercise interventions in humans. *Brain, Behavior and Immunology.* 2014; 39: 33-41.
46. American College of Sports Medicine. Position stand on exercise and physical activity for older adults. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1998; 30: 992-1008.
47. Bauer ME, Mulher GC, Correa BL, Vianna P, Turner JE, Bosch JA. Psychoneuroendocrine interventions aimed at attenuating immunosenescence. A review. *Biogerontology.* 2013; 14: 9-20.

48. Whitehurst MA, Johnson BL, Parker CM, et al. The benefits of a functional exercise circuit for older adults. *J. Strength Cond. Res.* 2005; 19: 647-651.
49. Shoenfelder DP, Rubenstein LM. An exercise program to improve fall-related outcomes in elderly nursing home residents. *Appl. Nurs. Res.* 2004; 17: 21-31.
50. Foy CG, Pennix BW, Shumaker SA, et al. Long-term exercise therapy resolves ethnic differences in baseline health status in older adults with knee osteoarthritis. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53: 1469-1475.
51. Galvão DA, Newton RU. Review of exercise intervention studies in cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 899-909.
52. Radoz-Aizik S, Zaldivar FP, Haddad F, Cooper DM. Impact of brief exercise on circulating monocyte gene and microRNA expression: implications for atherosclerotic vascular disease. *Brain, behaviour, and immunity.* 2014; 309: 121-129.
53. Fiuza-Luces C, Delmiro A, Soares-Miranda L, Gonzalez-Murillo A, Martinez-Palacios J, Ramirez M, et al. Exercise training can induce cardiac autophagy at end-stage chronic conditions: insights from a graft-versus-host-disease mouse model. *Brain, behaviour, and immunity.* 2014; 39: 56-60.
54. Spielmann G, Bollard CM, Bigley AB, Hanley PJ, Blaney JW, LaVoy ECP, et al. The effects of age and latent cytomegalovirus infection on the redeployment of CD8+ T cell subsets in response to acute exercise in humans. *Brain, behaviour and immunity.* 2014; 39: 142-151.
55. Antunes HK, Stella SG, Santos RF, et al. Depression, anxiety and quality of life scores in seniors after an endurance exercise program. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2005; 27: 266-271.
56. Leandro C, Nascimento E, Manhães-de-Castro R, Duarte JA, de-Castro CMMB. E.F. e sistema imunológico: mecanismos e integrações. *Revista Portuguesa de Ciências do*

Desporto. 2002; 2(5): 80-90.

57. Hoffman-Goetz L, Pedersen B. Exercise and the immune system: a model of stress response? *Immunol. Today*. 1994; 15(8): 382-387.
58. Hong S, Dimitrov S, Pruitt C, Shaikh F, Beg N. Benefit of physical fitness against inflammation in obesity: role of beta adrenergic receptors. *Brain, behavior, and immunity*. 2014; 39: 113-120.
59. Shephard RJ, Shek PN. Potential impact of physical activity and sport on the immune system - a brief review. *Br. J. Sp. Med*. 1994; 28(4): 247-255.
60. Mazzeo RS, F.A.C.S.M. , Rowland J, Rajkumar C, Esler M. Effect of single bout of exercise on immune function in young and elderly. *Med. Sci. Sports. Exerc*. 1996; 28(93).
61. Fiatarone MA, Morley JE, Bloom ET, Benton D, Solomon GF, Makinodan T. The effect of exercise on natural killer cell activity in young and old subjects. *J. Gerontol*. 1989; 44: 37-45.
62. Turner JE, Aldred S, Witard O, Drayson MT, Moss PM, Bosch JA. Latent cytomegalovirus infection amplifies CD8 T-lymphocyte mobilisation and egress in response to exercise. *Brain, behaviour, and immunity*. 2010; 24: 1362-1370.
63. Nieman DC, Simandle S, Henson DA, Warren BJ, Suttles J, Davis JM, et al. Lymphocyte proliferation response to 2.5 hours of running. *Int. J. Sports Med*. 1995; 16: 404-408.
64. Prieto-Hinojosa A, Knight A, Compton C, Gleeson M, Travers PJ. Reduced thymic output in elite athletes. *Brain, behaviour, and immunity*. 2014; 39: 75-79.
65. Muller L, Fulop T, Pawelec G. Immunosenescence in vertebrates and invertebrates. *Immun Ageing*. 2013; 10(1): 10-12.
66. Shimizu K, Kimura F, Akimoto T, Akama T, Tanabe K, Nishijima T, et al. Effect of moderate exercise training on T-helper cell subpopulations in elderly people. *Exerc*.

Immunol. Rev. 2009; 14: 24-37.

67. Shimuzu K, Suzuki N, Imai T, Aizawa K, Nanba H, Hanaoka Y, et al. Monocyte and T-cell responses to exercise training in elderly subjects. *J Strength Cond Res.* 2011; 25(9): 2565-2572.
68. Teixeira AM, Rama L, Carvalho HM, Borges G, Carvalheiro T, Gleeson M, et al. Changes in naive and memory T-cells in elite swimmers during a winter training session. *Brain, behaviour, and immunity.* 2014; 39: 186-193.
69. Butterworth DE, Nieman DC, Perkins R, Warren BJ, Dotson RG. Exercise training and nutrient intake in elderly women. *J. Am. Diet. Assoc.* 1993; 93(6): 653-657.
70. Nieman DC, Warren BJ, Dotson DE, Butterworth DE. Physical activity, psychological wellbeing, and mood state in elderly women. *J. Aging. Phys. Act.* 1993; 1: 22-33.
71. Woods JA, Ceddia MA, Wolters BW. Effects of 6 months of moderate aerobic exercise training on immune function in the elderly. *Mech. Ageing Dev.* 1999; 109: 1-19.
72. Spielmann G, McFarlin BK, O'Connor DP, Smith PJW, Pircher H, Simpson RJ. Aerobic fitness is associated with lower proportions of senescent blood T-cells in man. *Brain, behaviour, and immunity.* 2011; 25: 1521-1529.
73. Liu J, Chen P, Wang R, Yuan Y, Li C. Effect of tai chi exercise on immune function in middle-aged and elderly women. *Sports Medicine and doping studies.* 2012; 2: 2-6.
74. Cris JM, Mackinnon LT, Thompson RF, Atterbom HA, Egan PA. Physical exercise increases natural cellular-mediated tumor cytotoxicity in elderly women. *Gerontology.* 1989; 35: 66-71.
75. Pinto Soares J, Mota MP, Duarte JA, Collins A, Gaivão I. Age-related increases in human lymphocyte DNA damage: is there a role of aerobic fitness? *Cell Biochem Funct.* 2013; 31: 743-748.

76. Werner C, Fürster T, Widmann T, et al.. Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes in the vessel wall. *Circulation*. 2009; 120(24): 2438-2447.
77. Ludlow AT, Zimmerman JB, Witkowski S, et al.. Relationship between physical activity level, telomere length, and telomerase activity. *Med. Sci. Sports Exerc.* ; 40(10): 1764-1771.
78. Ezema CI, Onwunali AA, Lamina S, Ezugwu UA, Amaeze AA, Nwankwo MJ. Effect of aerobic exercise training on cardiovascular parameters and CD4 cell count of people living with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome: a randomized control trial. *Nigerian Journal Of Clinical Practice*. 2014; 17(5): 543-548.
79. LaPerriere A, Kilmas N, Major P, Perry A. Acquired immune deficiency syndrome in: ACSM's exercise management for persons with chronic diseases and disabilities. Champaign, IL: Human Kinetics. 1997; 132-136.
80. Perna FM, LaPerriere A, Kilmas N, Ironson G, Perry A, Pavote J, et al. Cardiopulmonary and CD4 cell changes in response to exercise training in early symptomatic HIV infection. *Med Sci Sports Exerc*. 1999; 31: 973-979.
81. Todo-Bom A, Pinto MA. E.F. - Resposta imunoinflamatória. *Rev. Port. Imunoalergologia*. 2007; 15(2): 123-133.
82. Solana R, Alonso M, Pena J. Natural Killer cells in healthy aging. *Exp. Gerontol*. 1999; 34: 435-443.
83. Nieman DC, Henson DA. Role of endurance exercise in immune senescence. *Med. Sci. Sports. Exerc*. 1994; 26(2): 172-181.
84. Gilhar A, Aizen E, Pillar T, Eidelman S. Response of aged versus young skin to intradermal administration of interferon gamma. *J. Am. Acad. Dermatol*. 1992; 27: 710-716.

85. Canonica GW, Ciprandi G, Caria M, et al. Defect of autologous mixed lymphocyte reaction and interleukin-2 in aged individuals. *Mech. Ageing Dev.* 1985; 32: 205-212.