

I. INTRODUÇÃO

Este trabalho foi realizado no âmbito da disciplina de Seminário do 4º ano do curso de Ciências do Desporto e Educação Física da Universidade de Coimbra.

Na temática aqui desenvolvida centramos a nossa atenção no correlacionamento entre três áreas de estudo:

- sistema imunitário;
- desordens alimentares;
- actividade física.

A nossa finalidade principal é encontrar uma relação entre essas áreas de estudo, a forma como essa eventual relação se estabelece e os efeitos práticos que determina, e, a partir daí, elaborar um projecto que vise o aprofundamento do conhecimento obtido. Embora o conceito de saúde englobe não só o estado físico, mas também os estados mental, social e espiritual, neste trabalho monográfico centramo-nos particularmente na sua dimensão física.

O corpo da monografia é composto por uma revisão de literatura e um projecto. Partindo do princípio de que a revisão de literatura constitui a parte principal da monografia – pois é a partir da informação nela contida e das possíveis conclusões dela retiradas que se baseará a nossa proposta de projecto – tentámos reunir o essencial dos textos consultados (artigos de enciclopédias, revistas e jornais científicos especializados) expondo a matéria de modo suficientemente abrangente e profundo, tentando proporcionar uma abordagem prática e esclarecedora do tema, sem, contudo, deixar de atender à especificidade e ao rigor indispensáveis num trabalho desta natureza.

Tal como acontece com a maior parte dos trabalhos de investigação, o conteúdo desta monografia deverá ser compreendido tendo em conta as suas limitações de ordem intrínseca (objectivos do próprio estudo, conteúdos) e extrínseca (nível académico da monografia, condições de realização).

A estrutura do trabalho e os objectivos que pretendemos alcançar são os seguintes:

- introduzir conhecimentos básicos acerca do funcionamento do sistema imunitário humano, descrevendo algumas das questões bioquímicas envolventes (aquelas que tiverem significado para a investigação), com

especial atenção para um subtipo particular de interleucinas: a IL-6;

- definir e estudar o conceito de desordens alimentares, com especial atenção à obesidade e às funções fisiológicas que o tecido adiposo branco desempenha no organismo;
- definir e estudar o conceito de actividade física, com especial atenção ao exercício físico e respectivas implicações fisiológicas;
- procurar e analisar literatura científica que relacione conceitos bioquímicos do sistema imunitário, da obesidade (tecido adiposo) e do exercício físico, no intuito de relacionar as três áreas de estudo, retirando, sempre que possível, conclusões lógicas e com aplicabilidade;
- elaborar uma proposta de projecto que vise explorar o conhecimento obtido no sentido de contribuir para o seu enriquecimento, através da concepção de um plano de intervenção dirigido aos indivíduos obesos, ou através da concepção de um plano de investigação que vise aprofundar algum aspecto que suscite dúvida ou interesse.

II. REVISÃO DE LITERATURA

Na primeira fase da revisão de literatura serão desenvolvidos alguns conceitos básicos sobre cada uma das áreas de estudo abrangidas neste trabalho (sistema imunitário, obesidade e exercício físico) com o objectivo de fornecer noções que poderão ser alvo de aprofundamento no decorrer do texto.

Na segunda fase será analisada documentação com maior especificidade científica sobre o tema em questão. Nesta fase exploraremos um possível ponto de ligação entre as áreas investigadas.

1. SISTEMA IMUNITÁRIO

O sistema imunitário integra um conjunto de mecanismos de defesa cuja função é proteger o organismo contra agentes agressivos, quer de natureza química, quer de natureza biológica, como por exemplo bactérias, vírus e fungos.

O sistema imunitário constitui um mecanismo de defesa específica, também denominado por imunidade adquirida, e a base da sua acção reside na capacidade dos seus agentes humorais e celulares distinguirem o “próprio” do “não próprio”. É justamente essa capacidade que determina a acção imunológica no sentido da neutralização e eliminação de elementos estranhos invasores (Martho e Amabis, 1996; Silva et al., 1996).

A distinção do “próprio” e do “não próprio” é possível porque cada indivíduo é bioquimicamente único, ou seja, na superfície das suas células existem macromoléculas de composição glicoproteica que funcionam como marcadores do “próprio”. Essa identidade molecular é fruto da grande variabilidade genética resultante da expressão dos genes do MHC (do inglês Major Histocompatibility Complex), complexo maior de histocompatibilidade humana (Martho e Amabis, 1996; Silva et al., 1996).

A mobilização do sistema imunitário pode demorar vários dias e a sua acção é altamente eficaz, dirigindo-se especificamente contra elementos identificados como “não próprio”. Microorganismos como bactérias, vírus e fungos possuem componentes moleculares identificados pelo sistema imunitário como “não próprio”. Tais componentes são designados por antígenos e podem desencadear uma resposta imunitária. Os antígenos também podem ser moléculas livres, como por exemplo toxinas bacterianas, componentes víricos ou moléculas localizadas na superfície de

pólens (Martho e Amabis, 1996; Silva et al., 1996).

Para além dos mecanismos de defesa específica, existem os mecanismos de defesa não específica que representam uma acção geral e indiferenciada de protecção, também conhecida por imunidade inata, e dos quais são exemplos as barreiras anatómicas, químicas e bioquímicas, as secreções ácidas e enzimáticas, e a resposta inflamatória – este último é particularmente importante porque o seu desencadeamento pode estar ligado a uma resposta imunitária específica ou a outras situações que determinem complicações crónicas da saúde.

1.1. Resposta Inflamatória

Quando há lesão tecidual e microorganismos nocivos invadem o organismo, desenvolve-se uma resposta inflamatória na região afectada. As células lesionadas libertam uma substância denominada histamina, que provoca a dilatação e o aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos próximos. Consequentemente há um maior afluxo de sangue, com extravasamento de plasma para os tecidos celulares adjacentes. O edema, rubor, dor e calor originados no local da lesão são resultantes desse fenómeno. O aumento da permeabilidade facilita a saída de leucócitos (células do sistema imunitário também conhecidas como glóbulos brancos) dos vasos sanguíneos para os tecidos corporais atingidos, onde, através da fagocitose, neutralizam e eliminam os elementos estranhos (Martho e Amabis, 1996).

Outra reacção sistémica que acompanha uma resposta inflamatória é o aumento do número de leucócitos na circulação sanguínea (Silva et al., 1996).

1.2. Células e Órgãos do Sistema Imunitário

Os agentes celulares do sistema imunitário são os leucócitos – células com núcleo capazes de realizar movimento autónomo e de sintetizar proteínas. A maior parte dos leucócitos não se encontra na circulação sanguínea, mas sim nos tecidos corporais e nos órgãos linfóides – medula óssea, timo, baço, gânglios linfáticos, amígdalas – onde são inicialmente produzidos. Existem três classes de leucócitos: granulócitos, monócitos e linfócitos. Os granulócitos e os monócitos também participam das acções desenvolvidas pelos mecanismos de defesa não específica.

1.2.1. Granulócitos

Existem três tipos de granulócitos: neutrófilos, eosinófilos e basófilos. Todos eles possuem núcleos multi-lobados e grânulos citoplasmáticos.

Os neutrófilos formam o grupo mais numeroso de glóbulos brancos. Um neutrófilo adulto vive apenas algumas horas, período durante o qual migra, guiado por sinais químicos, para áreas onde há lesão tecidual ou infecção. Uma parte dos neutrófilos existentes no corpo humano permanece armazenada na medula óssea, pronta para responder no caso de uma resposta inflamatória ou de uma infecção. Uma grande parte, porém, vive em circulação fora da medula óssea. Desses, metade está nos tecidos corporais e metade está nos vasos sanguíneos; dos que estão nos vasos sanguíneos, metade circula rapidamente na corrente sanguínea e metade circula lentamente nas paredes dos vasos sanguíneos pronta a entrar nos tecidos celulares. Os neutrófilos são células essencialmente fagocitárias, ou seja, células cuja principal função é captar, envolver e digerir os elementos estranhos encontrados, formando um vacúolo citoplasmático através da invaginação da membrana celular (Martho e Amabis, 1996; Roitt e Delves, 2001).

Tal como alguns neutrófilos, os eosinófilos adultos, após entrarem em circulação, migram para os tecidos celulares, em particular os da pele, dos pulmões e do tracto respiratório. Os eosinófilos também respondem aos sinais químicos enviados pelas células de tecidos corporais lesados, deslocando-se ao local afectado, onde exercem a função fagocitária (Martho e Amabis, 1996; Roitt e Delves, 2001).

Os basófilos formam o grupo menos numeroso dos granulócitos. Um basófilo, depois de concluída a sua maturação na medula óssea, migra para os tecidos celulares que constituem as barreiras anatómicas, como por exemplo a pele e as mucosas, onde, entre outras funções, sintetiza e armazena histamina – uma substância fundamental na resposta inflamatória. Os basófilos desempenham um papel importante nas reacções alérgicas (Martho e Amabis, 1996; Roitt e Delves, 2001).

A acção exclusiva dos granulócitos nem sempre é totalmente eficaz pelo que, nas situações mais graves, torna-se indispensável o trabalho conjunto de todos os agentes do sistema imunitário, no sentido de eliminar uma eventual ameaça.

1.2.2. Monócitos/Macrófagos

Os monócitos são as maiores células efectoras do sistema imunitário. Horas depois de circularem no sangue, os monócitos entram nos diversos tecidos celulares do corpo humano onde se diferenciam em macrófagos. Alguns órgãos, como por exemplo o fígado e os gânglios linfáticos, onde os macrófagos são particularmente abundantes, funcionam como pontos de filtragem de elementos estranhos que circulam no sangue ou na linfa (Guyton e Hall, 1997; Roitt e Delves, 2001).

À semelhança dos neutrófilos, os macrófagos são eficientes células fagocitárias. No entanto deslocam-se mais lentamente, atraídas por diferentes tipos de estímulo, e chegam frequentemente mais tarde às zonas lesadas. Para além disso, o processo de digestão dos elementos estranhos englobados na sua membrana citoplasmática é mais lento e menos completo. Este último aspecto está relacionado com a principal função dos macrófagos: apresentar aos linfócitos T componentes dos elementos estranhos fagocitados para que o sistema imunitário possa identificá-los como antigénios e assim desenvolver uma resposta adequada (Guyton e Hall, 1997; Roitt e Delves, 2001).

1.2.3. Linfócitos

Os linfócitos constituem cerca de um terço dos glóbulos brancos e concentra-se particularmente nos órgãos linfóides e na região gastrointestinal. Depois de estarem em circulação, alguns linfócitos podem viver mais do que um ano. Finalizado o processo de maturação, eles entram em circulação e passam para a corrente sanguínea através da ligação entre os sistemas linfático e venoso. Os linfócitos movem-se lentamente e transitam livremente do sangue para os tecidos linfáticos, atravessando barreiras que impedem a passagem de outras células sanguíneas. Quando estimulados por antigénios, ou outros elementos estranhos invasores, alguns linfócitos tornam-se capazes de realizar mitose, processo de divisão celular durante o qual uma célula dá origem a duas células geneticamente idênticas, que herdam a capacidade de reconhecer os mesmos antigénios (Guyton e Hall, 1997; Roitt e Delves, 2001).

Existem duas classes de linfócitos: os linfócitos B (ou células B) e os linfócitos T (ou células T); ambos se desenvolvem a partir de células que se localizam na medula óssea. No entanto, enquanto o processo de maturação dos linfócitos B ocorre na medula óssea, o dos linfócitos T ocorre no timo, um órgão linfóide que se localiza ao nível do

coração, sob o esterno. Os linfócitos B e T actuam em concordância e desempenham um papel central na resposta imunitária, defendendo o organismos contra elementos estranhos (Guyton e Hall, 1997; Roitt e Delves, 2001).

Os linfócitos B são agentes responsáveis pela imunidade humoral. Na presença de antigénios, alguns linfócitos B diferenciam-se em plasmócitos, cuja principal função é produzir e libertar glicoproteínas designadas globalmente por imunoglobulinas. Uma imunoglobulina é designada por anticorpo quando reage especificamente ao antigénio que estimulou a sua produção. Todos os anticorpos são imunoglobulinas, mas nem todas as imunoglobulinas são anticorpos. Existem cinco tipos gerais de imunoglobulinas e são designadas por IgM, IgG, IgA, IgD e IgE (Guyton e Hall, 1997; Roitt e Delves, 2001).

Os linfócitos T são agentes responsáveis pela imunidade celular, estando também envolvidos na formação dos anticorpos, no ataque directo aos elementos estranhos invasores, na rejeição de tecidos corporais transplantados, nalguns tipos de reacção alérgica e na vigilância imunitária. Quando devidamente estimulados, os linfócitos T entram em divisão celular e dão origem a quatro tipos principais de células: as células T citolíticas (T_C), as células T auxiliares (T_H), as células T supressoras (T_S) e as células T memória (T_M). Estas células trabalham em conjunto e desempenham diferentes funções.

As células T_C reconhecem e destroem células que exibem antigénios estranhos (células infectadas ou células cancerosas). As células T_H reconhecem antigénios específicos associados a marcadores da superfície de macrófagos e segregam substâncias que fazem aumentar a produção de anticorpos pelos linfócitos B. As células T_S segregam substâncias que inibem a produção de anticorpos e a continuação da resposta imunitária. Por fim, as células T_M memorizam os sinais bioquímicos do antigénio que causa a doença ficando o organismo preparado para reagir mais rapidamente e anular uma eventual reincidência do agente patogénico antes mesmo do aparecimento da doença. As células T_M ficam armazenadas no baço e nos gânglios linfáticos e guardam durante anos, em geral para o resto da vida, a capacidade de reconhecer agentes agressores com os quais o organismo esteve em contacto (Martho e Amabis, 1996; Silva et al., 1996).

Existe ainda um outro tipo de linfócitos, denominado por células NK (do inglês Natural Killer), que, contrariamente aos linfócitos B e T, não manifestam qualquer especificidade a determinado antigénio, estando assim a sua acção mais relacionada

com a imunidade inata. Esse tipo de linfócitos tem a capacidade de identificar e eliminar células cancerosas e células infectadas por vírus, além de outros microorganismos aos quais não tenha sido exposto anteriormente (Roitt e Delves, 2001).

Virtualmente os linfócitos são capazes de reconhecer qualquer antigénio porque cada célula tem um tipo diferente de receptor antigénico determinado geneticamente (Martho e Amabis, 1996).

A seguir encontra-se um quadro com as principais células do sistema imunitário e o respectivo resumo informativo.

Quadro 1 – Células do sistema imunitário (adaptado de Abade, 2002).

Células	Resumo informativo
Neutrófilos	<ul style="list-style-type: none"> • Leucócitos mais numerosos no sangue • Primeiras células a deixar a corrente sanguínea e a entrar nos tecidos corporais afectados • Células essencialmente fagocitárias, mediadoras da resposta inflamatória
Eosinófilos	<ul style="list-style-type: none"> • Células com fraca capacidade fagocitária, especializadas na actuação contra infecções provocadas por parasitas
Basófilos	<ul style="list-style-type: none"> • Granulócitos menos numerosos no sangue • Células mediadoras da resposta inflamatória, com participação destacada nas reacções alérgicas
Monócitos	<ul style="list-style-type: none"> • Leucócitos que circulam na corrente sanguínea e que possuem a capacidade de entrar nos tecidos celulares onde se diferenciam em macrófagos
Macrófagos	<ul style="list-style-type: none"> • Células provenientes da diferenciação de monócitos • Fagócitos mais importante do sistema imunitário, que actuam nos estados infecciosos mais avançados, na reparação tecidular, na apresentação de antigénios aos linfócitos e na libertação de citocinas

Linfócitos B	<ul style="list-style-type: none"> • Células responsáveis pela imunidade humoral que, quando estimuladas por antígenos, diferenciam-se em plasmócitos e em células B de memória • As células B de memória têm a função de proporcionar uma resposta mais eficaz em caso de nova invasão do agente agressor
Plasmócitos	<ul style="list-style-type: none"> • Células provenientes da diferenciação de linfócitos B cuja principal função é a produção de anticorpos
Linfócitos T	<ul style="list-style-type: none"> • Células responsáveis pela imunidade celular que, quando estimuladas por antígenos, diferenciam-se em quatro subtipos: <ul style="list-style-type: none"> – células T_C, envolvidas na destruição directa de células infectadas – células T_H, reguladoras da resposta imunitária – células T_S, inibidoras da resposta imunitária – células T_M, responsáveis por uma resposta imunitária mais eficaz em caso de nova invasão do agente agressor
Células NK	<ul style="list-style-type: none"> • Linfócitos que actuam de forma directa e indiferenciada sobre células cancerosas ou infectadas por vírus, destruindo-as

1.3. Imunidade Humoral

A imunidade humoral corresponde essencialmente à acção dos anticorpos.

O sistema imunitário responde a cada antígeno particular pela produção de anticorpos específicos. Quando um antígeno entra no organismo e chega a um órgão linfóide, estimula uma pequena fracção de linfócitos B, precisamente aqueles que possuem na sua membrana celular receptores determinados geneticamente para esse antígeno específico. Esses linfócitos experimentam um processo rápido de divisão celular, dando origem, por um lado, aos plasmócitos responsáveis pela produção e libertação de anticorpos que circulam até o local infectado através do sangue e da linfa e, por outro lado, às células B de memória que respondem com prontidão em caso de nova agressão.

Os anticorpos por si sós não destroem os elementos estranhos invasores. Na verdade a sua função é marcá-los ligando-se aos seus antígenos e, ao mesmo tempo, activar e potenciar outros mecanismos de defesa. O complexo antígeno-anticorpo amplifica a eficácia da resposta imunitária, favorecendo a vasodilatação, a permeabilidade vascular às proteínas, a saída de neutrófilos e, conseqüentemente, a fagocitose dos agentes invasores. A seguir faremos uma breve descrição de outros mecanismos de defesa desencadeados pela acção dos anticorpos (Silva et al., 1996).

- Aglutinação: os anticorpos determinam fenómenos de aglutinação, formando complexos insolúveis de anticorpos ligados a antígenos. Desse modo, tornam os antígenos inofensivos facilitando a sua remoção ou destruição por células do sistema imunitário.
- Intensificação directa da fagocitose: a ligação do anticorpo com os antígenos do agente invasor aumenta a actividade das células fagocitárias por ele atraídas, na medida em que favorece a invaginação da membrana celular e, portanto, facilita a fagocitose.
- Neutralização de alguns agentes invasores: toxinas bacterianas e alguns componentes víricos funcionam como antígenos induzindo a produção de anticorpos que se combinam com esses elementos estranhos neutralizando-os.
- Activação do sistema complemento: este mecanismo de defesa é composto por uma série de vinte proteínas produzidas por diversos órgãos do corpo humano. Elas representam 10% das proteínas plasmáticas e circulam em estado inactivo na corrente sanguínea. O complexo antígeno-anticorpo liga-se à primeira da sequência de proteínas do sistema complemento, dando início a um conjunto de reacções em cadeia, em que cada proteína activa a seguinte, podendo culminar na destruição dos elementos estranhos. Alguns dos efeitos produzidos pelo sistema complemento são: perfuração da parede bacteriana provocando morte por choque osmótico; aumento da permeabilidade e da dilatação dos vasos sanguíneos facilitando a saída de neutrófilos; revestimento dos agentes invasores intensificando a respectiva fagocitose.

1.3.1. Anticorpos

Como já foi anteriormente referido, os anticorpos são imunoglobulinas e constituem normalmente cerca de 20% do total das proteínas plasmáticas. A estrutura básica de um anticorpo é formada por quatro cadeias polipeptídicas – duas cadeias pesadas e duas leves – interligadas paralelamente numa das extremidades, com o formato de um “Y”. A extremidade onde se encontram as cadeias leves chama-se porção variável e é específica para cada antígeno pois é o local pelo qual a molécula se liga ao mesmo. A outra extremidade chama-se porção constante e é a parte do anticorpo que determina várias propriedades, como por exemplo a difusão do anticorpo nos tecidos celulares, a sua aderência a estruturas específicas e a ligação ao sistema complemento (Guyton e Hall, 1997; Roitt e Delves, 2001).

A figura seguinte apresenta o esquema da estrutura de um anticorpo.

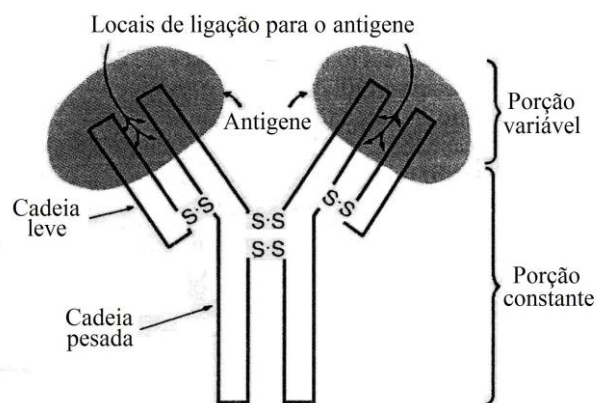


Figura 1 – Estrutura de um anticorpo (adaptado de Guyton et al., 1997).

1.4. Imunidade Celular

A imunidade celular depende essencialmente da acção dos linfócitos T.

A acção dos linfócitos T incide sobretudo no reconhecimento e na eliminação de agentes celulares estranhos que apresentem antígenos na sua membrana celular. Tal como acontece com os linfócitos B, a capacidade de reconhecer antígenos é garantida por receptores específicos, determinados geneticamente, presentes na membrana celular dos linfócitos T. No entanto, os linfócitos T apenas reconhecem os antígenos que se ligam a marcadores da superfície de certas células imunitárias. Quando, por exemplo, um macrófago destrói uma bactéria ou um vírus, os fragmentos antigénicos resultantes ligam-se a certos marcadores superficiais do macrófago que os expõe aos linfócitos T. É

através dessa exposição que os linfócitos T se tornam especificamente sensíveis aos agentes invasores, experimentando um processo rápido de divisão e diferenciação celulares, do qual resultam os diferentes tipos de linfócitos T. Uma vez activadas, as células imunitárias deslocam-se pela corrente sanguínea até ao local da infecção, onde libertam diversas proteínas com diferentes funções (Martho e Amabis, 1996; Guyton e Hall, 1997; Roitt e Delves, 2001).

Nas células T_C essas proteínas são perforinas, cuja função é destruir a membrana das células invasoras causando a sua morte por choque osmótico e por degradação nuclear. No caso de um ataque viral o processo ocorre de forma semelhante porque a célula hospedeira produz proteínas víricas que expõe à sua superfície e que são detectadas pelos linfócitos (Martho e Amabis, 1996; Roitt e Delves, 2001).

As células T_H desempenham um papel regulador estimulando a resposta de outras células imunitárias. Elas são capazes de detectar proteínas víricas, de se combinarem com macrófagos que exibam elementos estranhos à sua superfície e de libertarem substâncias químicas que, por um lado, actuam sobre os linfócitos B estimulando a sua diferenciação em plasmócitos e, por outro lado, amplificam a resposta inflamatória. As células T_H também libertam interferões, um mecanismo de defesa não específica constituído por proteínas antivirais que se ligam à membrana citoplasmática de outras células, estimulando-as a produzirem proteínas inibidoras da replicação de vírus (Silva et al., 1996; Roitt e Delves, 2001).

A partir do momento em que a infecção é eliminada, as células T_S são responsáveis por libertar substâncias que actuam sobre os linfócitos B e T, diminuindo e suprimindo a resposta imunitária que, de outro modo, poderia tornar-se incontrolada. Alguns dos linfócitos T envolvidos na resposta imunitária diferenciam--se em células T_M que respondem com prontidão em caso de nova agressão (Silva et al., 1996).

Outra importante função da imunidade celular é a vigilância imunitária, isto é, o reconhecimento e a eliminação de células cancerosas. As células cancerosas apresentam componentes moleculares superficiais que podem ser reconhecidos como antigénios. Ao serem detectadas os linfócitos T procedem à sua destruição (Silva et al., 1996).

1.5. Interleucinas

A comunicação entre células é realizada através de mensageiros químicos denominados por citocinas. As citocinas são proteínas com um curto período de vida e

desempenham uma função moduladora do comportamento celular. Elas não estão armazenadas no interior da célula e a sua libertação surge em resposta a um estímulo, como por exemplo uma infecção (Guyton e Hall, 1997; Roitt e Delves, 2001).

Dentre os diferentes tipos de citocinas contam-se as interleucinas (IL), um subgrupo particularmente relacionado com a actividade das células do sistema imunitário, e não só. São conhecidos pelo menos quinze tipos de interleucinas e são designadas numericamente desde IL-1 até IL-15. Entre outras funções, as interleucinas regulam o crescimento, a diferenciação e a mobilidade celular. Uma vez libertada, uma interleucina viaja até à célula-alvo e liga-se a um receptor molecular existente na superfície da célula. Essa interacção acciona uma cadeia de sinais no interior da célula-alvo que resulta na alteração do seu comportamento (Guyton e Hall, 1997; Roitt e Delves, 2001).

Quando agentes patogénicos invadem o corpo humano, os monócitos e os macrófagos libertam várias citocinas, entre as quais o TNF α (do inglês Tumour Necrosis Factor), a IL-1 e a IL-6 – conhecidas também por citocinas pro-inflamatórias – para ajudarem no combate à infecção. Algumas das funções dessas citocinas são estimular o processo inflamatório e provocar o aumento da temperatura corporal – a febre que muitas vezes acompanha os processos infecciosos. Este último decorre da acção exercida pelas referidas citocinas sobre o hipotálamo – uma glândula do sistema endócrino que, entre outras funções, regula a temperatura corporal – e sobre os tecidos adiposo e muscular, afectando a mobilização energética das suas células. É possível que as citocinas TNF α e IL-1 estimulem a secreção da IL-6 que, por si só, está envolvida na diferenciação de linfócitos B em plasmócitos, no aumento da proliferação dos linfócitos T e na indução das APP (do inglês Acute Phase Proteins), proteínas da fase aguda maioritariamente produzidas no fígado e cuja concentração no sangue sofre drásticas alterações durante o início de uma resposta inflamatória (Guyton e Hall, 1997; Roitt e Delves, 2001).

Embora as interleucinas desempenhem um importante papel na resposta imunitária, é actualmente reconhecido que a sua libertação e a sua interacção não estão restritas às células do sistema imunitário, mas estendem-se a um vasto conjunto de outras células e funções fisiológicas.

Na página seguinte encontra-se um quadro com diferentes tipos de citocinas e o respectivo resumo informativo.

Quadro 2 – Citocinas (adaptado de Roitt e Delves, 2001).

Citocinas	Origem	Função imunitária	
INTERLEUCINAS (IL)	IL-1	Monócitos	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta a expressão de IL-2 e IL-2r (receptor) nas células T_H • Aumenta a produção de outras citocinas: TNF, IL-6, CSF
		Macrófagos	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula a diferenciação e proliferação dos linfócitos B • Activa neutrófilos e estimula a actividade citotóxica das células NK • Induz a febre e promove a inflamação
	IL-2	Células T _H	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta a expressão de IL-2r nos linfócitos B e T • Estimula a libertação de outras citocinas: IFN
		Células NK	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula a actividade citotóxica das células NK • Promove a proliferação dos linfócitos B e T
	IL-3	Células T _H	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula a diferenciação de granulócitos e monócitos
	IL-4	Células T _H	<ul style="list-style-type: none"> • Promove a diferenciação dos linfócitos B e o crescimento dos linfócitos T
	IL-5	Células T _H	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula o crescimento dos plasmócitos
IL-6	Macrófagos Células T _H	<ul style="list-style-type: none"> • Participa na activação e diferenciação dos linfócitos B • Estimula a secreção de anticorpos • Participa no processo inflamatório 	
INTERFERÕES (IFN)	IFNα	Células infectadas por	<ul style="list-style-type: none"> • Activam macrófagos e células NK
	IFNβ	vírus	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulam a apresentação antigénica
	IFNγ	Células T _H Células NK	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula monócitos, macrófagos, linfócitos B, células T_C e NK
FACTORES DE NECROSE TUMORAL (TNF)	TNFα	Monócitos	
		Linfócitos B	<ul style="list-style-type: none"> • Exerce actividade citotóxica contra células cancerosas
Linfócitos T		<ul style="list-style-type: none"> • Actua a nível antiviral e promove a resposta inflamatória 	
TNFβ	Linfócitos T	<ul style="list-style-type: none"> • Exerce actividade citotóxica contra células cancerosas 	
FACTORES DE CRESCIMENTO (CSF)	CSF-GM	Linfócitos T	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula a diferenciação de granulócitos e macrófagos
	CSF-G	Monócitos	
		Macrófagos	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula a diferenciação de granulócitos
CSF-M	Monócitos	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula a diferenciação de macrófagos 	

2. DESORDENS ALIMENTARES

A expressão “desordens alimentares” está tipicamente associada à anorexia nervosa ou à bulimínia. Porém, as perturbações do comportamento alimentar são muito variadas e podem levar a estados de saúde de risco, caracterizados por subnutrição ou sobrenutrição. Há algum tempo atrás a obesidade propriamente dita não era considerada uma desordem alimentar mas podia ser a consequência de uma. Actualmente a obesidade é considerada uma doença devido aos problemas de saúde que em grande parte dos casos acarreta (Apfeldorfer, 1997).

2.1. Obesidade

Para efeitos do nosso estudo, trataremos a obesidade primariamente do ponto de vista fisiológico, com particular consideração sobre as funções do tecido adiposo, dando menor relevo aos factores etiológicos de ordem psicológica, neurológica, genética ou cultural, que podem igualmente estar envolvidos no fenómeno. Em termos gerais, a obesidade resulta de um desequilíbrio energético em que há uma entrada excessiva de energia, sob a forma de nutrientes ingeridos, em relação ao dispêndio exercido pelo organismo, o que pode ser causado por uma alimentação exagerada, por falta de actividade física ou por ambas. Essas discrepâncias podem acabar por se evidenciar no aumento excessivo do peso corporal, resultado directo da acumulação energética sob a forma de gordura corporal (Bouchard, 2000).

Basicamente existem três categorias de nutrientes: carboidratos, proteínas e lípidos (gorduras alimentares). Ao contrário do que se pensa, o organismo não armazena de forma significativa o excesso de carboidratos e proteínas ingeridos, mas apenas o excesso de gorduras alimentares. São variadas as razões pelas quais essa acumulação acontece preferencialmente sob a forma de gordura corporal, no entanto, a principal é a de que o processo metabólico implicado envolve um baixo custo energético aliado a uma grande capacidade de armazenamento – apenas para termos uma referência, 1g de glicogénio armazenado fornece 4.2kj de energia, enquanto que 1g de gordura corporal armazenada fornece 37.8kj de energia (Gibney, 2003).

Entre as diversas classes de gorduras alimentares podemos contar as gorduras neutras, também conhecidas por triglicéridos (moléculas compostas por ácidos gordos e glicerol), que são as mais abundantes da dieta humana e a forma principal sob a qual o

organismo faz o armazenamento lipídico para fins energéticos (Gibney, 2003). A gordura alimentar é metabolizada e armazenada principalmente em dois tecidos do organismo: o tecido adiposo e o fígado. Existem dois tipos de tecido adiposo: o branco e o castanho. Todavia, pela sua predominância e pelas funções que desempenha no organismo humano, em conjugação com os objectivos do nosso trabalho, iremos estudar primariamente o tecido adiposo branco, designando-o apenas por tecido adiposo (TA). A seguir descreveremos de forma breve e simplificada os processos metabólicos que culminam no armazenamento dos triglicerídeos no TA.

Os triglicerídeos resultantes da digestão agregam e penetram na linfa sob a forma de gotículas dispersas que são então transportadas até o canal torácico e desaguam no sangue venoso. Essas gotículas são removidas da corrente sanguínea à medida que passam pelos capilares do TA e do fígado. É no endotélio desses capilares que se encontra em grande quantidade uma enzima activa, denominada lipoproteína-lipase, que possibilita a decomposição dos triglicerídeos, facilitando assim a sua difusão para o interior das células dos referidos tecidos, onde são ressintetizados. As células do TA designam-se por adipócitos e têm a capacidade de armazenar triglicerídeos quase puros em quantidades equivalentes a 80-90% do seu volume (Guyton e Hall, 1997).

Actualmente está em estudo a eficácia da dieta alimentar estruturalmente personalizada e da actividade física regular como formas de combater a obesidade. Do ponto de vista fisiológico alguns estudos demonstram que, para um tratamento efectivo da obesidade, é necessário trabalhar esses dois factores simultaneamente. Portanto, uma restrição dietética, que recaia especialmente sobre a diminuição da ingestão de gorduras alimentares, a par com uma prática regular de actividade física, com intensidade moderada – por exemplo o exercício de marcha, com duração de aproximadamente 30 minutos, mantido a um ritmo correspondente à 60-70% da frequência cardíaca máxima – são aspectos fundamentais do combate à obesidade e manutenção do peso corporal. Independentemente disso, há sempre que considerar o importante papel da actividade física regular na prevenção e no combate de diversas outras complicações associadas à obesidade, como é o caso das doenças cardiovasculares (Simopoulos e Pavlou, 1997; Bouchard, 2000; Ehrman et al., 2003).

2.2. Índice de Massa Corporal

O BMI (do inglês Body Mass Index), índice de massa corporal, é amplamente aceite e utilizado como indicador de obesidade. O BMI traduz a razão entre o peso, em quilogramas, e o quadrado da estatura, em metros. Nos adultos, o BMI normal encontra-se entre 18.5kg/m^2 e 24.9kg/m^2 ; entre 25kg/m^2 e 30kg/m^2 considera-se que há excesso de peso; e acima de 30kg/m^2 considera-se que o indivíduo é obeso. Nas crianças são necessários ajustes particulares porque a estatura varia durante o crescimento. Uma das maiores desvantagens do BMI é o facto de não fazer distinção entre peso da massa muscular e peso da gordura corporal. Um exemplo clássico é o do culturista cujo BMI é superior à 30kg/m^2 devido a uma massa muscular aumentada e não a um excesso de gordura corporal. Pessoas excessivamente obesas correm maior risco de desenvolverem doenças cardiovasculares (Simopoulos e Pavlou, 1997).

2.3. Insulina, Diabetes Mellitus e Obesidade

A insulina é uma hormona segregada pelas células beta do pâncreas endócrino e, de um modo geral, ela é responsável pelos níveis de concentração de glicose no sangue (glicémia) porque está directamente implicada no transporte deste substrato – utilizado em primazia pela maior parte dos tecidos corporais – para o interior das células, onde decorre a sua oxidação para produção de energia. Além disso, a insulina actua no fígado estimulando o armazenamento da glicose e inibindo a sua libertação (Guyton e Hall, 1997).

A diabetes mellitus é caracterizada pela produção e/ou resposta diminuída do organismo em relação à insulina. As formas mais comuns de diabetes são: a diabetes mellitus insulino-dependente (diabetes tipo I) e a diabetes mellitus não insulino-dependente (diabetes tipo II). A diabetes tipo I resulta da destruição das células beta do pâncreas endócrino provocada pelo sistema imunitário – é por isso considerada uma doença auto-imune – e a consequência directa é a produção insuficiente de insulina. Neste caso, o controlo da glicémia requer a administração suplementar de insulina exógena na corrente sanguínea. A sintomatologia da diabetes tipo I inclui a presença de glicose na urina, sede e fome excessivas, aumento do volume de urina e do número de micções, perda de peso corporal e, em casos extremos, acidose. Embora haja evidências que apontam para uma pré-disposição genética como base do seu

surgimento, a expressão patológica da diabetes tipo II é principalmente devida a um estilo de vida marcado por uma alimentação rica em calorias e um baixo nível de actividade física, precisamente dois aspectos que contribuem decisivamente para um estado de obesidade, no qual a gordura corporal excessiva se localiza sobretudo no tronco. A obesidade, por si só, é um factor de risco para o desenvolvimento da diabetes porque provoca a diminuição do número de receptores da insulina nas respectivas células-alvo por todo o corpo, tornando assim a quantidade de insulina disponível menos eficaz na promoção de seus efeitos metabólicos usuais. Os primeiros estágios da diabetes tipo II são caracterizados justamente por essa resistência à insulina, que normalmente pode ser verificada pelo aumento excessivo da glicémia após uma refeição que contenha carboidratos. Acredita-se que uma glicémia elevada mantida durante vários anos pode causar complicações ao nível da circulação sanguínea, dos rins e do sistema nervoso em geral, semelhantes às vividas pelos diabéticos (Guyton e Hall, 1997; Gibney et al., 2003).

A forte correlação entre obesidade e diabetes tipo II tem sido comprovada por diversos estudos que, inclusive, a relacionam positivamente com outros parâmetros, como por exemplo o BMI, o excesso de peso e a sua duração, e a distribuição mais centralizada da gordura corporal (Bouchard, 2000; Neary, et al., 2004).

2.4. Insulina e Metabolismo dos Lípidos

Embora o efeito da insulina no metabolismo dos carboidratos seja mais claro, a verdade é que, a longo prazo, o seu efeito também é notório no metabolismo dos lípidos. A seguir descreveremos de forma breve e simplificada o papel da insulina no metabolismo das gorduras alimentares.

A insulina é responsável pela activação da lipoproteína-lipase que se encontra nas paredes dos capilares do TA. A lipoproteína-lipase divide os triglicerídeos em ácidos gordos, um pré-requisito para que sejam absorvidos para dentro dos adipócitos, onde são novamente convertidos em triglicerídeos. Já no interior da célula, o processo de armazenamento ocorre porque a insulina inibe a acção da HSL (do inglês hormone-sensitive lipase), uma importante enzima responsável pela hidrólise dos triglicerídeos, e, por isso, impede a libertação de ácidos gordos. Outra das suas funções é promover o transporte da glicose, através da membrana celular, para o interior do adipócito. Parte da glicose transportada é utilizada para formar quantidades pequenas de

ácidos gordos e, mais importante, formar grandes quantidades de uma substância que fornece o glicerol necessário para a síntese de triglicerídeos (Guyton e Hall, 1997).

Quando não há insulina disponível, o armazenamento dos ácidos gordos fica quase bloqueado. Um caso agudo dessa ausência é a diabetes mellitus, em que todos os efeitos já mencionados são revertidos. O principal é o da hidrólise dos triglicerídeos armazenados, o que provoca acidose, provavelmente derivada da libertação de uma grande quantidade de ácidos gordos e glicerol na corrente sanguínea. A concentração de ácidos gordos circulantes aumenta e estes passam a ser o principal substrato energético utilizado pelas células por serem facilmente miscíveis com as membranas celulares. Se essa situação não for contrariada, podem decorrer várias consequências prejudiciais para o organismo (Guyton e Hall, 1997).

2.5. Tecido Adiposo e Adipocinas

Através de estudos recentes tem-se verificado que o TA é um importante órgão endócrino responsável pela secreção de peptídeos e proteínas geralmente designados por adipocinas (Guerre-Millo, 2004; Rudin e Barzilai, 2005). Entre as diversas adipocinas existentes, destacamos a seguir a leptina e a IL-6.

A leptina é uma hormona peptídica produzida quase exclusivamente pelos adipócitos e é segregada em quantidades proporcionais à gordura armazenada na célula. Em geral, quanto mais TA um indivíduo tem, maior a concentração de leptina no plasma sanguíneo. A actuação da leptina abrange diversos tecidos corporais. Porém, o mais importante é provavelmente o hipotálamo, sobre o qual exerce um efeito regulador – possivelmente inibidor – do apetite. Essa é uma das razões que levaram ao levantamento da hipótese de que a obesidade pode estar associada com uma certa resistência à leptina (Simopoulos e Pavlou, 1997; Neary et al., 2004).

Através de alguns estudos realizados, é conhecido que a IL-6 também é produzida pelo TA e, em associação com outras citocinas, para além dos efeitos anteriormente referidos, pode provocar alterações fisiológicas e metabólicas de carácter mais geral que incluem a diminuição dos tecidos magro e gordo, a diminuição do apetite e o aumento da concentração de lípidos no sangue (Guerre-Millo, 2004; Trayhurn e Wood 2004; Gibney et al., 2005). No entanto, no que respeita à influência directa e/ou indirecta da IL-6 sobre a redução do TA ainda não foram observados efeitos consistentes, pelo que o seu papel enquanto elemento regulador do peso corporal não

está definitivamente esclarecido.

Em síntese, a obesidade representa uma expansão da massa do TA e está fortemente relacionada ao risco de doenças cardiovasculares, à resistência à insulina e à diabetes tipo II, complicações essas que coexistem com estados crônicos de inflamação sistêmica de baixo grau. Como era de esperar, além da IL-6, outras citocinas há que participam nesses distúrbios, como por exemplo o TNF α . É sob essa perspectiva, a par com o facto de que a IL-6 é justamente um dos principais produtos libertados pelo TA, que abordamos a temática da obesidade.

Na figura seguinte encontram-se listadas algumas das adipocinas libertadas pelo TA, bem como diferentes funções fisiológicas inerentes que serão alvo de discussão na continuação desta monografia.

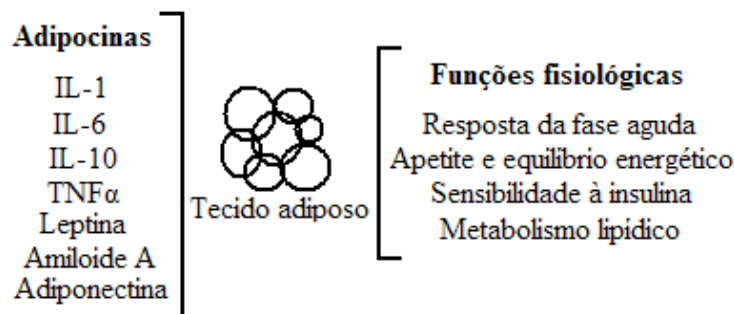


Figura 2 – Tecido adiposo, adipocinas e funções fisiológicas (adaptado de Trayhurn e Wood, 2004).

3. ACTIVIDADE FÍSICA

Com o crescente interesse que as diversas áreas de investigação têm demonstrado sobre a temática da actividade física em geral e do exercício físico em particular, gerou-se alguma inconsistência em termos da terminologia adoptada. No âmbito do nosso trabalho, julgamos importante estabelecer uma distinção tão clara e objectiva quanto possível entre os conceitos de actividade física e de exercício físico, enunciando alguns aspectos fisiológicos acerca deste último.

Assim, de acordo com Caspersen et al. (citados em Biddle e Mutrie, 2001), o movimento corporal produzido pela musculatura esquelética, com um dispêndio energético consequente e variável, e uma correlação positiva com a condição física – considerando a condição física como o conjunto de atributos, inatos ou adquiridos, relacionados com a capacidade de desempenhar actividade física – são os três elementos que definem o conceito de actividade física. Portanto, tarefas da vida diária, que envolvam actividade muscular e impliquem movimento, manutenção da postura ou

algum tipo de esforço, são exemplos passíveis de serem incluídos no vasto espectro do conceito de actividade física (Barata, 2003).

Geralmente, no que diz respeito à obtenção de benefícios para a saúde e para a condição física, é preciso denotar que o gasto energético despendido durante uma actividade física deve ser, normalmente, superior aos níveis de repouso. Fisiologicamente, é apenas depois de sofrer uma solicitação à qual haja necessidade de se adaptar que o organismo melhora os seus níveis de desempenho (Robergs e Roberts, 1997).

3.1. Exercício Físico

Relativamente ao exercício físico (EF), Caspersen et al. (citados em Biddle e Mutrie, 2001) definem-no como um subtipo de actividade física, acrescentando mais dois elementos na sua descrição: o movimento corporal planeado, estruturado e repetido, e o propósito de obter um objectivo concreto, como por exemplo a manutenção ou melhoria da condição física. Nesses termos referimo-nos aos exercícios abdominais, aos exercícios de Fisioterapia, aos exercícios de preparação para o parto, aos exercícios para adquirir uma dada técnica, aos exercícios para fortalecimento de um joelho operado, aos exercícios para redução do peso corporal, e assim por diante (Barata, 2003). Portanto, consideramos como EF todo o tipo de actividade física sistemática, realizada com regularidade, que possui um fim bem definido, seja de ordem terapêutica, seja de promoção e/ou manutenção da condição física.

No contexto fisiológico, o EF acarreta várias alterações nos diversos sistemas do organismo. Entre essas alterações podemos contar o aumento do ritmo cardíaco, o aumento da frequência ventilatória, o aumento da utilização do glicogénio muscular, a dilatação dos vasos sanguíneos da musculatura esquelética, a vasoconstrição cutânea e visceral, o aumento da utilização dos lípidos armazenados e o aumento da sudação. Essas mudanças preparam o organismo para a actividade física e proporcionam maior disponibilidade energética para a musculatura esquelética (Robergs e Roberts, 1997).

3.2. Miocinas

Outra alteração fisiológica decorrente do EF que tem sido evidenciada por alguns estudos é o aumento da concentração da IL-6 no plasma sanguíneo. Esse facto

talvez seja devido, por um lado, à libertação da IL-6 que ocorre na musculatura esquelética em actividade, possivelmente na sequência de processos inflamatórios resultantes do EF e, por outro lado, à libertação da IL-6 que ocorre no TA, também em resposta ao EF, provavelmente com o conseqüente aumento da mobilização energética a partir dos lípidos (Mackinnon, 1992; Gleeson, 2000).

Mais recentemente, numa revisão de literatura, Pedersen et al. (2004) referiram estudos que comprovam a produção e a libertação da IL-6 na musculatura esquelética em actividade (IL-6 muscular), e ponderaram sobre a hipótese desta interleucina poder ser considerada uma miocina – subgrupo de citocinas produzidas e libertadas pela musculatura esquelética que vincula a comunicação entre esta e outros órgãos do corpo – com propriedades que lhe conferem o estatuto de “factor do exercício físico”, na medida em que está possivelmente implicada na estimulação e manutenção das alterações fisiológicas do organismo observadas durante o EF (Pedersen et al., 2004).

4. INTERLEUCINA-6, OBESIDADE E EXERCÍCIO FÍSICO

Cada uma das áreas de estudo abordadas ao longo da primeira fase da revisão de literatura culminou num ponto comum. Partindo do princípio de que a IL-6 é um possível elemento de ligação, passaremos a uma segunda fase, durante a qual analisaremos literatura mais específica, direccionando o nosso estudo no sentido de confirmar essa possibilidade, mas, sobretudo, de aprofundar os nossos conhecimentos, explorando a matéria com mais amplitude e pormenor. Tentaremos, na medida do possível, fazer uma compilação de informações existentes na literatura científica acerca da IL-6.

Na literatura menos actualizada, a IL-6, à semelhança de outras proteínas com funções moduladoras do comportamento celular, foi considerada uma citocina característica do sistema imunitário, referida principalmente pelo seu papel no desenvolvimento da resposta inflamatória – daí ela ter sido inicialmente incluída num subgrupo particular de citocinas, entre as quais o TNF α e a IL-1, denominado por “citocinas pro-inflamatórias”. Entretanto, as investigações dos últimos quinze anos têm revelado que esta citocina tem origem noutros tecidos do organismo humano que não estão directamente relacionados com o sistema imunitário, como por exemplo os tecidos adiposo e muscular esquelético, e que, para além das funções desempenhadas no seu âmbito original, ela também participa em diversos processos fisiológicos de regulação

metabólica que poderão estar, ou não, relacionados (Pedersen et al., 2001b; Febbraio e Pedersen, 2002; Pedersen e Febbraio, 2005).

4.1. IL-6 e Exercício Físico

As citocinas libertadas nos locais de inflamação causada por infecção ou lesão tecidual, decorrentes ou não do EF, facilitam o afluxo de neutrófilos, monócitos, linfócitos e outras células que participam na destruição de elementos estranhos presentes e na reparação tecidual. Normalmente uma resposta inflamatória local é acompanhada por uma resposta inflamatória sistêmica, conhecida também como resposta da fase aguda, que resulta na produção das APP das quais a proteína C-reativa (CRP) é a mais abundante. Assim, a resposta da fase aguda tem sido particularmente associada à ruptura de miofibras, evidenciando a importância do sistema imunitário no âmbito do EF (Simpson et al., 2005).

Grande parte dos aspectos relacionados com a resposta da fase aguda é estimulada pelas interleucinas TNF α e IL-1. A IL-6, por outro lado, já foi classificada tanto como citocina pro-inflamatória quanto como citocina anti-inflamatória e, de acordo com os estudos mais recentes, esta última é a perspectiva que prevalece. A investigação com seres humanos tem mostrado que esta citocina está associada à febre, mas não está associada aos principais mediadores inflamatórios. Pelo contrário, a IL-6 parece ser um inibidor directo do TNF α e da IL-1 e o principal indutor das APP, muitas das quais possuem propriedades anti-inflamatórias. Inicialmente pensava-se que as citocinas produzidas durante o EF se deviam a eventuais lesões tecidulares ou à facilitação da transposição de toxinas provenientes do tubo digestivo. No entanto, as investigações mais recentes apontam para que a IL-6 funcione como um importante mediador metabólico relacionado com o EF (Pedersen et al., 2001a).

São vários os trabalhos que exploram a hipótese de que a IL-6 funciona como uma espécie de sensor metabólico muscular, responsável pelo equilíbrio da glicémia durante o EF. Num estudo realizado por Helge et al. (2002) foi testada a hipótese da IL-6 muscular estar ligada à intensidade do EF e à absorção de glicose no músculo. Com efeito, a quantidade da IL-6 muscular libertada está positivamente relacionada com a intensidade do EF, com a absorção de glicose no músculo e com a concentração de adrenalina no plasma. Essas descobertas estão de acordo com a hipótese de que a IL-6 contribui para o equilíbrio da glicémia durante o EF (Helge et al., 2002).

4.1.1. Confirmação da IL-6 Muscular

Investigações anteriores testaram a mesma hipótese que Helge e seus colegas estudaram baseando-se nas observações de que a concentração da IL-6 aumenta com a duração do EF e de que esta citocina estimula a glicogenólise no fígado. É sabido que o metabolismo dos carboidratos aumenta com a intensidade do EF, o que se reflecte na diminuição do glicogénio muscular e no aumento da absorção da glicose plasmática por parte do músculo em actividade. À medida que a solicitação de glicose aumenta no músculo em actividade, torna-se indispensável a captação desse substrato a partir da corrente sanguínea. Considerando as propriedades da IL-6 enquanto principal indutora das APP e da glicose sanguínea, esta última através da indução da glicogenólise hepática (Starkie et al., 2001), compreende-se que a sua libertação a partir da musculatura esquelética em actividade possa ser um mecanismo que aumenta a disponibilidade de glicose, mantendo assim o necessário equilíbrio da glicémia durante o EF. É possível que a elevação do nível da IL-6 e a depleção de glicogénio muscular durante o EF sejam factores que não estão directamente relacionados. Porém, a forte correlação encontrada no estudo realizado por Helge et al. (2002) veio reforçar essa eventual ligação.

Tal como foi referido anteriormente, o aumento do nível da IL-6 verificado durante o EF pode ter origem em lesões tecidulares e processos inflamatórios subsequentes. A contracção muscular excêntrica é passível de causar mais lesões do que a contracção muscular concêntrica, contribuindo também para o aumento da IL-6 (Tomiyama et al., 2004). Utilizando um modelo de EF excêntrico, Pedersen e sua equipa descobriram que picos da IL-6 estavam associados à lesão muscular porque, quatro dias depois do EF, registaram actividade intensa da proteína creatina kinase no plasma. A creatina kinase é uma enzima com origem muscular que está normalmente envolvida em processos de inflamação e reparação tecidular e, por isso, é um importante indicador de lesão. No entanto, outros estudos realizados pela mesma equipa falharam em estabelecer uma relação entre a IL-6 e a creatina kinase, sugerindo, após uma análise mais cuidada, que o grande e imediato aumento do nível da IL-6 verificado em resposta ao EF é independente de lesão tecidular, tendo em conta que esta é seguida por mecanismos de reparação que incluem a migração de monócitos e macrófagos para o músculo, com subsequente aumento da produção da IL-6. Como era de esperar, os resultados desses estudos indicaram que a produção da IL-6 ocorrida nesses termos é tardia e de menor

magnitude quando comparada com aquela ocorrida durante o EF (Pedersen et al., 2001a)

A fim de eliminar a eventual influência que o sistema imunitário pode ter na produção da IL-6, utilizando um modelo de EF concêntrico – extensão do joelho – Steensberg et al. (2000) realizaram um estudo com o qual demonstraram que a produção da IL-6 muscular pode contar para o aumento efectivo da concentração da IL-6 no plasma sanguíneo. Digno de nota foi observar que uma quantidade relativamente pequena de musculatura esquelética (cerca de 2.5kg) em actividade produziu uma quantidade significativa da IL-6, comparável àquela verificada durante infecções severas. Os métodos utilizados no estudo permitiram calcular a libertação efectiva da IL-6 proveniente do músculo em actividade. Porém, a maior vantagem residiu na utilização de cateteres inseridos nas artérias e nas veias femorais da perna em actividade e da perna em repouso, o que permitiu colher várias amostras de sangue e calcular a variação da concentração da IL-6 ao longo do EF. Sensivelmente a meio do teste verificou-se que a concentração venosa da IL-6 encontrada na perna em exercício era dezassete vezes superior à concentração arterial da mesma perna, enquanto que na perna em repouso não se verificaram diferenças significativas. Esses dados indicam um elevado aumento do nível da IL-6 muscular e demonstram que a libertação da IL-6 a partir da musculatura esquelética em actividade pode contar efectivamente para o aumento da concentração plasmática dessa citocina. Ainda que a origem exacta da IL-6 tenha ficado por determinar, especulou-se que as fibras musculares sejam a sua fonte mais provável. Nesse sentido, e de acordo com o que já foi referido, estudos anteriores demonstraram que o tempo que os monócitos e os macrófagos demoram para se infiltrarem no tecido muscular ultrapassa largamente o tempo que corresponde à duração do EF e que não há relação significativa entre o grau de lesão muscular e a infiltração dessas células (Steensberg et al., 2000).

Um estudo realizado por Ostrowski et al. (citado em Pedersen et al., 2001a) testou a hipótese de que são produzidas citocinas em resposta ao EF. Foram recolhidas biopsias de tecido muscular e amostras de sangue antes e depois do EF. Verificou-se que o nível da IL-6 estava consideravelmente elevado logo após o EF e que desceu nas duas horas seguintes. Nas biopsias e amostras recolhidas foi aplicada uma técnica laboratorial adequada para detectar o mRNA produto da transcrição do gene que codifica a cadeia proteica da IL-6 (mRNA IL-6). Antes do EF não foi possível detectar o mRNA IL-6. Em contrapartida, depois do exercício detectou-se mRNA IL-6 nas

biopsias de tecido muscular, mas não nas amostras de sangue recolhidas. Esta descoberta foi mais recentemente confirmada num estudo realizado com ratos sujeitos a um modelo de EF em que as contracções musculares, excêntricas e concêntricas, de uma das patas traseiras foram induzidas electricamente, enquanto a outra pata traseira permaneceu em repouso. Ambos os tipos de contracção resultaram, indiferentemente, na subida do nível do mRNA IL-6 nos músculos da pata em actividade, enquanto que na pata em repouso tal subida não se verificou. A descoberta de níveis semelhantes do mRNA IL-6 resultantes de tipos diferentes de contracção muscular é um indicador de que a produção de citocinas não está tão interligada com a lesão tecidular do músculo como inicialmente se pensava (Pedersen et al., 2001a). A par com o que foi possível observar no estudo realizado por Steensberg et al. (2000), parece haver uma relação local, e não sistémica, entre produção de mRNA IL-6/IL-6 e contracção muscular, pois o nível de ambos aumentou apenas na pata/perna sujeita ao EF e não na pata/perna em repouso. No entanto, a fonte celular exacta no interior do músculo em actividade e os mecanismos de activação do gene respectivo à IL-6 são dois aspectos que continuam por identificar.

4.1.2. IL-6 Muscular e Influência da Adrenalina

Outra hipótese testada pelos investigadores é a da eventual existência de uma relação entre as catecolaminas adrenalina e noradrenalina e a produção e libertação da IL-6.

A medula das glândulas supra-renais faz parte do sistema nervoso simpático e age prolongando e aumentando os efeitos deste através da secreção de catecolaminas. Um fluxo de impulsos neuronais provenientes do hipotálamo estimula a medula das supra-renais a aumentar a libertação de catecolaminas que, juntamente com a activação simpática, afectam o coração, os vasos sanguíneos e outras glândulas do sistema endócrino. Uma função primária da adrenalina no metabolismo energético consiste em estimular a glicogenólise hepática e muscular (no músculo activo) assim como a lipólise no TA e no músculo activo; a noradrenalina é um forte estimulante da lipólise no TA (Robergs e Roberts, 1997).

As terminações nervosas simpáticas segregam ambas as catecolaminas. Portanto é mais coerente discutir a resposta “simpatoadrenal” ao EF ao invés de considerar vias estimuladoras independentes. A resposta simpatoadrenal ao EF está relacionada com a

intensidade e a duração do mesmo. Concretamente observa-se um aumento dos níveis de catecolaminas que varia em função da intensidade e da duração do esforço e que está relacionado com os ajustes cardiovasculares e metabólicos dos tecidos activos. Os efeitos da maior actividade da medula das supra-renais sobre a distribuição do fluxo sanguíneo, a contracção cardíaca e a mobilização de substratos energéticos são todos benéficos no que respeita à resposta ao EF (Robergs e Roberts, 1997).

Dados registados do Copenhagen Marathon Race sugerem que há uma correlação negativa entre o tempo de corrida e o aumento da IL-6 no plasma, de modo que os maratonistas com os melhores tempos de corrida revelaram maiores níveis da IL-6. Os resultados de um estudo realizado com ratos sugerem que o aumento do nível de adrenalina é responsável pelo aumento do nível da IL-6 (citado em Pedersen et al., 2001a). Isso pode significar que há uma relação linear do tipo: maior intensidade no EF implica maior libertação de catecolaminas e maior libertação de catecolaminas implica maior libertação da IL-6. Porém, no mesmo trabalho onde esses dados surgem, Pedersen et al. (2001) apresentaram resultados contrários de um outro estudo em que foram aplicadas infusões controladas de adrenalina de modo a simular o seu efeito sobre o aumento da concentração da IL-6 no plasma. As infusões não surtiram o efeito imaginado, provocando um aumento do nível da IL-6 vinte e quatro vezes inferior àquele verificado com o EF. O aumento foi pequeno mas foi coerente com resultados de outros estudos que, para além disso, demonstraram que o bloqueio dos receptores através dos quais a adrenalina actua inibe a libertação da IL-6. No entanto o referido estudo não corrobora com a relação causal, defendida por Papanicolau et al. (citados em Steensberg et al., 2001a), entre concentração plasmática de adrenalina e concentração plasmática da IL-6, e, no seguimento da discussão apresentada no artigo, em referência ao estudo de Starkie et al. (citados em Steensberg et al., 2001a), foi posta de parte a possibilidade de que o aumento da concentração plasmática da IL-6 ocorresse através de uma estimulação adrenérgica dos monócitos (Steensberg et al., 2001a).

No estudo de Steensberg et al. (2000), já referido nesta monografia, registaram-se evidências de uma relação directa igualmente pouco provável entre a adrenalina e a IL-6 libertadas durante o EF. A perna em actividade e a perna em repouso estiveram expostas a concentrações semelhantes de adrenalina, todavia apenas a perna em actividade libertou quantidades mensuráveis da IL-6 na circulação sanguínea, pelo que não parece que a adrenalina tenha um efeito mediador na libertação da IL-6 muscular (Steensberg et al., 2000).

A informação nesta matéria em particular ainda é pouco consistente porque há investigadores que defendem que a adrenalina participa no processo de estimulação de libertação da IL-6 no plasma, mas não justifica indubitavelmente o nível da IL-6 atingido durante o EF. Num estudo realizado por Helge et al. (2002), desenvolvido em moldes semelhantes aos utilizados por Steensberg et al. (2000) com excepção de que ambas as pernas dos indivíduos que se submeteram ao teste estavam em actividade, com intensidades de esforço diferenciadas, verificou-se uma forte relação positiva entre a concentração arterial de adrenalina e a libertação da IL-6. Porém, na parte final do EF a libertação da IL-6 era notoriamente superior na perna que estava sujeita a uma maior intensidade de esforço, apesar das concentrações arteriais de adrenalina serem idênticas em ambas as pernas. Assim, por um lado, pode-se admitir que existem mecanismos locais que regulam a libertação da IL-6 muscular, e, por outro lado, que o maior fluxo sanguíneo resultante do EF traduz-se em consequente aumento do fornecimento de adrenalina, de modo que a exposição dos receptores musculares adrenérgicos à adrenalina é tanto maior quanto maior for a intensidade de esforço (Helge et al., 2002).

4.1.3. IL-6 Muscular e Equilíbrio da Glicémia Durante o EF

A partir dos resultados dos vários estudos realizados sobre a IL-6 com origem no EF, a perspectiva com melhor aceitação é aquela na qual a IL-6 muscular é libertada em consequência de um baixo estatuto energético existente no músculo em actividade, funcionando, portanto, como uma espécie de sensor energético.

No estudo de Steensberg et al. (2000) ficou claramente patente que a IL-6 muscular conta efectivamente para o aumento da concentração da IL-6 no plasma sanguíneo. A indução das APP pela IL-6 muscular é uma consequência menor do EF. A relação entre a IL-6 e a duração do EF parece ser o aspecto central deste estudo que aponta para a possibilidade desta citocina exercer uma acção directa ou indirecta sobre a libertação de glicose a partir do fígado no sentido de regular a concentração sanguínea deste substrato porque quando as reservas de glicogénio muscular entram em declínio os músculos em actividade passam a utilizar como fonte de energia a glicose existente no sangue. Assim, a IL-6 muscular exerce os seus efeitos utilizando vias e mecanismos semelhantes àqueles utilizados pelas hormonas em geral (Steensberg et al., 2000).

Starkie et al. (2001) fizeram um estudo em que um dos objectivos foi investigar qual o efeito que a ingestão de carboidratos durante o EF exerce sobre a expressão do

gene da IL-6 no músculo em actividade. Feitas as medições e os testes laboratoriais foi surpreendente notar, pela primeira vez, que no músculo em repouso há mRNA IL-6 e que essa expressão genética aumenta consideravelmente com apenas uma hora de EF moderado. A utilização de testes físicos específicos permitiu demonstrar claramente que o mRNA IL-6 é superior no músculo em actividade. Verificou-se que a ingestão de carboidratos não provocou a diminuição do nível do mRNA IL-6, mas provavelmente influenciou negativamente a produção e a libertação da IL-6 no músculo em actividade e/ou noutros tecidos corporais. Há, portanto, uma disparidade entre o mRNA IL-6 encontrado no tecido muscular e a concentração plasmática da IL-6. Testes anteriores realizados com ratos e com humanos demonstraram que o tecido hepático é capaz de produzir a IL-6. É possível que os carboidratos ingeridos durante o EF tenham actuado no fígado, inibindo a produção hepática da IL-6 que, entre outras funções, regula a libertação de glicose por esse órgão. Assim, quando o nível da glicémia está comprometido, como por exemplo durante o EF, o fígado pode produzir a IL-6 para estimular a sua própria produção e libertação de glicose. Ao invés, se a glicose for fornecida por via exógena, a produção da IL-6 no fígado pode diminuir na sequência da diminuição da solicitação de glicose endógena (Starkie et al., 2001).

Steensberg et al. (2001b), no intuito de explorarem uma possível relação entre o glicogénio muscular e a produção da IL-6, investigaram a libertação efectiva da IL-6 muscular aplicando um modelo de estudo comparável ao utilizado por Helge et al. (2002), com as diferenças de que foi exercida uma igual intensidade de esforço e de que foi feita a depleção do glicogénio muscular de uma das pernas antes de iniciado o EF. Essa premissa permitiu comparar directamente o papel desempenhado pelo glicogénio armazenado no tecido muscular. De facto a equipa de Steensberg mostrou que a libertação da IL-6 muscular está dependente do glicogénio muscular disponível antes do EF porque, terminado o EF, encontrou-se um nível superior de mRNA IL-6 na perna condicionada. Mais uma vez, dado o tipo de EF utilizado, foi reforçada a possibilidade da IL-6 ser uma consequência da própria contracção muscular e não de respostas inflamatórias subjacentes ao EF. Assim, foi proposto que esta citocina desempenhe funções metabólicas que vão para além do contexto do sistema imunitário e que o conteúdo de glicogénio muscular antes do EF constitui um importante factor desencadeante do mRNA IL-6 e da IL-6 muscular. Embora este e outros estudos apontem para que o músculo em actividade controle a libertação hepática de glicose, o mecanismo preciso desse processo necessita de mais esclarecimentos. A IL-6 muscular

parece preencher os requisitos próprios de um “factor do exercício físico”, actuando como mediador da glicogenólise hepática necessária à manutenção da glicémia durante o EF (Steensberg et al., 2001b).

4.1.4. Miocina IL-6

A partir dos trabalhos de Pedersen e de outros investigadores foi possível comprovar que com EF o nível plasmático da IL-6 atinge valores elevados que se distanciam pronunciadamente daqueles verificados em indivíduos sedentários com obesidade. Esses trabalhos parecem identificar uma parte da resposta fisiológica ao EF que está associada às alterações metabólicas das quais a IL-6 é um activador central.

Fältdt et al. (2004) expuseram ao EF uma estirpe de ratos com insuficiência ao nível da libertação e actuação da IL-6. O grupo de ratos analisado acusou menor resistência e dispêndio energético durante o EF, sugerindo que a IL-6 exerce um efeito estimulador sobre a capacidade desses animais realizarem actividade física. Os dados dos vários estudos realizados acerca da matéria mostram resultados paralelos entre os modelos animais, ratos e humanos, normalmente utilizados na investigação. Com o estudo de Fältdt et al. (2004) talvez se possa depreender que a IL-6 é necessária para o normal desempenho de actividade física. Um mecanismo provavelmente envolvido na diminuição dessa capacidade estará relacionado com a redução do consumo de oxigénio e progressiva depleção desse elemento, pois a IL-6 é necessária para manter elevado o consumo de oxigénio ocasionado pelo EF (Fältdt et al., 2004). Alternativamente, dada a grande quantidade em que a IL-6 muscular é libertada, poderá actuar sobre o sistema nervoso, sinalizando a quebra de nutrientes e estimulando a libertação dos mesmos a partir de órgãos de armazenamento, como por exemplo o fígado e o TA (Pedersen et al., 2001b).

As alterações fisiológicas que ocorrem durante o EF seguem um padrão tão bem definido, em termos de função pulmonar, ritmo cardíaco e temperatura corporal, quanto aquele presente em estado de repouso, muito bem definido o que torna eminente a existência de um “factor do exercício físico” decorrente do músculo em actividade. Tal como indica um estudo de Kjaer et al. (citado em Pedersen et al., 2004), as vias utilizadas para a comunicação entre o tecido muscular e os outros órgãos do corpo não estão dependentes do sistema nervoso, uma vez que a estimulação eléctrica dos músculos de pacientes com lesões da medula espinal provoca essencialmente as mesmas

alterações fisiológicas observadas em indivíduos sem esse tipo de lesão.

Num trabalho de revisão de literatura realizado por Pedersen et al. (2004) discutiram-se as múltiplas funções da IL-6. O EF aumenta os níveis circulatórios da IL-6 e de outras citocinas anti-inflamatórias, como por exemplo os receptores antagonistas da IL-1, os receptores do TNF α e a citocina anti-inflamatória IL-10. Assim, o EF parece induzir uma forte resposta de citocinas anti-inflamatórias, na qual a presença da IL-6 se evidencia e antecede o surgimento de outras citocinas, como resultado da contracção muscular e não de uma reacção sistémica. A crença comum de que o aumento da concentração da IL-6 é consequência de uma resposta do sistema imunitário foi posta de parte por alguns investigadores que utilizaram técnicas de quantificação do mRNA IL-6 em monócitos e não detectaram qualquer diferença com o EF. Outros investigadores utilizaram monócitos marcados positivamente para a IL-6, mas não observaram qualquer variação durante o EF. Em paralelo com outros estudos que já foram aqui referidos, análises realizadas por Keller et al. (citados em Pedersen et al., 2004) às biopsias de tecidos musculares antes e depois do EF demonstraram que a taxa de transcrição do gene da IL-6 aumenta significativamente após o início do EF. A descoberta de que o tecido muscular pode ser estimulado a produzir IL-6 apoia a hipótese de que as fibras musculares são uma fonte muito provável da IL-6. Como pudemos verificar no ponto 4.1.3. a quantidade de glicogénio muscular disponível é um factor determinante para a produção da IL-6 no músculo em actividade, o que poderá, por um lado, evidenciar uma ligação entre o glicogénio muscular e a concretização da transcrição do gene da IL-6, e, por outro lado, revelar uma função reguladora e/ou sensitiva da disponibilidade energética no músculo assumida pela libertação da IL-6 muscular (Pedersen et al., 2004).

Embora essa função reguladora da IL-6 muscular possa constituir um facto, este não é acompanhado pela diminuição da absorção de glicose no tecido muscular em actividade; pelo contrário, essa absorção aumenta suscitando também um eventual envolvimento da IL-6 no fenómeno (Steensberg et al., 2001b). Ou seja, a IL-6 actua estimulando tanto o aumento quanto o consumo das reservas energéticas. No entanto, indivíduos saudáveis submetidos voluntariamente a infusões de IL-6, simulando níveis semelhantes aos atingidos durante o EF e sujeitos à subsequente análise, não acusaram qualquer dos efeitos esperados sobre o metabolismo da glicose, pelo que a IL-6 não parece actuar sozinha, mas sim com outros estímulos originados pela contracção muscular (Pedersen et al., 2004).

Os efeitos da IL-6 sobre o organismo não se restringem apenas às alterações verificadas sobre o metabolismo da glicose. Na verdade o raio de acção da IL-6 é mais amplo e esta citocina já foi inclusivamente identificada como um potente modulador do metabolismo lipídico, estimulador da lipólise e da oxidação lipídica. Os seus potenciais enquanto elemento modulador do metabolismo lipídico são promissores porque podem provocar uma redução da gordura corporal sem aumentar a produção endógena de glicose, o que é particularmente interessante para pessoas obesas com diabetes tipo II. A actividade muscular induz a produção e a libertação da IL-6 e a IL-6 possui propriedades anti-inflamatórias que determinam a sua preponderância enquanto mediadora dos efeitos benéficos que o EF exerce sobre indivíduos sedentários que sofram de desordens relacionadas com a obesidade. Assim, a IL-6 pode ser uma entre diversas miocinas, um novo termo para classificar as citocinas que são produzidas e libertadas pela musculatura esquelética e que regulam o funcionamento de outras partes do organismo (Steensberg, 2003; Pedersen et al., 2004).

A seguir encontra-se uma representação esquemática delineando os possíveis efeitos biológicos da IL-6 muscular.

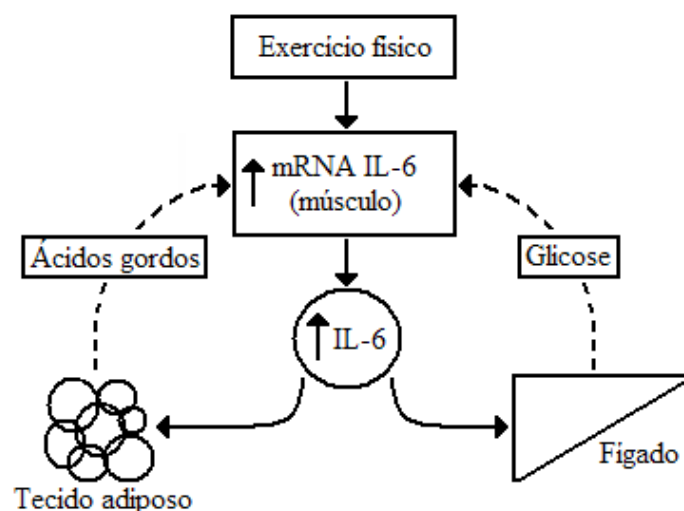


Figura 3 – Efeitos biológicos da IL-6 muscular. O traço contínuo representa acções conhecidas e o traço interrompido representa acções supostas (adaptado de Tomas et al., 2004).

4.2. Obesidade, Adipocina IL-6 e Exercício Físico

A obesidade representa uma expansão da massa do TA e as investigações nos últimos anos têm demonstrado que o TA é mais do que um local de armazenamento energético; é na verdade um órgão endócrino, distribuído por todo o organismo, capaz de segregar substâncias que regulam o metabolismo e interferem com outros sistemas

do organismo. Essas substâncias são as adipocinas e entre elas contam-se a IL-6, a leptina e o TNF α . As acções metabólicas dessas adipocinas estão frequentemente associadas e têm sido amplamente estudadas. De acordo com resultados de estudos realizados com ratos, muitos investigadores apontam a IL-6 e o TNF α como citocinas reguladoras do peso corporal e indutoras da lipólise.

No sentido de comprovarem a expressão da IL-6 e do TNF α no TA dos seres humanos e testarem as propriedades dessas citocinas enquanto agentes endócrinos, autócrinos e/ou parácrinos, Mohamed-Ali et al. (1997) realizaram um estudo *in vivo* em que mediram a libertação das referidas citocinas e averiguaram se esse processo era ou não influenciado pela ingestão de comida ou pelo jejum. Os resultados obtidos demonstraram, pela primeira vez, que a libertação *in vivo* da IL-6 ocorre de facto no TA subcutâneo dos seres humanos e é mais elevada durante a noite do que durante o dia. Não foi detectada a libertação do TNF α , validando a possibilidade desta não influenciar a actividade da enzima lipoproteína-lipase e a lipólise através da via endócrina. Uma vez que foram feitas medições no TA de diferentes zonas corporais, os resultados não excluem a possibilidade de que as combinações de citocinas encontradas variem em função do local de ensaio. Assim, o TA subcutâneo pode libertar preferencialmente a leptina e a IL-6, enquanto o TA visceral liberta principalmente o TNF α . O estudo deixou claramente patente que a IL-6 é libertada pelo TA na circulação sanguínea e atinge concentrações proporcionais à quantidade de tecido adiposo existente, o que apoia o seu papel de reguladora do peso corporal e do metabolismo lipídico. Investigações anteriores comprovaram a existência de receptores da IL-6 no hipotálamo pelo que esta citocina, à semelhança da leptina, poderá ter uma acção central, estimuladora da termogénese e inibidora do apetite, a nível do sistema nervoso. A nível periférico ela diminui a actividade da lipoproteína-lipase, reduzindo a deposição de triglicéridos no TA. Os receptores hipotalâmicos da IL-6 e da leptina são semelhantes e essa é uma evidência de que ambas as adipocinas estão relacionadas. Pode ser que através dessa ligação a IL-6 regule a acção da leptina, condicionando juntamente o balanço energético através de alterações na ingestão de comida, na actividade física e na temperatura corporal (Mohamed-Ali et al., 1997). A concentração sanguínea da leptina aumenta com a obesidade mas, ao mesmo tempo, a sua acção redutora do apetite parece diminuir. Ainda assim, a leptina é considerada um importante regulador energético, aparentemente sem qualquer função no desenvolvimento de respostas inflamatórias (Rudin e Barzilai, 2005).

A ligação entre a IL-6, o TA e o EF foi explorada por um estudo elaborado por Lyngsø et al. (2002), cujo objectivo foi justamente medir a secreção da IL-6 a partir do TA subcutâneo abdominal durante o EF e o período de recuperação que se lhe sucedeu, mantendo simultaneamente um grupo de controlo não submetido ao EF. Os resultados confirmaram a descoberta de Mohamed-Ali et al. (1997) acerca da acção do TA enquanto importante fonte da IL-6. Além disso, verificou-se que a secreção da IL-6 começou a aumentar após meia hora de EF moderado e continuou subindo até, pelo menos, três horas após o EF. Ao compararmos os resultados com o grupo de controlo, pudemos verificar que a libertação da IL-6 foi quinze vezes superior, o que realça o papel do EF na estimulação da IL-6. Num estudo realizado por Mulla et al. (citado em Lyngsø e al., 2002) havia sido demonstrado que depois do EF há um aumento na mobilização do glicerol e dos ácidos gordos provenientes do TA. Tendo em conta os resultados de ambos os estudos, é possível especular acerca da hipótese de que a IL-6 é estimuladora da lipólise, até porque a elevação do seu nível na circulação sanguínea antecede aquela ocorrida com o glicerol e os ácidos gordos. Durante o EF não foi possível mostrar uma subida significativa da libertação da IL-6 a partir do TA, pelo que este talvez não contribua para a elevação da concentração desta citocina durante o EF. Os mecanismos envolvidos nesse processo parecem variar do tecido muscular esquelético para o TA. Enquanto que no primeiro caso ela está relacionada com a contracção muscular e com o conteúdo de glicogénio muscular disponível, no segundo caso ela não está directamente relacionada com uma lipólise aumentada. Alguns investigadores sugeriram a ocorrência de uma activação adrenérgica e outros sugeriram que o TNF α desempenha um papel precursor determinante. Assim, o aumento da actividade do sistema nervoso simpático durante o EF provoca a subida da lipólise que pode funcionar como um estímulo para o aumento da libertação da IL-6 a partir do TA após o EF, directa ou indirectamente via a acção do TNF α , uma vez que esta citocina é estimulada no TA por mecanismos simpáticos, dos quais fazem parte as catecolaminas. Por outro lado, é interessante especular se a transcrição genética da IL-6 no TA ocorre em moldes semelhantes aos verificados no tecido muscular esquelético. A par com a teoria de que a IL-6 funciona como um sensor energético no músculo em actividade e regula o equilíbrio da glicémia durante o EF, coloca-se a possibilidade de que a adipocina IL-6 coordene o metabolismo lipídico do fígado e do TA, dado que uma porção substancial dos ácidos gordos mobilizados a partir do TA após o EF é metabolizada no fígado, validando a hipótese de que a IL-6 estimula a lipólise (Lyngsø

et al., 2002).

Em linha com o que foi exposto anteriormente, Keller et al. (2003) analisaram, em primeiro, se o mRNA IL-6 no TA é afectado pelo EF e, em segundo, se a ingestão de carboidratos interfere com esse efeito. Foram realizados testes laboratoriais em biopsias de TA subcutâneo para examinar a expressão genética da IL-6 e os investigadores obtiveram resultados similares aos dos estudos realizados com o tecido muscular esquelético, com a diferença de que a expressão genética da IL-6 muscular tem lugar quase exclusivamente durante o EF e cessa logo após o término deste, enquanto que no TA ela é mais duradoura e estende-se pelo período de recuperação, porém não atinge níveis tão elevados. Pelo contrário, o mRNA IL-6 no TA foi bloqueado pela ingestão de carboidratos, o que indicia diferenças nos mecanismos reguladores dessa expressão genética. Partindo dos princípios de que infusões com IL-6 podem estimular positivamente o mRNA IL-6 e de que os adipócitos apresentam receptores para a IL-6, um factor coadjuvante da expressão da IL-6 no TA pode ser a ligação que ocorre entre a IL-6 muscular e os respectivos receptores presentes nas células do TA. Nesse caso, a IL-6 muscular estimula a produção da adipocina IL-6, o que é compatível com a diminuição do mRNA IL-6 no TA induzida pela ingestão de carboidratos, uma vez que estes bloqueiam a libertação da IL-6 muscular (Starkie et al., 2001). Estando a IL-6 positivamente associada à disponibilidade de ácidos gordos na circulação sanguínea, o aumento da sua produção no TA pode prover um elo de ligação entre o músculo em actividade e o aumento do metabolismo lipídico. A produção da adipocina IL-6 estende-se pelo período de recuperação, reflectindo a necessidade crescente de ácidos gordos dado que o metabolismo geral se desloca para a oxidação de gorduras porque após o EF as reservas de glicogénio estão diminuídas (Keller et al., 2003)

4.2.1. Adipocina IL-6 e Influência Adrenérgica

Claro está que o tecido muscular esquelético e o TA são órgãos fundamentais no controlo da gordura corporal e no metabolismo energético, e a IL-6 pode ser um elemento chave nesses processos. Embora os resultados não sejam totalmente conclusivos, é muito provável que a IL-6 estimule a lipólise. Southard et al. (citados em Hall et al., 2003) observaram que a concentração dos ácidos gordos aumentou em pacientes sujeitos a infusões da IL-6 e, igualmente reveladores da acção desta citocina,

foram a febre e o conseqüente aumento do consumo de oxigénio no organismo apresentados por esses pacientes. Verificou-se também uma subida na concentração plasmática de catecolaminas. Assim, não foi possível determinar se os sintomas anteriormente referidos são devidos à acção exclusiva da IL-6, das catecolaminas ou de ambas (Hall et al., 2003). Se a lipólise é um efeito indirecto dos agentes adrenérgicos actuando através da estimulação da IL-6 ou, pelo contrário, se a IL-6 estimula e/ou potencia a acção adrenérgica e, subsequentemente a lipólise, será analisado a seguir.

A descoberta de que a IL-6 é libertada pelo TA vai no sentido de que a sua concentração se encontra normalmente elevada em indivíduos obesos e correlaciona-se positivamente com o BMI. As catecolaminas são poderosos indutores da lipólise e a sua relação com a IL-6 muscular é incerta porque a informação existente nesse sentido não é concordante. Por outro lado, como foi demonstrado por Berg et al. (citados em Päth, 2001) e, mais tarde, por Wallenius et al. (citados em Hall et al., 2003), a administração de infusões da IL-6 em ratos obesos influencia o metabolismo energético, reduzindo a produção e a actividade da lipoproteína-lipase. O TA é enervado por terminações do sistema nervoso simpático, de onde são libertadas catecolaminas. Nesse contexto, Päth et al (2001) estudaram a activação adrenérgica da produção da adipocina IL-6, explorando a hipótese de que alguns dos efeitos catabólicos induzidos pelas catecolaminas possam ser mediados ou potenciados pela IL-6. As análises efectuadas *in vitro* detectaram receptores para a IL-6 na superfície celular dos adipócitos, o que vincula tanto um efeito autócrino quanto parácrino desta citocina. Confirmou-se, mais uma vez, que a IL-6 é libertada pelo TA e estimula a lipólise, porém, é de notar que esse efeito surgiu independentemente de uma activação adrenérgica. Também foi possível observar um aumento simultâneo da libertação da adipocina IL-6 e da concentração de catecolaminas, o que oferece consistência à hipótese colocada anteriormente, ou seja, as catecolaminas e a IL-6 estimulam conjuntamente o metabolismo dos lípidos no TA, quer inibindo a actividade da lipoproteína-lipase, quer estimulando o catabolismo dos lípidos. As catecolaminas influenciam a lipólise actuando directamente sobre os adipócitos e indirectamente através da estimulação adrenérgica dessas células na libertação da IL-6. Como todos os estudos, também este possui limitações e qualquer extrapolação dos seus resultados deve ser cuidadosamente realizada, tendo em conta que a complexidade de uma amostra *in vitro*, e o conjunto de factores inter-actantes inerentes, é, em largo grau, inferior a de uma amostra *in vivo* (Päth et al., 2001).

Mohamed-Ali et al. (2001) propuseram que a libertação da adipocina IL-6

representa um mecanismo auxiliar através do qual o sistema nervoso influencia o metabolismo e o equilíbrio energético do organismo, e chegaram à conclusão de que a estimulação adrenérgica resulta num aumento da concentração da IL-6, que pode assumir valores especialmente relevantes em indivíduos obesos. Interessante foi verificar que essa resposta foi acompanhada por uma diminuição da concentração plasmática da leptina (Mohamed-Ali et al., 2001), deixando em aberto novas questões acerca dos mecanismos bioquímicos que dão origem e relacionam estas adipocinas.

De acordo com Hall et al. (2003) são diversas as evidências que apontam a IL-6 como um factor indutor da lipólise e, por isso, realizaram um estudo para averiguar se esse efeito era originado primariamente por alterações em hormonas reguladoras do metabolismo lipídico, como é o caso da adrenalina, sob a hipótese de que a lipólise e a concentração de triglicerídeos sofreriam um aumento proporcional à infusão da IL-6. As infusões utilizadas provocaram aumento da lipólise sem consequências de maior para a concentração dos triglicerídeos ou das catecolaminas, particularmente da adrenalina. Desse modo, a indução da lipólise exercida pela IL-6 não se deve a um efeito indirecto da adrenalina. Este estudo enfatiza a importância da IL-6 enquanto elemento modulador da lipólise e reforça os benefícios terapêuticos já argumentados por Wallenius et al. (citados em Hall et al., 2003). Além disso, e ao contrário do que acontece com a adrenalina, o seu efeito prolonga-se por algumas horas após terminada a infusão, ainda que a sua concentração retome os níveis basais. O aumento da concentração dos triglicerídeos verificado noutros estudos com infusões da IL-6 em ratos não foi confirmado neste estudo com seres humanos. Ao contrário do que se esperava, a concentração dos triglicerídeos diminuiu terminado o período de infusão, e assim, com a dosagem utilizada, não se observou o efeito clínico negativo de uma elevada concentração de lípidos no sangue. Reflectindo sobre o assunto, os investigadores ponderaram sobre as alterações metabólicas verificadas e concluíram que elas não de devem a uma acção directa da IL-6, mas ocorrem indirectamente através do efeito que esta citocina tem sobre outras substâncias. A IL-6 fica assim identificada como um potente modulador do metabolismo lipídico que, em quantidades devidamente doseadas, não causa alterações prejudiciais a nível dos triglicerídeos. (Hall et al., 2003)

Como pudemos verificar, os resultados dos estudos realizados abrem um extenso leque de possibilidades que ainda não nos permite tomar uma posição sem quaisquer contradições acerca do papel fisiológico da adipocina IL-6.

4.3. IL-6 e Doenças Relacionadas com a Obesidade

Não são muitos os trabalhos que investigam a relação entre a obesidade e o sistema imunitário ou funções específicas deste. Grande parte da informação existente provém de levantamentos clínicos e os dados apontam no sentido de que os indivíduos obesos estão mais propensos às infecções – particularmente do tracto respiratório – e à diminuição da capacidade de cicatrização do que os indivíduos não obesos. Os mecanismos responsáveis por essa vulnerabilidade às infecções poderão estar ligados a factores de abrangência restrita, como por exemplo a menor disponibilidade de oxigénio no TA e a perda de eficácia da função ventilatória (Stallone, 1994). Ambos os casos podem estar associados a um estado permanente de inflamação sistémica de baixo grau (ISBG) – estado definido pelo aumento entre duas a quatro vezes superior ao normal de marcadores inflamatórios, como por exemplo as citocinas IL-6 e TNF α e a APP CRP, na circulação sanguínea – e, com efeito, a obesidade é um factor de risco de diversas complicações para a saúde que incluem insuficiências cardiovasculares (aterosclerose e arteriosclerose) e desordens metabólicas tais como resistência à insulina, diabetes tipo II e descontrolo da concentração sanguínea dos lípidos (dislipidémia) – situações adversas que denunciam uma condição concomitante de ISBG, na qual os agentes da resposta da fase aguda podem ser fundamentais para a compreensão do fenómeno (Pickup e Crook, 1998; Rudin e Barzilai, 2005).

A hipótese de que o TA participa na génese dessas desordens torna pertinente a investigação dos mecanismos fisiológicos desencadeados, ou participados, pelas adipocinas. É certo que houve evolução nessa matéria, porém ainda não se chegou a um consenso no que diz respeito à função e à utilidade da IL-6 no combate à obesidade ou às desordens a ela associadas pois, como pudemos averiguar, alguns investigadores apresentam argumentos e resultados a favor e outros contra.

Num recente trabalho de revisão de literatura realizado por Trayhurn e Wood (2004), os investigadores analisaram os dados recolhidos de vários estudos tendo como ponto central a ISBG e o papel do TA como fonte de algumas proteínas características da resposta inflamatória. A justificação para a conexão existente entre obesidade e ISBG está nos elevados níveis de marcadores inflamatórios, como por exemplo a IL-6, o TNF α e algumas das APP, entre as quais a CRP, presentes na circulação sanguínea. É cada vez mais evidente que esse tipo de estado inflamatório, quando contínuo, pode originar desordens metabólicas como as que já foram anteriormente referidas. A ideia

de que a ISBG é uma consequência da obesidade é o panorama mais amplamente aceite, porém tem sido posta em causa a veracidade científica dessa assunção e, ao invés de causa, a obesidade tem sido analisada como sintoma de doença inflamatória. Nesse sentido, uma das questões centrais é descobrir a proveniência dos marcadores inflamatórios que caracterizam a obesidade. Os pesquisadores aventaram três eventuais origens: 1) as células do sistema imunitário, o fígado e outros órgãos que não o TA; 2) o TA segrega factores que estimulam a libertação de marcadores inflamatórios e das APP a partir do fígado ou de outros órgãos; 3) os próprios adipócitos libertam a maior parte dos marcadores inflamatórios, em proporção directa ao excesso de gordura corporal existente. Dentre todas as adipocinas, talvez o TNF α deva ocupar o topo da hierarquia dado o papel predecessor que desempenha – por exemplo o TNF α precede a produção da IL-6 e de algumas APP (Trayhurn e Wood, 2004).

O trabalho de Mohamed-Ali et al. (1997) comprovou que a IL-6 é produzida pelo TA e é libertada na circulação sanguínea. Embora actue localmente, a correlação positiva existente entre concentração plasmática da IL-6, obesidade e resistência à insulina, sugere que essa citocina também actua a nível central, vinculando a comunicação entre o TA e o sistema nervoso na regulação do equilíbrio energético. A IL-6 é a principal citocina estimuladora da CRP e, comprovado o seu estatuto de adipocina, não é estranho que um indivíduo obeso acuse elevados índices da CRP. Portanto, alguns dos aspectos presentes num processo inflamatório podem surgir indirectamente associados ao excesso de TA. Essa poderá ser uma razão justificadora da ISBG que acompanha a obesidade e da ligação entre esta última e outras desordens metabólicas (Trayhurn e Wood, 2004).

Contudo, é importante estudar por que razão o TA liberta factores inflamatórios e por que é que estes aumentam notoriamente à medida que a massa do TA também aumenta. Nesse processo o TA pode, como é óbvio, estar contribuindo para o normal desenvolvimento de respostas inflamatórias localizadas em partes distintas do corpo ou, alternativamente, a ISBG pode decorrer de uma inflamação instalada no próprio TA. Se a inflamação ocorre realmente no TA, ou pelo menos se se inicia nele, então os níveis elevados de marcadores inflamatórios reflectem um extravasamento proveniente desse tecido e, nesse caso, a resistência à insulina seria uma consequência accidental. Não havendo argumentos em contrário, essa parece ser uma perspectiva razoável e, desse modo, passa a ser pertinente compreender a origem e os mecanismos da inflamação decorrente no interior do TA. Uma das explicações sugeridas é a de que esta surge como

uma resposta à insuficiência de oxigénio que atinge partes do TA, durante o progressivo desenvolvimento da obesidade, porque a expansão desse tecido faz com que a eficácia da vascularização existente diminua, tornando-a incapaz de manter o fornecimento normal de oxigénio. Assim, nas partes afectadas desencadeia-se uma resposta inflamatória que serve para aumentar o fluxo sanguíneo e estimular a revascularização (Trayhurn e Wood, 2004).

Algumas evidências indicam que na diabetes tipo II há uma resposta da fase aguda normalmente associada aos índices de certas citocinas presentes nessa doença, delatando, até certo ponto, uma resposta paralela do sistema imunitário. Antes de surgirem alguns dos estudos já referidos nesta monografia, Pickup e Crook (1998) haviam decidido analisar o assunto considerando a possibilidade de que os mecanismos da resposta da fase aguda poderiam estar implicados na fisiologia patológica de muitos dos aspectos da diabetes tipo II e de algumas desordens metabólicas, incluindo a aterosclerose, a resistência à insulina, a dislipidémia e a obesidade. A resposta da fase aguda tem o objectivo primário de favorecer a protecção do organismo, contudo os investigadores avançaram a possibilidade de que uma activação prolongada dessa resposta, ao invés de benefícios, provoca malefícios para a saúde, especialmente em indivíduos que desenvolvem a diabetes tipo II. No decorrer de uma inflamação ou infecção, a concentração das APP, entre as quais a CRP e a amiloide A, tende, geralmente, a aumentar contribuindo assim para a defesa, regeneração e adaptação do organismo. As APP são produzidas pelo fígado e as principais citocinas que as estimulam, reconhecidamente o TNF α , a IL-1 e a IL-6, têm também uma acção, de carácter mais central, sobre o sistema nervoso, controlando o comportamento neuroendócrino e a resposta fisiológica. Pickup e Crook (1998) propuseram que a diabetes tipo II é uma doença inflamatória na qual elevadas concentrações de citocinas são segregadas por diversos tecidos e células do corpo, sob a influência de estímulos tais como a sobrenutrição, em indivíduos que apresentam tendência para produzirem respostas fisiológicas desproporcionadas. A dislipidémia que acompanha a diabetes tipo II segue um padrão muito semelhante àquele verificado aquando de uma resposta da fase aguda relatado em diversos estudos. As citocinas há pouco mencionadas promovem a libertação de algumas APP correlacionadas com o risco de aterosclerose e que actuam no cérebro estimulando a libertação de cortisol, uma hormona supra-renal que contribui para a obesidade e a resistência à insulina. Na diabetes tipo II, quando associada a outras desordens metabólicas, a concentração dessas proteínas encontra-se aumentada e

é interessante realçar a CRP e a amiloide A. Quanto à CRP, vários são os estudos que estabelecem uma relação estatística positiva entre essa APP e o risco de doença cardiovascular, embora ainda não tenha sido proposto qualquer mecanismo de actuação. Já a amiloide A melhora a faculdade das HDL (do inglês high-density lipoproteins) – proteínas responsáveis pelo transporte de um importante lípido utilizado na reparação dos tecidos celulares, o colesterol – se ligarem aos macrófagos, actuando como um sinal que redirecciona as HDL colesterol do fígado para os macrófagos para a reparação tecidular. Desse modo, a elevada concentração da amiloide A na diabetes tipo II pode contribuir para uma diminuição da disponibilidade da HDL, que afecta inclusive os macrófagos presentes na placa de ateroma, constituindo assim parte da razão para o risco aumentado de doença cardiovascular na diabetes tipo II (Pickup e Crook, 1998).

Não podemos, no entanto, tomar toda esta análise de uma forma categórica, até porque nem todas as pessoas com doenças inflamatórias desenvolvem diabetes e nem todos os diabéticos desenvolvem desordens metabólicas associadas a processos inflamatórios latentes. A susceptibilidade individual, genética ou adquirida, e a sensibilidade às citocinas e/ou às APP têm um peso muito forte no diagnóstico de cada caso (Pickup e Crook, 1998).

A obesidade e a diabetes tipo II estão estatisticamente associadas a uma acção diminuída da insulina sobre os tecidos celulares periféricos, tais como musculatura esquelética e TA. Por sua vez, Bastard et al. (2002), partindo de trabalhos anteriores que demonstraram haver correlação positiva entre a IL-6, o BMI e a sensibilidade à insulina, propuseram-se estudar a ligação entre a adipocina IL-6 e a sensibilidade à insulina em indivíduos obesos com e sem diabetes tipo II. Os resultados do estudo confirmaram uma associação já verificada por outros investigadores entre os índices da IL-6, da CRP e da acção da insulina, encontrando-se os primeiros dois elevados e o último diminuído. Além disso também foram detectadas concentrações alteradas nos ácidos gordos circulantes, pelo que há a possibilidade da resistência à insulina associada à IL-6 poder levar ao aumento da lipólise. Se a IL-6 realmente reduz a acção da insulina, isso significa que ela pode actuar localmente nos tecidos periféricos e que, para isso, as células destes devem apresentar receptores da IL-6. O estudo de Bastard et al. (2002), através de análises laboratoriais específicas, veio mostrar que 60% dos adipócitos do TA subcutâneo abdominal apresentam receptores para a IL-6 e que a concentração plasmática desta citocina em indivíduos obesos está fortemente correlacionada com a resistência à insulina. Embora os mecanismos segundo os quais a IL-6 participa no

processo não sejam inteiramente conhecidos, supõe-se que ela actue causando mudanças em proteínas e/ou enzimas envolvidas na sequência das reacções bioquímicas que determinam a captação da insulina pelas células (Bastard et al., 2002).

É bem possível que os elementos da resposta da fase aguda, designadamente as citocinas e as APP, em conjunto com outros factores, contribuam para algumas desordens metabólicas associadas à obesidade. Por exemplo, em relação à dislipidémia, Watt et al. (2004) demonstraram que a expressão genética da HSL, bem como a sua actividade, encontram-se diminuídas no TA de pacientes com diabetes tipo II e que a IL-6, embora aumente o mRNA HSL, não aumenta a actividade da HSL. Os resultados desse estudo melhoram os nossos conhecimentos acerca dos processos de lipólise envolvidos na patologia da diabetes tipo II (Watt et al., 2004).

Numa análise recentemente realizada por Rudin e Barzilai (2005) são referidas evidências de que a IL-6 é uma adipocina cuja expressão é directamente proporcional ao grau de obesidade e de que a sua concentração sanguínea sofre uma diminuição considerável com a perda de peso. A IL-6 é apontada como um indicador do desenvolvimento de doenças cardiovasculares e de diabetes, e, em estudos com infusões da IL-6 em modelos experimentais, é mencionada como possível causadora de dislipidémia, glicémia elevada e resistência à insulina. Além disso, a IL-6 diminui a expressão da adiponectina, uma adipocina “anti-diabética”, e induz a produção da CRP (Rudin e Barzilai, 2005).

Os resultados dos diversos estudos realizados sobre a matéria nem sempre são convergentes pelo que seria precipitado tirar conclusões definitivas acerca do papel fisiológico, e eventualmente terapêutico, da IL-6. No entanto, os seus efeitos metabólicos parecem ser importantes durante períodos de maior solicitação, como são os casos do EF e das doenças, porque os aumentos da glicémia e da resistência à insulina que acompanham esses períodos podem representar adaptações temporárias que ajudam a direccionar a energia disponível para a defesa do organismo e não para a acumulação de gordura corporal ou para o crescimento (Tsigos et al., 1997).

4.3.1. Exercício Físico e Inflamação Sistémica de Baixo Grau

A obesidade tem sido encarada, cada vez mais, como um grave problema de saúde por causa da sua relação estreita com diversos factores de risco de doenças cardiovasculares. Ultimamente tem-se descoberto que a ISBG é um importante factor

nesse cenário, uma vez que o TA liberta citocinas inflamatórias que, directa ou indirectamente, estão implicadas no desencadeamento e/ou na manutenção de complicações cardiovasculares. Em contrapartida, os estudos longitudinais demonstram que os indivíduos obesos com uma boa condição física têm a mesma probabilidade de desenvolverem tais doenças que os não obesos sem boa condição física. Assim, uma intervenção no estilo de vida, com particular incidência sobre a dieta alimentar e a actividade física, que promova uma boa condição física e a redução da gordura corporal, tende a neutralizar essa relação adversa entre a obesidade e as doenças afins. Tudo leva a crer que essa neutralização provém de uma melhoria do perfil inflamatório sistémico, com o decréscimo dos parâmetros IL-6 e TNF α da resposta inflamatória (Halle et al., 2001).

Halle et al. (2001) estudaram quatro grupos de crianças: obesos com boa condição física (O+), obesos sem boa condição física (O-), não obesos com boa condição física (NO+), não obesos sem boa condição física (NO-); mediram vários marcadores inflamatórios, entre os quais a IL-6 e o TNF α , e o perfil lipídico, utilizando o colesterol, os triglicerídeos e as lipoproteínas como indicadores. Os grupos O apresentaram maiores concentrações de marcadores inflamatórios do que os NO. A análise dos lípidos não mostrou diferença significativa a não ser ao nível das lipoproteínas, onde os grupos O apresentaram menores concentrações da HDL colesterol. O grupo O- apresentou valores superiores para os marcadores inflamatórios estudados enquanto que o grupo O+ apresentou valores tão baixos quanto o grupo NO+ para os mesmos marcadores. Os valores do TNF α estiveram particularmente elevados para os grupos O- e NO-. Ao que parece os valores dos marcadores inflamatórios encontram-se mais elevados nas crianças obesas, porém a boa condição física contraria essa associação (Halle et al., 2001).

Num estudo anterior, a ISBG já havia sido associada às crianças com excesso de peso. No estudo de Halle et al. (2001) a constatação de valores elevados de diferentes APP veio apoiar essa hipótese. A secreção aumentada de marcadores inflamatórios a partir do TA talvez explique os resultados obtidos, contudo não podem ser relacionados com as doenças subjacentes à obesidade porque as crianças examinadas foram consideradas clinicamente saudáveis. O TNF α é um importante regulador da função e do tamanho do TA/adipócito, influenciando, portanto, o desenvolvimento da resistência à insulina e de outras desordens metabólicas. Por outro lado, a síntese hepática das APP fibrinogénio, ferritina e plasminogénio, é explicitamente influenciada pelas citocinas

IL-6 e TNF α . As referidas APP são factores de risco independentes para complicações cardiovasculares. A condição física esteve inversamente correlacionada com os parâmetros inflamatórios considerados. Assim, o grupo O- apresentou valores superiores para a IL-6 enquanto que os grupos O+ e NO+ apresentaram níveis igualmente baixos. Por outro lado, o TNF α parece estar mais relacionado com a condição física do que com a obesidade uma vez que foram encontrados valores semelhantes dessa citocina entre os grupos O- e NO-. A partir dessa informação pode-se inferir que a obesidade e a condição física influenciam os parâmetros inflamatórios de maneiras distintas. Em estudos realizados com adultos os valores da IL-6, do TNF α e da CRP diminuíram após uma intervenção de longo prazo na dieta alimentar. Os investigadores propuseram que o menor risco de doenças cardiovasculares passível de se verificar no grupo O+ não é explicado apenas por um perfil lipídico favorável – até porque os grupos O apresentaram um perfil lipídico igualmente menos favorável do que aquele apresentado pelos grupos NO – mas também pode ser explicado pela menor quantidade de marcadores inflamatórios existentes. Por fim, uma dieta alimentar devidamente elaborada e respeitada é, sem dúvida, decisiva no combate à obesidade e suas complicações. Contudo a condição física e o EF, através de uma redução dos parâmetros da ISBG e de outros benefícios preventivos multi-factoriais inerentes ao EF, são factores efectivos para a melhoria da condição cardiovascular, que se contrapõem às consequências malignas da obesidade denunciadas por alguns estudos realizados na área. Dado ter-se tratado de um estudo transversal, ficou por esclarecer se a ISBG, juntamente com um perfil lipídico desfavorável, está associada a um risco subsequente de doença cardiovascular na vida adulta (Halle et al., 2001).

É sabido que o EF melhora a sensibilidade à insulina e reduz o risco de surgimento da diabetes tipo II e de doenças cardiovasculares. Pischon et al. (2003) realizaram um estudo no intuito de descobrirem alguns dos mecanismos que estão na base desses benefícios, abordando a questão tendo em conta os marcadores inflamatórios frequentemente associados à obesidade como possíveis mediadores do processo de desenvolvimento das patologias referidas. Os investigadores basearam-se em trabalhos anteriores que inter-relacionam a expressão aumentada da IL-6, do TNF α e da CRP com o BMI, a resistência à insulina e as doenças cardiovasculares. A ideia sugerida é a de que o EF, levando a uma redução da gordura corporal, possa diminuir a quantidade circulante de marcadores inflamatórios com origem no TA e, conseqüentemente, o risco de desenvolvimento das referidas doenças crónicas. O

objectivo do estudo foi investigar a relação entre o EF e os marcadores inflamatórios associados à obesidade e ainda examinar de que modo essa relação influencia a sensibilidade à insulina. Verificou-se que há uma associação inversa significativa entre o EF e os marcadores inflamatórios considerados. É possível que tal resultado se deva a menor quantidade de gordura corporal existente em indivíduos com níveis superiores de EF. Quanto à sensibilidade à insulina, pode verificar-se que aumentou com o EF. O papel causal que a IL-6 desempenha na fisiologia patológica da resistência à insulina está fragmentado pelas evidências de variados estudos. A quantidade de análises estatísticas realizadas sobre a matéria já deixou claro que há uma relação sólida entre a concentração plasmática da IL-6, o TA e a resistência à insulina, da qual se salienta que a perda de peso, acompanhada pela melhoria da sensibilidade à insulina, implica uma redução dos valores da IL-6. A IL-6 aumenta a quantidade basal de cálcio intracelular que, por sua vez, interfere negativamente com activação de uma proteína responsável pelo transporte da glicose, cuja estimulação é mediada pela insulina. Em linha com essa explicação estão alguns estudos que resultaram numa glicémia elevada devido a infusões da IL-6. A relação inversa entre o EF e os valores da IL-6, do TNF α , da CRP e do BMI sugere que a actividade física regular provoca a diminuição do nível da ISBG parcialmente por causa de uma redução do peso corporal. No entanto, não podemos concluir que a redução dos marcadores inflamatórios tem algum efeito directo sobre a resistência à insulina. Embora este não tenha sido um estudo longitudinal, considerando a relativa estabilidade dos valores medidos, pode-se generalizar que o EF diminui o nível da ISBG, contribuindo para o menor risco de doenças relacionadas com a obesidade (Pischon et al., 2003).

Como já foi referido nesta monografia, a IL-6 é cada vez mais reconhecida como uma citocina anti-inflamatória que promove alterações fisiológicas benéficas durante o EF. Num artigo recentemente publicado, Bruunsgaard (2005) analisou como é que a afirmação anterior se encaixa com as observações consistentes de que concentrações elevadas da IL-6 constituem um forte risco para o desenvolvimento de doenças crónicas associadas à ISBG. De acordo com a opinião do investigador, a ISBG é uma causa e uma consequência de pequenos processos patológicos em estados de doença crónica, em que a produção local do TNF α aparece como um importante desencadeador biológico, contribuindo para o surgimento de um perfil pro-inflamatório prejudicial. As concentrações da IL-6, da CRP e de outros mediadores subsequentes da cadeia inflamatória encontram-se aumentadas por razões não independentes mas sim em

resposta à produção local do TNF α . A actividade muscular durante o EF induz a libertação de quantidades consideráveis da IL-6, independentemente de uma estimulação do TNF α . Acredita-se que esse fenómeno bioquímico tem o propósito de garantir o fornecimento de substrato energético para o músculo em actividade e, ao mesmo tempo, acarreta uma resposta sistémica anti-inflamatória. Talvez isso explique porque a actividade do TNF α se encontra diminuída após uma sessão de EF. A diminuição dos marcadores inflamatórios induzida pelo EF constitui uma explicação plausível para a relação entre actividade física regular, prevenção e abrandamento dos sintomas de doenças crónicas associadas à ISBG. Ao que parece, em situações normais, há um equilíbrio finamente mantido pelos diferentes tecidos e órgãos do corpo entre as actividades pro-inflamatórias e anti-inflamatórias, a fim de assegurar um estado harmonioso de saúde. A obesidade perturba esse equilíbrio provocando alterações nas concentrações de marcadores inflamatórios. A inactividade física, quer através da sua estreita relação com a obesidade, quer através da sua inacção na indução de uma resposta sistémica anti-inflamatória, contribui para a instalação da ISBG (Bruunsgaard, 2005).

III. PROPOSTA PARA UM PROJECTO DE INVESTIGAÇÃO

1. IDENTIFICAÇÃO DO PROJECTO

1.1. Designação do Estudo

Estudo da associação existente entre alguns marcadores inflamatórios sanguíneos – particularmente a IL-6, o TNF α e a CRP – em indivíduos obesos, com e sem diabetes tipo II, que praticam actividade física regular, e a evolução dessas e de outras desordens metabólicas relacionadas com a obesidade.

1.2. Área Temática

Exercício Físico e Obesidade.

1.3. Palavras-Chave

Exercício físico, obesidade, índice de massa corporal, marcadores inflamatórios, inflamação sistémica de baixo grau, proteínas da fase aguda, resistência à insulina, diabetes tipo II, perfil lipídico, doenças cardiovasculares.

1.4. Início e Conclusão do Estudo

O estudo será realizado durante um período de três anos, sem data específica para o seu início, ficando este apenas dependente da obtenção de uma amostra que preencha os requisitos necessários à sua consecução.

2. DESCRIÇÃO DO PROJECTO

2.1. Apresentação do Problema

Actualmente a obesidade é considerada um sério problema clínico por causa da sua estreita relação com o desenvolvimento de diversas patologias, entre as quais se destacam as doenças cardiovasculares e a diabetes tipo II, associadas a um estado

concomitante de inflamação sistémica de baixo grau (ISBG). Este último factor abre uma nova perspectiva segundo a qual a questão da obesidade e doenças relacionadas pode ser abordada, ou seja, o estudo do papel que os marcadores inflamatórios desempenham nesse contexto patológico (Pickup e Crook, 1998; Rudin e Barzilai, 2005).

Mohamed-Ali et al. (1997) comprovou que a IL-6 é produzida pelo tecido adiposo em proporções consideráveis, que contribuem para a alteração da concentração sanguínea desta citocina. A IL-6 é um dos principais estimuladores da CRP, uma proteína da fase aguda (APP) produzida pelo fígado, fortemente relacionada com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Haverkate et al., 1997 e Ridker et al., 1997, citados em Pickup e Crook, 1998). Portanto, uma vez que uma das características dos indivíduos obesos é a maior quantidade de tecido adiposo, o que implica, conseqüentemente, maiores concentrações sanguíneas da IL-6, não é surpreendente que os mesmos apresentem um risco aumentado de doenças cardiovasculares. Contudo, a opinião dos investigadores acerca do papel benéfico ou maléfico dos marcadores inflamatórios não é concordante.

Trayhurn e Wood (2004), numa revisão de literatura onde reuniram os dados de diversos estudos realizados acerca da relação existente entre o tecido adiposo e os valores dos marcadores inflamatórios presentes na circulação sanguínea, concluíram que é cada vez mais evidente a associação entre a ISBG, a obesidade e as desordens metabólicas afins. Se por um lado, o estado de ISBG pode ser denunciador de patologias latentes, por outro lado pode significar uma resposta de adaptação do organismo a um desequilíbrio metabólico. Essa hipótese foi sugerida por Trayhurn e Wood (2004), partindo do princípio de que a ISBG tem uma origem e uma acção localizada – o tecido adiposo – mas que se repercute em todo o organismo. Parte dos benefícios da ISBG reside na sua faculdade de promover a revascularização no tecido adiposo, atenuando assim estados inflamatórios decorrentes do insuficiente fornecimento de oxigénio. Além disso, tendo em conta os resultados, e respectiva discussão, de estudos realizados por Lingsø et al. (2002) e Wallenius et al. (citado em Lingsø et al., 2002), especulou-se acerca da possibilidade da IL-6 ser uma potencial estimuladora da lipólise, porque a elevação da sua concentração sanguínea, durante e após o exercício físico, antecede aquela verificada em relação ao glicerol e aos ácidos gordos. Em contrapartida, Pickup e Crook (1998) haviam proposto a hipótese de que o TNF α , a IL-1 e a IL-6 seriam responsáveis indirectos do agravamento do estado de

obesidade, já que algumas das APP das quais essas citocinas são as principais indutoras, actuam ao nível do sistema nervoso central, estimulando a libertação de cortisol, uma hormona que contribui para o desenvolvimento da obesidade e da resistência à insulina.

Os resultados de um estudo realizado por Bastard et al. (2002) confirmaram a correlação positiva, anteriormente verificada por outros investigadores, entre a IL-6 e a resistência à insulina, o que vai ao encontro da maior tendência dos indivíduos obesos desenvolverem diabetes tipo II. Um dos mecanismos avançados para a justificação desse fenómeno coloca a IL-6 como bloqueadora das reacções bioquímicas implicadas na captação da insulina pelas células, baseando-se no facto de que há uma presença consistente de receptores para a IL-6 nos tecidos periféricos, nomeadamente no tecido adiposo.

Está claro que os marcadores inflamatórios desempenham um papel relevante nos processos metabólicos de indivíduos com obesidade. Porém, se esse papel é benéfico ou prejudicial é uma questão ainda por responder.

É nesse contexto que o exercício físico se apresenta como um importante instrumento terapêutico, não só pelos seus benefícios multi-factoriais, mas também porque provoca uma diminuição do nível da ISBG, concretamente através da redução da concentração sanguínea dos marcadores inflamatórios já referidos, atenuando assim o risco de desenvolvimento de doenças associadas à obesidade (Halle et al., 2001; Pischon et al., 2003; Bruunsgaard, 2005).

2.2. Objectivos do Estudo

Trata-se de um estudo longitudinal a médio prazo cujos objectivos são:

- analisar o efeito do exercício físico sobre a evolução da concentração sanguínea dos marcadores inflamatórios IL-6, TNF α e CRP;
- estabelecer uma relação entre essa evolução e o desenvolvimento e/ou regressão da diabetes tipo II e a tendência para outras complicações de saúde associadas à obesidade.

2.3. Formulação de Hipóteses

A análise de alguns estudos realizados sobre a matéria não suscitou o levantamento de quaisquer hipóteses em particular porque os resultados não têm sido

inteiramente concordantes. Todavia adiantaremos algumas hipóteses que nos parecem pertinentes e que foram sugeridas por alguns investigadores:

- a actividade física regular, que visa a diminuição da gordura corporal de indivíduos obesos acarreta uma diminuição dos valores dos marcadores inflamatórios sanguíneos que serão alvo deste estudo;
- a diminuição dos valores dos parâmetros inflamatórios sanguíneos reduz o risco de desenvolvimento, ou agravamento, da diabetes tipo II e de outras complicações para a saúde associadas à obesidade.

2.4. Justificação e Pertinência do Estudo

Uma das carências em termos de investigação nesta área é justamente a realização de estudos com maior duração, que garantam o acompanhamento de uma mesma amostra/população por um período mais prolongado, com o fim de averiguar se o exercício físico e a diminuição da gordura corporal resultam efectivamente na redução dos marcadores inflamatórios afectos pela ISBG e, assim, contribuem para contrariar o desenvolvimento da diabetes tipo II e de outras desordens metabólicas associadas à obesidade, confirmando ou não as hipóteses levantadas por estudos com um carácter temporal mais restrito.

Ao analisarmos a literatura existente e ao depararmo-nos com a escassez de estudos longitudinais nesta temática, que se revela de grande importância para a compreensão dos mecanismos fisiológicos envolvidos nas complicações para a saúde anteriormente referidas e dos benefícios provenientes do exercício físico, surgiu-nos a ideia de realizar um estudo a médio prazo que tenha em conta exactamente os parâmetros implicados na problemática apresentada e que possa contribuir para o enriquecimento dos conhecimentos nesta área de estudo.

3. METODOLOGIA

3.1. Amostra Populacional

A amostra deverá ser constituída por 30 a 40 indivíduos obesos, metade dos quais deve apresentar diabetes tipo II ou, pelo menos, resistência à insulina. A fim de conferir maior uniformidade à amostra, e eliminar eventuais variações de diversas

ordens atribuíveis à idade e ao sexo, julgamos coerente estabelecer um intervalo de idades compreendido entre os 30 e os 35 anos, bem como a participação exclusiva de indivíduos do sexo masculino. Desse modo pretende-se ir ao encontro de uma maior disponibilidade individual em termos sociais – ainda que o estudo não tome demasiado tempo – bem como de um enquadramento onde não se coloquem em causa questões de maturidade biológica, sem contudo roçar um limiar etário que facilite a atribuição dos parâmetros analisados ao envelhecimento biológico. Apesar da especificidade da amostra pretendida julgamos que a mesma é perfeitamente obténível, uma vez que, devido à evolução do estilo de vida na nossa sociedade, é relativamente comum encontrar indivíduos obesos dentro da faixa etária pretendida, o que, por si só, aumenta a probabilidade de se encontrar aqueles que tenham desenvolvido diabetes tipo II.

É por essas razões, de certo modo limitativas, que a nossa amostra tem um número reduzido de elementos. No entanto, sem esquecer que a principal característica deste estudo é o acompanhamento prolongado no tempo, à semelhança do que aconteceu noutros estudos analisados neste trabalho, uma amostra relativamente reduzida não será com certeza impeditiva de se retirarem conclusões pertinentes em função dos objectivos estabelecidos, mesmo que estas tragam restrições em relação à generalização dos resultados, dado que a sua importância estatística em termos de universo será relativamente baixa.

3.2. Protocolo Experimental

Previamente à obtenção definitiva da amostra, a condição de obeso deverá ser aferida pela determinação do índice de massa corporal (consultar Anexo 1 para Determinação do Índice de Massa Corporal) pois este revela-se o método mais corrente e economicamente viável, embora não seja o mais rigoroso. A condição de diabético tipo II será confirmada através da aplicação de um teste oral de tolerância à glicose com o devido consentimento da pessoa em causa (consultar Anexo 2 para Termo de Concordância e consultar Anexo 3 para Procedimentos do Teste Oral de Tolerância à Glicose). Imediatamente após esta fase inicial de obtenção e caracterização da amostra, os participantes deverão apresentar um atestado médico para a prática de exercício físico.

Reunida a amostra definitiva, esta será dividida em dois grupos em função da manifesta vontade dos participantes em praticar actividade física regular ou não. Cada

um desses grupos será ainda dividido em outros dois determinados pela condição de diabético tipo II ou não. Assim, haverá um total de quatro grupos, designados por G+, GD+, G- e GD-, cada um com cerca de 10 indivíduos, conforme se apresenta no quadro a seguir. O propósito desta categorização é proporcionar diversas combinações comparativas, enriquecendo, desse modo, a posterior discussão dos resultados, na qual o grupo que não pratica exercício físico servirá como grupo de controlo.

Quadro 3 – Divisão da amostra em grupos.

	Pratica exercício físico	Não pratica exercício físico
Não diabético	G+	G-
Diabético tipo II	GD+	GD-

Os indivíduos incluídos no grupo que pratica exercício físico deverão ter uma actividade física regular, com pelo menos três sessões semanais com a duração mínima de uma hora. A fim de evitar demasiados condicionalismos que interfiram negativamente com a disposição das pessoas que voluntariamente participam no estudo, colocamos a possibilidade da actividade física regular poder incluir desportos individuais ou colectivos, onde predomine a utilização da via energética aeróbia. Porém, se não for esse o caso, esta deverá desenvolver-se em moldes semelhantes aos utilizados durante os momentos de avaliação do estudo, ou seja, marcha a uma intensidade compreendida entre 60-70% da frequência cardíaca máxima. Como é óbvio, ao grupo de indivíduos que não pratica exercício físico, não será feita qualquer restrição nesse sentido. Relativamente à dieta alimentar também não será feita qualquer restrição aos participantes.

O estudo desenvolver-se-á ao longo de três anos, com momentos de avaliação semestrais, perfazendo um total de seis avaliações, e terá início logo que esteja reunida a amostra definitiva, e estejam assinados os termos de concordância e apresentados os atestados médicos. O intervalo de tempo estabelecido entre cada momento de avaliação, bem como a duração total do projecto, justificam-se não só por questões orçamentais, mas também porque nos parecem suficientes para se verificarem alterações nos parâmetros em estudo. O calendário seguido será acordado entre todos, e nele serão registados a hora, o local e as datas específicos para a recolha de dados. Nesta etapa o calendário surgirá apenas com uma estrutura geral, dado estarmos numa fase preparatória dos trabalhos. Convém ainda mencionar que antes do início do estudo terá lugar uma sessão de esclarecimento, com data a determinar, acerca dos procedimentos a

realizar e na qual serão entregues os referidos calendários que incluem a sequência de eventos de cada momento de avaliação (consultar Anexo 4 para Calendário dos Momentos de Avaliação). O projecto deverá decorrer sem qualquer interferência com o normal acompanhamento clínico dos indivíduos envolvidos.

O primeiro momento de avaliação servirá para determinar os valores iniciais dos parâmetros em estudo para cada indivíduo e o último os valores finais, de modo a que seja possível calcular o diferencial entre cada momento, verificando se ocorreram ou não alterações. Além disso, após o último momento de avaliação todos os indivíduos deverão ser submetidos ao teste oral de tolerância à glicose com o intuito de estabelecer qual a evolução que houve nesse sentido.

Todos os indivíduos deverão estar presentes em jejum de pelo menos seis horas, na hora, local e datas estabelecidos. Cada momento de avaliação terá a sequência de eventos que está discriminada a seguir e na qual todos os indivíduos deverão participar:

- 8h30-9h: medição do peso corporal e 1ª colheita de sangue;
- 9h-9h25: pequeno-almoço;
- 9h25-9h50: repouso;
- 9h50-10h: aquecimento;
- 10h-11h: sessão de exercício físico;
- 11h-11h20: alongamentos e retorno à calma;
- 11h20-11h30: 2ª colheita de sangue;
- 11h30: marcação da data para o próximo momento de avaliação.

O pequeno-almoço será igualmente doseado para todos os indivíduos da amostra e a quantidade de nutrientes ingeridos, nomeadamente carboidratos, proteínas e lípidos, deverá estar devidamente calculada.

Na sessão de exercício físico será utilizada a marcha a uma intensidade compreendida entre 60-70% da frequência cardíaca máxima. O controlo da intensidade será realizado de forma precisa através da utilização de monitores de frequência cardíaca. Na falta destes adoptar-se-á a palpação do pulso radial como meio de monitorização.

Cada momento de avaliação será acompanhado por pessoas pertencentes à equipa de investigação e as colheitas de sangue serão realizadas por técnicos qualificados. Estas deverão ser devidamente acondicionadas para subsequente análise laboratorial.

A análise laboratorial deverá incluir a quantificação da glicémia, dos marcadores inflamatórios IL-6, TNF α e CRP, e da concentração sanguínea de indicadores do perfil lipídico, tais como o colesterol, os triglicérides, o glicerol e os ácidos gordos circulantes, as LDL e as HDL (do inglês low-density lipoproteins e high-density lipoproteins respectivamente). O peso corporal dos participantes em cada momento de avaliação será outro aspecto a ter em conta, devendo ser medido em jejum, antes da primeira colheita de sangue. Os resultados obtidos serão registados em fichas individuais concebidas para o efeito (consultar Anexo 5 para Ficha Individual de Registos).

Após o último momento de avaliação, a equipa de investigação passará ao processamento estatístico e à análise dos dados obtidos.

3.3. Calendário dos Momentos de Avaliação

Como já foi referido, a calendarização a seguir apresentada não tem um carácter definitivo, constituindo, por isso, apenas um quadro com a periodização geral dos momentos de avaliação e respectivas sequências de eventos, pois o início do estudo está dependente da reunião de uma amostra populacional compatível com as condições estabelecidas.

Quadro 4 – Calendarização dos momentos de avaliação.

Momentos de avaliação	Observações	Sequência de eventos
Data: ___/___/___ Local: _____	Determinação dos valores iniciais dos parâmetros em estudo para cada indivíduo	<ul style="list-style-type: none"> • 8h30-9h: pesagem e 1ª colheita de sangue • 9h-9h25: pequeno-almoço • 9h25-9h50: repouso
(os subsequentes momentos de avaliação decorrerão semestralmente, seguindo a mesma sequência de eventos, ao longo de três anos)		<ul style="list-style-type: none"> • 9h50-10h: aquecimento • 10h-11h: sessão de exercício físico • 11h-11h20: alongamentos e retorno à calma • 11h20-11h30: 2ª colheita de sangue • 11h30: marcação da data para o próximo momento de avaliação
Data: ___/___/___ Local: _____	Determinação dos valores finais dos parâmetros em estudo para cada indivíduo	

4. ORÇAMENTO GLOBAL DO PROJECTO

Quadro 5 – Despesas previstas para o projecto.

Denominação da despesa	Descrição	Preços		
		Unitários	Sub-totais ⁽¹⁾	
		TOTG ⁽³⁾	10€	400€
Obtenção de serviços especializados ⁽²⁾	Análises laboratoriais e trabalho de campo prestado por técnicos especializados (inclui despesas materiais)	Glicémia	2.5€	1200€
		IL-6/TNF α	63€	30240€
		CRP	15€	7200€
		Colesterol	3.75€	1800€
		Triglicérideos	6€	2880€
		LDL/HDL	10€	4800€
Deslocações ⁽⁴⁾	Transporte dos participantes para o local onde serão realizadas as avaliações		2.5€	600€
	Outras	Pequenos-almoços	3.5€	840€
			Despesa total	49960€

⁽¹⁾ 6 momentos de avaliação cada um com 2 colheitas de sangue que incidem sobre 40 participantes

⁽²⁾ valores fornecidos por um laboratório de análises clínicas

⁽³⁾ teste oral de tolerância à glicose, realizado apenas no início do estudo

⁽⁴⁾ o preço total das deslocações inclui ida e volta, e foi estimado partindo do princípio que cada participante reside num raio máximo de 10km do local onde serão realizadas as avaliações

IV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

- Abade, H. M. (2002). *Efeito da Suplementação com Carbohidratos em Parâmetros da Função Imunitária, após Exercício Físico Intenso e Prolongado*. Monografia nº 269. Universidade de Coimbra.
- Apfeldorfer, G. (1997). *Como Logo Existo – Excesso de Peso e Perturbações do Comportamento Alimentar*. Lisboa: Instituto Piaget.
- Barata, J. T. (2003). *Mexa-se... pela sua Saúde: Guia Prático de Actividades Físicas e de Emagrecimento para Todos* (1ª edição). Lisboa: Publicações Dom Quixote.
- Bastard, J., Maachi, M., Nhieu, J. T., Jardel, C., Bruckert, E., Grimaldi, A., Robert, J., Capeau, J. e Hainque, B. (2002). Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both *in vivo* and *in vitro*. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 87, nº 5, pp. 2084-2089.
- Biddle, S. H. e Mutrie, N. (2001). *Psychology of Physical Activity: Determinants, Well-Being, and Interventions* (1ª edição). Londres: Routledge.
- Bouchard, C., ed. (2000). *Physical Activity and Obesity*. Human Kinetics Publishers.
- Bruunsgaard, H. (2005). Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, vol. 78, pp. 819-835.
- Ehrman, J. K., Paul, Gordon, P. M., Visich, P. S. e Keteyian, S. J. eds. (2003). *Clinical Exercise Physiology*. Human Kinetics Publishers.

- Fäldt, J., Wernstedt, I., Fitzgerald, S. M., Wallenius, K., Bergström, G. e Jansson, J. (2004). Reduced exercise endurance in interleukin-6 deficient mice. *Endocrinology*, vol. 145, nº 6, pp. 2680-2686.
- Febbraio, M. A. e Pedersen, B. K. (2002). Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB Journal*, vol. 16, pp. 1335-1347.
- Gibney, M. J., Vorster, H. H. e Kok, F. J. eds. (2003). *Introduction to Human Nutrition*. Blackwell Science.
- Gibney, M. J., Elia M., Ljungqvist, O. e Dowsett, J. eds. (2005). *Clinical Nutrition*. Blackwell Science.
- Gleeson, M. (2000). Interleukins and exercise. *Journal of Physiology*, vol. 529, pp. 1-1.
- Guerre-Millo, M. (2004). Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes & Metabolism*, vol. 30, nº 1, pp. 13-19.
- Guyton, A. C. e Hall, J. E. (1997). *Tratado de Fisiologia Médica* (9ª edição). Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan.
- Hall, G., Steensberg, A., Sacchetti, M., Fischer, C., Keller, C., Schjerling, P., Hiscock, N., Møller, K., Saltin, B., Febbraio, M. A. e Pedersen, B. K. (2003). Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol 88, nº 7, pp. 3005-3010.
- Halle, M., Korsten-Reck, U., Wolfarth, B. e Berg, A. (2001). Low-grade systemic inflammation in overweight children: impact of physical fitness. *Pediatrics*, vol. 107, nº 1, pp. 1-6.

- Helge, J. W., Stallknecht, B., Pedersen, B. K., Galbo, H., Kiens B. e Richter, E. A. (2002). The effect of graded exercise on IL-6 release and glucose uptake in human skeletal muscle. *Journal of Physiology*, vol. 546, nº 1, pp. 299-305.
- Keller, C., Keller, P., Marshal, S. e Pedersen, B. K. (2003). IL-6 gene expression in human adipose tissue in response to exercise – effect of carbohydrate ingestion. *Journal of Physiology*, vol. 550, nº 3, pp. 927-931.
- Lyngsø, D., Simonsen, L. e Bülow, J. (2002). Interleukin-6 production in human subcutaneous abdominal adipose tissue: the effect of exercise. *Journal of Physiology*, vol. 543, nº 1, pp. 373-378.
- Mackinnon, L. T., (1992). *Exercise and Immunology*. Human Kinetics Publishers.
- Martho, G. R. e Amabis, J. M. (1996). *Biologia dos Organismos – Classificação, Estrutura e Função* (1ª edição). Editora Moderna.
- Mohamed-Ali, V., Goodrick, S., Rawesh, A., Katz, D. R., Miles, J. M., Yudkin, J. S., Klein, S. e Coppack, S. W. (1997). Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , *in vivo*. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 82, nº 12, pp. 4196-4200.
- Mohamed-Ali, V., Flower, L., Sethi, J., Hotamisligil, G., Gray, R., Humphries, S. E., York, D. A. e Pinkney, J. (2001). β -adrenergic regulation of IL-6 release from adipose tissue: *in vivo* and *in vitro* studies. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 86, nº 12, pp. 5864-5869.
- Neary, N. M., Goldstone, A. P. e Bloom, S. R. (2004). Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus. *Clinical Endocrinology*, vol. 60, nº 2, pp. 153-160.

- Nieman, D. C. e Pedersen, B. K. eds. (2000). *Nutrition and Exercise Immunology*. CRC Press.
- Páth, G., Bornstein, S. R., Gurniak, M., Chrousos, G. P., Scherbaum, W. A. e Hauner, H. (2001). Human breast adipocytes express interleukin-6 (IL-6) and its receptor system: increased IL-6 production by β -adrenergic activation and effects of il-6 on adipocyte function. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 86, nº. 5, pp. 2281-2288.
- Pedersen, B. K., Steensberg, A., Fischer, C., Keller, C., Ostrowski, K. e Schjerling, P. (2001a). Exercise and cytokines with particular focus on muscle-derived IL-6. *Exercise Immunology Review*, vol. 7, pp. 18-31.
- Pedersen, B. K., Steensberg, A. e Schjerling, P. (2001b). Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *Journal of Physiology*, vol. 536, pp. 329-337.
- Pedersen, B. K., Steensberg, A., Fischer, C., Keller, C., Keller, P., Plomgaard, P., Wolsk-Petersen, E. e Febbraio, M. (2004). The metabolic role of IL-6 produced during exercise: is IL-6 an exercise factor?. *Proceedings of the Nutrition Society*, vol. 63, nº 2, pp. 263-267.
- Pedersen, B. K. e Febbraio, M. (2005). Muscle-derived interleukin-6: a possible link between skeletal muscle, adipose tissue, liver, and brain. *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 19, nº 5, pp. 371-376.
- Pickup, J. C. e Crook, M. A. (1998). Is Type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system?. *Diabetologia*, vol. 41, nº 10, pp. 1241-1248.
- Pischon, T., Hankinson, S. E., Hotamisligil, G. S., Rifai, N. e Rimm, E. B. (2003). Leisure-time physical activity and reduced plasma levels of obesity-related inflammatory markers. *Obesity Research*, vol. 11, nº 9, pp. 1055-1064.

- Robergs, A. R. e Roberts, S. O. (1997). *Exercise Physiology: Exercise, Performance, and Clinical Applications*. Saint Louis: Mosby-Year Book.
- Roitt, I. M. e Delves, P. J. (2001). *Essential Immunology* (10ª edição). Blackwell Science.
- Rudin, E. e Barzilai, N. (2005). Inflammatory peptides derived from adipose tissue. *Immunity & Ageing*, vol. 2, nº 1, pp. 1-3.
- Silva, A. D., Mesquita, A. F., Santos, M. E., Baldaia, L. e Félix, J. M. (1996). *Terra, Universo de Vida – Biologia, 12º ano*. Porto: Porto Editora.
- Simopoulos, A. P. e Pavlou, K. N. eds. (1997). *Nutrition and Fitness: Metabolic and Behavioral Aspects in Health and Disease*. Karger.
- Simpson, R. J., Wilson, M. R., Black, J. R., Ross, J. A., Whyte, G. P., Guy, K. e Florida-James, G. D. (2005). Immune alterations, lipid peroxidation, and muscle damage following a hill race. *Canadian Journal of Applied Physiology*, vol. 30, nº 2, pp. 196-211.
- Stallone, D. D. (1994). The influence of obesity and its treatment on the immune system. *Nutrition Reviews*, vol. 52, pp. 37-50.
- Starkie, R. L., Arkinstall, M. J., Koukoulas, I., Hawley, J. A. e Febbraio, M. A. (2001). Carbohydrate ingestion attenuates the increase in plasma interleukin-6, but not skeletal muscle interleukin-6 mRNA, during exercise in humans. *Journal of Physiology*, vol. 533, nº 2, pp. 585-591.
- Steensberg, A., Hall, G., Osada, T., Sacchetti, M., Saltin, B. e Pedersen, B. K. (2000). Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *Journal of Physiology*, vol. 529, nº 1, pp. 237-242.

- Steensberg, A., Toft, A. D., Schjerling, P., Halkjær-Kristensen, J. e Pedersen, B. K. (2001a). Plasma interleukin-6 during strenuous exercise: role of epinephrine. *American Journal of Physiology – Cell Physiology*, vol. 281, pp. C1001-C1004.
- Steensberg, A., Febbraio, M. A., Osada, T., Schjerling, P., Hall, G., Saltin, B. e Pedersen, B. K. (2001b). Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen content. *Journal of Physiology*, vol. 537, n° 2, pp. 633-639.
- Steensberg, A. (2003). The role of IL-6 in exercise-induced immune changes and metabolism. *Exercise Immunology Review*, vol. 9, pp 40-47.
- Tomas, E., Kelly, M., Xiang, X., Tsao, T., Keller, C., Keller, P., Luo, Z., Lodish, H., Saha1, A. K., Unger, R. e Ruderman, N. B. (2004). Metabolic and hormonal interactions between muscle and adipose tissue. *Proceedings of the Nutrition Society*, vol. 63, n° 2, pp. 381-385.
- Tomiya, A., Aizawa, T., Nagatomi, R., Sensui, H. e Kokubun, S. (2004). Myofibers express IL-6 after eccentric exercise. *American Journal of Sports Medicine*, vol. 32, pp. 503-508.
- Trayhurn, P. e Wood, I. S. (2004). Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*, vol. 92, n° 3, pp. 347-355.
- Tsigos, C., Papanicolaou, D. A., Kyrou, I., Defensor, R., Mitsiadis, C. S. e Chrousos, G. P. (1997). Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 82, n° 12, pp. 4167-4170.

- Watt, M. J., Carey, A. L., Wolsk-Petersen, E., Kraemer, F. B., Pedersen, B. K. e Febbraio, M. A. (2004). Hormone-sensitive lipase is reduced in the adipose tissue of patients with type 2 diabetes mellitus: influence of IL-6 infusion. *Diabetologia*, vol. 48, nº 1, pp. 105-112.

ANEXOS