

# EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO SOBRE ASPECTOS METABÓLICOS E IMUNOLÓGICOS EM RATOS ADMINISTRADOS COM DEXAMETASONA

## *EFFECTS OF PHYSICAL TRAINING ON METABOLIC AND IMMUNOLOGY ASPECTS IN RATS ADMINISTERED WITH DEXAMETHASONE*

*Daniel Maciel CRESPILO<sup>1</sup>; José Rodrigo PAULI<sup>2</sup>; José Alexandre Curiacos de Almeida LEITE<sup>1</sup>; Eliete LUCIANO<sup>3</sup>*

**RESUMO:** O objetivo do presente estudo foi verificar os efeitos do exercício físico crônico sobre aspectos metabólicos e imunológicos de ratos administrados com dexametasona. Ratos Wistar jovens foram divididos em quatro grupos: controle sedentário (CS), controle treinado (CT), dexametasona sedentário (DxS) e dexametasona treinado (DxT). O protocolo de treinamento consistiu de natação 1 hora/dia, 5 dias/semana, durante 10 semanas, suportando uma sobrecarga relativa a 5% do seu peso corporal. A dexametasona foi administrada 5 dias/semana (2µg/dia diluída em 150µl de NaCl - 0,9%). Antes do sacrifício os ratos receberam insulina subcutânea para o cálculo da remoção máxima de glicose. No final do período experimental foi coletado sangue para determinação da glicose sérica, e para as avaliações hematológicas. Amostras do tecido hepático foram utilizadas para determinação do glicogênio. Nossos resultados indicam que a exposição crônica a dexametasona está associada com diminuição da sensibilidade à insulina (CS =  $0,42 \pm 0,18$ ; CT =  $0,56 \pm 0,22$ ; DxS =  $0,18 \pm 0,12$ ; DxT =  $0,63 \pm 0,26$ ). A glicose sérica bem como o hematócrito e as percentagens de neutrófilos e eosinófilos não sofreram alterações significativas. A natação promoveu aumento nos estoques de glicogênio no fígado (CS =  $4,59 \pm 0,87$ ; CT =  $7,31 \pm 0,87$ ; DxS =  $5,80 \pm 1,02$ ; DxT =  $6,25 \pm 0,59$  mg/100 mg). Além disso, o treinamento físico resultou em aumento da massa do timo e porcentagem de linfócitos (Timo: CS =  $70,5 \pm 15,3$ ; CT =  $100,7 \pm 24,2$ ; DxS =  $74 \pm 16,8$ ; DxT =  $82,7 \pm 9,2$  mg/100 g de peso corporal/ Linfócito: CS =  $65,6 \pm 8,87$ ; CT =  $75,0 \pm 2,23$ ; DxS =  $70,0 \pm 2,54$ ; DxT =  $66,6 \pm 1,67$  %, respectivamente). A porcentagem de monócitos apresentou redução devido ao treinamento físico e o grupo DxT teve maior porcentagem desta célula que o grupo DxS. Com estes resultados obtidos concluímos que: a) baixa dose de dexametasona promove efeitos colaterais no metabolismo e a exposição crônica a estes esteróides está associada com a resistência à insulina. b) o exercício regular de natação aumenta a sensibilidade à insulina. Além disso, o exercício físico pode ser favorável ao sistema imune preservando-o dos efeitos da dexametasona em longo prazo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Treinamento físico. Dexametasona. Sistema imune. Metabolismo.

## INTRODUÇÃO

A importância do estudo da resistência periférica à insulina é indiscutível, visto que está associada a diversas patologias como Diabetes Mellitus não-insulino-dependente, obesidade, hipertensão e dislipidemia (KAHN; FLIER, 2000). A resistência ao hormônio pode ser decorrente de níveis elevados de glicocorticóides, hormônio do crescimento e catecolaminas. Dentre os

glicocorticóides, a dexametasona tem sido prescrita e utilizada no tratamento de inúmeras doenças desencadeando efeitos colaterais tais como: resistência à insulina hepática e muscular, sendo, portanto, um agente potencial na instalação do diabetes tipo 2 (AMATRUDA, LIVINGSTON, LOCKWOOD, 1985). Além das desordens metabólicas, o uso de glicocorticóides deprime a resposta imunitária e, isto expõe o indivíduo ao perigo de contrair infecções. A administração de glicocorticóide

<sup>1</sup> Graduado em Educação Física, Universidade Estadual Paulista-UNESP- Rio Claro, SP.

<sup>2</sup> Professor, Mestre, Departamento de Educação Física, UNESP- Rio Claro, SP.

<sup>3</sup> Professora Adjunto, Doutor, Departamento de Educação Física, UNESP- Rio Claro, SP.

Received: 22/02/05

Accept: 25/10/05

provoca diminuição no número de eosinófilos e linfócitos circulantes e diminuição no tamanho da massa dos tecidos linfóides como timo, baço e gânglios linfáticos (ROWBOTTON; GREEN, 2000). Por outro lado, o exercício físico aumenta a sensibilidade periférica à insulina e a captação de glicose, melhorando alguns aspectos do metabolismo dos carboidratos. Kunitomi et al. (2000) reportaram que os exercícios realizados mesmo com baixa intensidade, mas por longos períodos, têm efeito favorável no controle da glicemia em indivíduos diabéticos não insulino-dependentes. Sabe-se, também, que o exercício físico promove melhorias ao sistema cardiovascular, reduz a incidência de câncer de cólon, maior resistência a infecções, adaptações do sistema imunológico e aumento da expectativa de vida em pessoas fisicamente ativas (BOULÉ et al 2001; SUGIRA et al. 2000; DENGEL et al., 1998.), tornando o organismo menos suscetível a doenças. No entanto, poucos trabalhos procuram analisar a relação entre exercício físico e o sistema imunológico e na maioria dos estudos que o faz a intensidade da atividade física é alta, assim, pouco se sabe sobre as respostas imunológicas ao exercício de intensidade moderada. Portanto, o objetivo do presente estudo foi estudar os efeitos do treinamento físico sobre aspectos metabólicos e imunes de ratos Wistar administrados com baixas doses de dexametasona.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Animais e tratamentos

Foram utilizados ratos machos jovens Wistar (*Rattus Norvegicus albinus* Wistar) com aproximadamente 60 dias de vida. Os animais, provenientes do Biotério Central da UNESP – Botucatu, foram mantidos no Biotério do Laboratório de Biodinâmica do Departamento de Educação Física do Instituto de Biociências – UNESP – Rio Claro. Os animais foram alimentados com ração balanceada padrão (Purina) e água “ad libitum” e permaneceram alocados em gaiolas em temperatura ambiente controlada de 25° C, com fotoperíodo de 12h claro/12h escuro.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos (com 5 animais cada) denominados: Controle Sedentário (CS): ratos normais que não foram submetidos ao protocolo de treinamento físico e/ou administração de dexametasona; Controle Treinado (CT): ratos normais que foram submetidos somente ao protocolo de treinamento físico; Dexametasona Sedentário (DxS): ratos que foram submetidos somente à administração de dexametasona e Dexametasona

Treinado (DxT): ratos que foram submetidos ao protocolo de treinamento físico e à administração de dexametasona. Todos os experimentos foram realizados de acordo com as normas de experimentação animal vigentes no país.

### Treinamento Físico

O protocolo de exercício físico consistiu de natação por 60 minutos diários, cinco dias por semana, durante 10 semanas consecutivas, coincidentes com a administração da dexametasona. Após um período de adaptação de 5 dias nadando sem sobrecarga, os animais passaram a utilizar uma sobrecarga equivalente a 5% do peso corporal, que foi acoplada com elástico ao tronco dos ratos (GOBATTO, 2001).

As sessões de natação foram realizadas em tanque de amianto com 100cm de comprimento, 70cm de largura e 60cm de altura, contendo água numa profundidade de 40cm, para evitar que os ratos apoiassem a cauda no fundo do recipiente. A temperatura da água foi mantida entre 31° e 32° C por ser considerada termicamente neutra em relação à temperatura do rato (AZEVEDO, 1994).

### Administração de Dexametasona

A dexametasona foi administrada na concentração de 2µg, diluída em 150µl de NaCl - 0,9%, via subcutânea, 5 dias por semana, durante 10 semanas consecutivas. A droga foi injetada diariamente sempre as 8:00 horas da manhã.

### Parâmetros avaliados

Durante o período experimental, foram feitas, para fins de registros e posterior análise mensurações relativas ao peso e comprimento corporal.

Para a realização do teste de tolerância à insulina (ITT), os animais permaneceram em jejum por 12 horas. Os níveis basais de glicose foram feitos por meio de corte na extremidade da cauda. Para obtenção dos outros pontos da curva do ITT, injetou-se insulina na dose de 30 mU/100 g de peso corpóreo, via subcutânea, em cada animal. Após 30, 60 e 90 minutos foi coletado sangue da mesma forma descrita para os valores basais. Foi calculada a constante para o desaparecimento da glicose sérica (Kitt) a partir da fórmula  $0,693/t_{1/2}$ . A glicose sérica  $t_{1/2}$  foi calculada pela inclinação da reta obtida através da análise dos mínimos quadrados das concentrações séricas de glicose 0-60 min após a administração da insulina (quando a concentração sérica de glicose normalmente cai linearmente).

Ao final do período experimental, os animais foram mantidos em repouso por 36 horas em relação à última sessão de exercício, sem jejum prévio. O sacrifício ocorreu por decapitação em guilhotina e foram retiradas amostras teciduais e de sangue (centrifugou a 3000 rpm por minuto) para avaliação de diversos parâmetros.

**Glicose sérica:** foi determinada pelo método enzimático colorimétrico da glicose oxidase-peroxidase (sem jejum prévio). (HENRY; CANNON; WILKEMAN; 1974).

**Glicogênio hepático:** Amostras do tecido hepático (200mg) foram digeridas em 1mL de solução de KOH a 30%, durante 60 minutos, em banho quente. A precipitação do glicogênio hepático foi feita em 0,1ml de solução saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e 3,5 mL de etanol (DUBOIS et al., 1956).

**Hematócrito:** Obtido em centrífuga de micro-hematócrito.

**Contagem total de leucócitos:** Uma amostra de sangue foi obtida com pipeta específica para glóbulos brancos, completada e diluída em solução de Turk, agitando-se por três minutos. Depois de agitada, a solução foi gotejada na câmara de Neubauer para que fosse realizada a contagem total de leucócitos, em microscópio Zeiss.

**Peso fresco do timo:** O timo foi pesado utilizando-se balança analítica.

**Contagem diferencial de leucócitos:** Outra amostra de sangue foi coletada em uma lâmina e, posteriormente, foi feito o esfregaço desta e avaliada com corante de Leishman. As lâminas foram analisadas no microscópio Zeiss, com a utilização de óleo de imersão. Foi realizada a contagem diferencial dos leucócitos utilizando-se um contador mecânico, onde foram registrados os tipos de leucócitos encontrados e, posteriormente anotados, quando completados o número total de 100 células na lâmina observada.

### Análise estatística

A análise estatística foi feita por ANOVA (one-way) e aplicação do teste de post hoc de Newman-Keuls, onde adequado, com nível de significância pré-fixado em 5%.

## RESULTADOS

### Parâmetros avaliados do sacrifício.

Podemos observar na Tabela 1, o peso e comprimento corporal dos animais após 10 semanas de experimento. Verifica-se que não ocorreu diferença nesses aspectos entre os grupos estudados.

**Tabela 1.** Peso final (g) e comprimento (focinho-ânus, cm) dos ratos após 10 semanas de experimento.

Grupos	Peso	Comprimento
CS (n=5)	426 ± 14	24,65 ± 0,52
CT (n =5)	412 ± 30	24,11 ± 1,21
DxS (n = 5)	434 ± 46	23,85 ± 0,58
DxT (n = 5)	408 ±33	23,77 ± 0,50

Valores expressos como média e desvio padrão.

Observa-se na Tabela 2 que a taxa de desaparecimento da glicose foi significativamente inferior no grupo submetido à administração da dexametasona sedentário (DxS) em relação aos demais grupos. O grupo treinado que foi submetido a administração de dexametasona apresentou maior taxa de desaparecimento de glicose que o grupo sedentário tratado com o glicocorticóide, mas não em relação aos grupos CS e CT. Nesta mesma tabela foram inseridos os valores referentes à concentração de glicose sérica dos animais e observa-se que não houve diferença significativa entre os grupos estudados. No entanto, tanto os grupos de ratos treinados

quanto os administrados com dexametasona apresentaram maior valor de glicogênio hepático em relação aos controles. Quanto aos valores referentes ao hematócrito dos grupos experimentais, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nesse parâmetro entre os animais estudados. O treinamento físico resultou em aumento da massa do timo em relação ao grupo controle e sedentários que receberam a dexametasona, mas, não foi diferente em relação aos treinados com dexametasona. Estes últimos parâmetros também se encontram apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2.** Taxa de desaparecimento da glicose (% por minuto) durante o teste de tolerância à insulina (K ITT, 60 minutos), Glicose sérica (mg/dl), Glicogênio hepático (mg/100 mg), Hematócrito e Peso relativo do timo (mg/100g de peso corporal) em ratos dos grupos Controle Sedentário (CS), Controle treinado (CT), Dexametasona Sedentário (DxS), Dexametasona treinado (DxT) após o período experimental.

Grupos	KITT	Glicose	Glicogênio	Hematócrito	Peso relativo do timo
CS(n = 5)	0,42 ± 0,18	145,41 ± 16,86	4,59 ± 0,87	51,16 ± 0,75	70,5 ± 15,3
CT(n = 5)	0,56 ± 0,22	139,38 ± 19,02	7,31 <sup>a</sup> ± 0,87	51,6 ± 2,3	100,7 <sup>a</sup> ± 24,2
DxS(n = 5)	0,18 <sup>a,b</sup> ± 0,12	135,22 ± 15,78	5,80 <sup>a</sup> ± 1,02	53,66 ± 2,73	74 <sup>b</sup> ± 16,8
DxT(n = 5)	0,63 <sup>c</sup> ± 0,26	128,38 ± 19,33	6,25 <sup>a</sup> ± 0,59	54 ± 3,09	82,7 ± 9,2

Resultados expressos como média ± desvio padrão.

P < 0,05 a.≠ de CS; b.≠ de CT; c.≠ de DxS

Na contagem total de leucócitos (Tabela 3), o grupo treinado sem dexametasona e sedentário com dexametasona apresentaram aumento quando comparados ao grupo controle e ao que treinou e recebeu a dexametasona. Em relação a contagem diferencial de leucócitos, não foram observadas alterações significativas a este parâmetro e o mesmo aconteceu em relação à contagem de neutrófilos e eosinófilos. A porcentagem

de monócitos apresentou redução devido ao treinamento físico quando comparado ao grupo controle. O treinamento físico associado à administração do glicocorticóide resultou em maior porcentagem da célula quando comparado aos grupos de ratos que realizaram a natação ou que foram sedentários e receberam a dexametasona, mas não tem diferença em relação ao controle.

**Tabela 3.** Contagem total de leucócitos (nº de células X 10<sup>3</sup> por mm<sup>3</sup>) e contagem diferencial dos leucócitos (%) dos ratos dos grupos Controle Sedentário (CS), Controle treinado (CT), Dexametasona Sedentário (DxS), Dexametasona Treinado (DxT) após o período experimental.

Grupos	Leucócitos totais	neutrófilos	eosinófilos	linfócitos	monócitos
CS(n = 5)	9,86 ± 0,30	26,4 ± 6,80	0,4 ± 0,54	65,6 ± 8,87	7,2 ± 2,16
CT(n = 5)	13,00 <sup>a</sup> ± 1,38	20,6 ± 3,20	0,2 ± 0,44	75,0 ± 2,23 <sup>a</sup>	4,2 ± 1,30 <sup>a</sup>
DxS(n = 5)	12,75 <sup>a</sup> ± 1,35	25,4 ± 2,40	0,2 ± 0,44	70,0 ± 2,54	4,4 ± 0,54
DxT(n = 5)	9,35 <sup>b,c</sup> ± 0,55	23,6 ± 1,34	0,2 ± 0,44	66,6 ± 1,67	9,6 ± 1,67 <sup>b,c</sup>

Resultados expressos como média ± desvio padrão.

P < 0,05 a.≠ de CS; b.≠ de CT; c.≠ de DxS

## DISCUSSÃO

O uso de glicocorticóides ocorre com frequência na população, sendo uma das drogas mais prescritas e utilizadas em todo mundo, em várias condições clínicas (HOCHBERG; PACAK; CHOROUSOS, 2003; LIPWORT, 1999). Consideráveis evidências têm sido acumuladas, indicando que os glicocorticóides induzem resistência à insulina e inúmeras desordens metabólicas, quando secretados ou administrados em excesso, o que ocorre em endocrinopatias e tratamentos clínicos tanto em humanos quanto em animais. Entretanto, a prática crônica de exercícios pode resultar em benefícios a saúde,

favorecendo ajustes metabólicos no sentido de promover a homeostase do organismo, mesmo após a administração de hormônios esteróides (PETRIDES *et al.*, 1994).

Os glicocorticóides exercem importante ação sobre o metabolismo dos carboidratos. Acarretam aumento da glicemia, atuando na captação, consumo periférico e produção de glicose (SCHNEITER; TAPPY, 1998; CARVALHO; SAAD, 1998; TOUNIAN *et al.*, 1997; STOJANOVSKA; ROSELLA; PROIETTO, 1990.). Em nosso trabalho, não detectamos diferenças significativas na glicose sérica dos animais na condição de repouso. Entretanto, o exercício físico realizado durante 10 semanas promoveu o aumento da reserva

glicídica do fígado, evidenciado, pelo maior depósito de glicogênio hepático entre os animais treinados. Verifica-se, ainda, que os animais sedentários administrados com dexametasona tiveram os valores referentes ao glicogênio hepático aumentados em relação ao controle. Tal fato deve-se, a ação dos glicocorticóides em facilitar a conversão de proteínas em glicogênio (BERNE; LEVY, 1990). A atuação dos glicocorticóides como agentes neoglicogênicos acelerando os eventos bioquímicos centrais dessa via (CARVALHO; SAAD 1998), a ativação de enzimas gliconeogênicas, e o aumento da disponibilidade de percussores gliconeogênicos (LEIGHTON *et al.*, 1987; CODERRE, SRIVASTAVA, CHIASSON, 1992), são responsáveis por esse aumento do glicogênio.

A sensibilidade insulínica estimada pelo teste de tolerância à insulina foi significativamente reduzida nos ratos sedentários administrados com dexametasona. Estes resultados estão de acordo com Severino *et al.* (2002) que observaram após 30 minutos da infusão de insulina redução significativa da sensibilidade à insulina nos ratos tratados com dexametasona quando comparados com o grupo controle nos 6º, 12º e 26º dias de experimento. Similar resultado foi obtido pelos autores quando estimaram a sensibilidade à insulina através do “steady-state” de glicose plasmática durante a infusão glicose/insulina. A glicemia durante as 3 horas de teste foi significativamente maior nos ratos administrados com o esteróide.

Os mecanismos pelos quais os glicocorticóides exercem seus efeitos ainda não estão completamente esclarecidos. É possível que a dexametasona atue diretamente em tecidos periféricos resultando na resistência à insulina ou, alternativamente através de mudanças na concentração plasmática de glicose e de ácidos graxos livres, como observado durante a administração de glicocorticóide (SAKODA *et al.*, 2000; CARVALHO; SAAD, 1998; TAPPY *et al.*, 1994).

Entretanto, a prática de atividade física pode resultar em alterações metabólicas, que podem favorecer a entrada de glicose na célula (LUCIANO *et al.*, 2002). Houmard *et al.* (2004) demonstraram que em indivíduos com sobrepeso ou obesos submetidos a diferentes intensidades e volume de treinamento, a ação da insulina, mensurada durante o teste de tolerância à glicose intravenosa foi mais eficaz nos fisicamente ativos independente do protocolo de treinamento quando comparados aos indivíduos sedentários. Os níveis semelhantes de captação de glicose entre animais treinados administrados com dexametasona e controles durante o teste de tolerância à insulina comprovam estes

benefícios do exercício físico sobre o metabolismo dos carboidratos.

Além das implicações sobre o metabolismo intermediário, a administração de glicocorticóides provoca alterações sobre o funcionamento do sistema imune. Estes esteróides têm influência importante sobre a série de reações desencadeadas por traumatismo tecidual, irritantes químicos, proteínas estranhas e infecção. Níveis mais baixos e permissivos de glicocorticóides podem ser necessários para as respostas metabólicas iniciais (e possivelmente imunológicas) ao estresse. Os níveis mais elevados podem, mais tarde, servir para limitar as reações celulares e teciduais, de modo que elas não prejudiquem seriamente o organismo, como, por exemplo, no caso de reações auto-imunes (SAPOLSKY, ROMERO, MUNCK, 2005).

O cortisol aumenta a produção de hemácias, porém não se conhece a causa desse fenômeno. Quando é secretado em excesso pelas glândulas supra-renais resulta, freqüentemente em policitemia e, por outro lado, na diminuição de secreção pelas supra-renais, ocorre freqüentemente anemia (GUYTON; HALL, 1997). No presente trabalho, a administração de dexametasona não causou diferenças significativas no hematócrito, possivelmente pela administração de baixas doses do esteróide. Tal fato se assemelha aos resultados encontrados por Severino *et al.* (2002), que administrando baixas doses de dexametasona durante 4 semanas também não observaram alterações nesse parâmetro.

O hematócrito, a concentração de hemoglobina e a contagem de células sanguíneas têm seus valores diminuídos em praticantes de atividade física de resistência, principalmente porque o exercício promove expansão do volume plasmático. Contudo, há aumento absoluto da hemoglobina, pela estimulação dos eritrócitos (McCARDLE; KATCH; KATCH, 1998). O aumento do volume plasmático é mediado pelo aumento da retenção de fluídos no corpo, resultando em diminuição do registro de hemoglobina e do hematócrito nos atletas. O volume plasmático pode aumentar a capacidade de execução do exercício em questão, melhorando a resposta cardíaca e reduzindo a viscosidade do sangue, otimizando a microcirculação e promovendo maior oxigenação muscular (SCHUMACHER *et al.*, 2002). Em nosso estudo o hematócrito não se alterou em resposta ao treinamento físico, demonstrando que não houve melhoria na circulação periférica e aumento de hemoglobina nas hemácias. Para tal constatação seriam necessárias outras análises.

Macfarlin *et al.* (2003) analisaram as respostas do sistema imune ao exercício físico aeróbio de intensidade moderada e verificaram que o número de

leucócitos totais foi aumentado acentuadamente após a sessão de exercício e permaneceu assim durante um período de aproximadamente duas horas. Após um período de 24 horas o número de leucócitos totais retornou aos índices basais. Entretanto, no presente trabalho, o exercício físico resultou em um aumento significativo no número total de leucócitos coletados 36 horas após a última sessão de treinamento físico para o grupo controle treinado. Diversos autores sugerem que o aumento da resposta imune após uma sessão de treinamento pode ocorrer em um período que varia entre 4 e 24 horas após a sessão, pois nesse período o organismo apresenta-se vulnerável a infecções oportunistas (MACFARLIN *et al.*, 2003). É importante ressaltar que o aumento no número total de leucócitos pode dever-se ao protocolo de treinamento e não apenas a uma sessão aguda de exercício físico, podendo significar uma adaptação positiva do organismo. O cortisol aumenta a liberação de neutrófilos da medula óssea para a circulação, embora sua eficiência diminua (BERNE; LEVY, 1990). Durante o exercício, leucócitos são recrutados para a periferia do corpo, resultando em acréscimos nas concentrações de neutrófilos (BRUUNSGAARD; PEDERSEN, 2000).

Entretanto, estudo de Mackinnon (2000) demonstrou diminuição da concentração de neutrófilos sanguíneos imediatamente após uma sessão aguda de exercício físico intenso e também após um período de até 24hs após a execução da mesma. Essa regulação da concentração de neutrófilos seria uma resposta adaptativa à uma inflamação crônica causada por um micro-trauma gerado pelo exercício intenso, assim sendo, os neutrófilos migrariam para os tecidos lesados diminuindo as concentrações sanguíneas (MACKINNON, 2000). No presente trabalho os dados divergem do que é comumente encontrado na literatura, que diz que após uma atividade aeróbia, o corpo é uma janela aberta às infecções oportunistas, esse trabalho mostrou que após 36 horas os neutrófilos voltam aos níveis basais, o que possivelmente está relacionado com a intensidade moderada do exercício utilizado.

Em nosso trabalho não encontramos nenhuma alteração significativa na contagem de neutrófilos entre os grupos. O treinamento físico pode não ter causado diferenças no número das células, pelo fato de que a vida dos neutrófilos sanguíneos após serem liberados pela medula óssea para o sangue ser normalmente de oito horas (GARCIA; PITHON-CURI; CURI, 2000) e as coletas do nosso trabalho terem sido realizadas 36 horas após a última sessão de treinamento, além do fato de que sendo o exercício considerado de intensidade moderada, este

pode não ter causado microlesões de efeito significativo para o número de neutrófilos.

Segundo Rowbottom e Green (2000) o cortisol diminui o número de eosinófilos no sangue; esse efeito inicia-se dentro de alguns minutos após a injeção do cortisol e acentua-se dentro de poucas horas. De acordo com alguns autores os eosinófilos também se encontram alterados em condições de estresse. No presente trabalho possivelmente não tivemos a interferência da administração de dexametasona, talvez pela baixa concentração utilizada e nem mesmo do estresse do exercício, mostrando que o treinamento físico não resultou em sobrecarga ao organismo exercitado, já que a observação de maiores níveis deste tipo de leucócito poderia indicar a ocorrência de um estado de super-treinamento (MACKINNON *et al.*, 1997).

O cortisol diminui o número de linfócitos circulantes derivados do timo, bem como seu transporte para o sítio de estimulação antigênica e sua função. A administração de grandes doses de cortisol ocasiona significativa atrofia de todo o tecido linfóide do organismo, o que por sua vez, diminui a saída, tanto dos linfócitos sensibilizados quanto dos anticorpos, do tecido linfóide. O desaparecimento da síntese de proteína nos tecidos linfóides leva a uma diminuição do sistema imunitário, de forma que muitos desses pacientes morrem em consequência de infecções (GUYTON; HALL, 1997). Além disso, a dexametasona causa uma transitória linfocitopenia, redistribuindo os linfócitos sanguíneos periféricos para outros compartimentos linfóides incluindo a medula óssea (SING *et al.* 1996). Os resultados do nosso experimento referentes ao peso do timo e linfócitos circulantes não foram alterados pela administração da dexametasona, sugerindo que a dosagem da droga também não foi suficiente para causar grandes mudanças na concentração desses parâmetros.

Por outro lado, o treinamento de natação, resultou em aumento na contagem de linfócitos. Durante o exercício, leucócitos são recrutados para a periferia do corpo, resultando em acréscimos nas concentrações de linfócitos. Os acréscimos na concentração de linfócitos são causados pelo recrutamento de linfócitos NK, células T e B (BRUUNSGAARD; PEDERSEN, 2000). Em nosso trabalho acreditamos que o efeito crônico do exercício tenha representado o estímulo mais importante para induzir ao aumento do número dessas células, fundamentais para a resposta imunológica do organismo.

Durante o exercício físico, leucócitos são recrutados para a periferia do corpo, resultando em acréscimos nas concentrações de monócitos (BRUUNSGAARD; PEDERSEN, 2000). Por outro lado,

segundo Smits et al. (1998) o exercício físico pode ocasionar uma diminuição na contagem de monócitos devido à diminuição de algumas subpopulações de monócitos os quais secretam as interleucinas IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10 e também é provável que o exercício físico promova a diminuição da estabilidade do mRNA dessas citocinas. A diminuição do número de monócitos dos animais do presente trabalho também pode ser devida à migração dessas células para a circulação periférica.

Os animais submetidos ao protocolo de treinamento físico e administração de dexametasona tiveram maiores valores na contagem de monócitos que o grupo somente treinado e o grupo apenas administrado com o glicocorticoide, isso pode significar uma importante adaptação do organismo.

Em relação ao peso do timo, o estresse crônico como o exercício intenso, pode causar involução transitória e perda reversível da massa do timo (DOMINGUEZ-GERPE; REY-MÉNDES, 2000). Em nosso trabalho, o exercício de natação, resultou em aumento do peso relativo

do timo, o que pode também estar relacionado com a melhor capacidade de proliferação das células linfocitárias causada pelo exercício moderado.

## CONCLUSÃO

Conclui-se, que a administração de baixas doses da dexametasona por um longo período induz resistência à insulina. Alguns parâmetros do sistema imune estudado não sofreram alterações significativas em função da administração de glicocorticoide; o que nos leva a acreditar que as possíveis modificações do metabolismo podem ser dose-dependentes. O exercício crônico, no entanto, induziu modificações que podem ser importantes para o sistema de defesa do organismo ou para amenizar os efeitos da perda da sensibilidade periférica à insulina causada pelo uso contínuo de glicocorticoide. Acreditamos, no entanto, que o assunto deva ser melhor investigado e novas pesquisas deverão surgir para tentar elucidar melhor o assunto.

---

**ABSTRACT:** The aim of this study was to investigate the effects of physical training on metabolics and immunologic aspects in rats administered with dexamethasone. Young Wistar rats were divided into four groups: sedentary control (CS), sedentary dexamethasone (DxS), trained control (CT) and trained dexamethasone (DxT). The rats were submitted to swimming training associated to administration of dexamethasone for ten weekends. Before sacrifice the rats received subcutaneous insulin to calculate the maximum decrease in blood glucose. At the end of the 10<sup>th</sup> week, the animals were sacrificed for the biochemistry and hematological evaluation. Liver tissue samples were used to determine glycogen. Dexamethasone administration provoked insulin resistance and the physical training reverted this aspect (CS =  $0,42 \pm 0,18$ ; CT =  $0,56 \pm 0,22$ ; DxS =  $0,18 \pm 0,12$ ; DxT =  $0,63 \pm 0,26$ ). The serum glucose did not suffer significant alterations. Significant differences in the hematocrit, percentage of neutrophils and eosinophils had not been found. Training promoted increase in liver glycogen store (CS =  $4,59 \pm 0,87$ ; CT =  $7,31 \pm 0,87$ ; DxS =  $5,80 \pm 1,02$ ; DxT =  $6,25 \pm 0,59$  mg/100 mg). The physical training resulted in the increase of the thymus mass and in percentage of lymphocytes (Thymus: CS =  $70,5 \pm 15,3$ ; CT =  $100,7 \pm 24,2$ ; DxS =  $74 \pm 16,8$ ; DxT =  $82,7 \pm 9,2$  mg/100g weight body/ Lymphocytes: CS =  $65,6 \pm 8,87$ ; CT =  $75,0 \pm 2,23$ ; DxS =  $70,0 \pm 2,54$ ; DxT =  $66,6 \pm 1,67$  %, respectively). The percentage of monocytes presented a reduction due to the physical training, the DxT group presented greater percentage of this cell than the DxS group. The results obtained led us to conclude that: a) Low-dose of dexamethasone promotes several side effects in metabolism intermediary and chronic exposure to steroid was associated with insulin resistance; b) the regular swimming exercise promoted increased insulin sensitivity. Therefore, the physical training can promote benefits to the immune system preserved the effect of dexamethasone for long time.

**KEYWORDS:** Physical training. Dexamethasone. Immune system. Metabolism.

---

## REFERÊNCIAS

AMATRUDA, J. M.; LIVINGSTON, J. N.; LOCKWOOD, D. H. Cellular mechanisms in selected states of insulin resistance: human obesity, glucocorticoid excess and chronic renal failure. **Diabetes and Metabolism Review**, New York, v. 1, n. 3 p. 293-317, Feb, 1985.

AZEVEDO, J. R. M. **Determinação de parâmetros bioquímicos em ratos sedentários e treinados após exercício agudo de natação.** 1994. 139 f. Tese (Doutorado em Ciências-Fisiologia) - Departamento de Fisiologia e Biofísica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1994.

BOULÉ, N.G.; HADDAD, E.; KENNY, G.P.; WELLS, G.A.; SIGAL, R.J. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. **Jornal of the American Medical Association**, Chicago, v. 286, n. 10, p.1218-1227, Sep, 2001.

BERNE, R. M.; LEVY, M. N. **Fisiologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1990.

BRUUNSGAARD, H.; PEDERSEN, B. K. Effects of exercise on the immune system in elderly population. **Immunology and Cell Biology**, Adelaide, v. 78, n. 5, p. 523-531, Oct, 2000.

CARVALHO, C. R. O.; SAAD, M. J. A. Resistência à insulina induzida por glicocorticóides: investigação de mecanismos moleculares. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 42, n. 1, p. 13-21, Oct, 1998.

CODERRE, L.; SRIVASTAVA, A. K.; CHIASSON, J. L. Effect of hypercorticism on regulation of skeletal muscle glycogen metabolism by insulin. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v. 262, n. 4, p. 427-433, Apr, 1992.

DENGEL, D.R.; HAGBERG JM.; PRATLEY, R.E.; ROGUS, E.M.; GOLDBERG, A.P. Improvements in blood pressure, glucose metabolism, and lipoprotein lipids after aerobic exercise plus weight loss in obese, hypertensive middle-aged men. **Metabolism**, Philadelphia, v. 47, n. 9, p. 1075-1082, Sep, 1998.

DUBOIS, B.; GILLES, K. A.; HAMILTON, J. K.; REBERS, P. A. Colorimetric method for determination of sugar and related substances. **Analytical Chemistry**, Washington, v. 28, n. 5, p. 350-356, Mar, 1956.

DOMINGUEZ-GERPE, L.; REY-MÉNDEZ, M. Role of pré-t cells and chemoattractants on stress- associated thymus involution. **Scandinavian Journal Immunology**, Oxford, v. 52, n. 5, p. 470-476, Nov, 2000.

GOBATTO, C. A. Caracterização da intensidade de exercício e do efeito de treinamento físico no modelo de natação de ratos Wistar. **Motriz**, Rio Claro, v. 7, n. 1, Oct, p. 32- 36, 2001.

GUYTON, A.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

GARCIA, J. R. J.; PITHON-CURI, T. C.; CURI, R. Conseqüências do exercício para o metabolismo da glutamina e função imune. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, São Paulo, v. 6, n. 3, p. 99-105, Feb, 2000.

HOCHBERG, Z.; PACAK K.; CHOROUSOS G.P. Endocrine withdrawal syndromes. **Endocrine Reviews**, Baltimore, v. 24 n. 4, p. 523-538, Aug, 2003.

HENRY, R. J.; CANNON, D. C.; WILKEMAN, J. **Clinical Chemistry: principles and techniques**. 2. ed. New York: Harper and Harper Row, 1974.

HOUMARD, J. A.; TANNER, C. J.; SLENTZ C.A.; DUSCHA, B.D.; McCARTNEY, J.S.; KRAUS, W.E. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 96, n. 2, p. 101-106, Jan, 2004.

KAHN, B.B.; FLIER, J.S. Obesity and insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, New York, v. 106, n. 4, p. 473-481, Aug, 2000.



KUNITOMI, L. M.; TAKAHASHI, K.; WADA, J.; SUZUKI, H.; MIYATAKE, N.; OGAWA, S.; OHTA, S.; SUGIMOTO, H.; SHIKATA, K.; MAKINO, H. Re-evaluation of exercise prescription for Japanese type 2 diabetic patients by ventilatory threshold. **Diabetes Research and Clinical Practice**, Amsterdam, v. 50, n.2, p. 109-115, Oct, 2000.

LIPWORT, B. J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. **Archive Internal Medicine**. Chicago, v. 159, n.9, p. 941-955, May, 1999.

LEIGHTON, B.; CHALISS, R. A. J.; LOZEMAN, F. J.; NEWSHOLME, E. A. Effects of dexamethasone treatment on insulin-stimulated rates of glycolysis and glycogen synthesis in isolated incubated skeletal muscles of the rat. **Biochemical Journal**, London, v. 246, n. 2, p. 551-554, Sep, 1987.

LUCIANO, E.; CARNEIRO, EM.; CARVALHO, CRO.; CARVALHEIRA, JBC.; PEREZ, SB.; REIS, MAB.; SAAD, MJA.; BOSCHERO, AC.; VELLOSO, LA. Endurance training improves responsiveness to insulin and modulates insulin signal transduction through the phosphatidylinositol 3-Kinase/ Akt-1 pathway. **European Journal of Endocrinology**, Berlin v. 147, n. 1 p. 149-157, jul, 2002.

McARDLE, W.D.; KATCH, F.I.; KATCH, V.L. **Fisiologia do Exercício: energia, nutrição e desempenho humano**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

MCFARLIN, B. K.; MITCHELL, J. B.; MCFARLIN, M. A.; STEINHOLF, G. M. Repeated endurance exercise affects leukocyte number but no NK cell activity. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, Hagerstown, v. 35, n. 7, p. 1130-1138, Jul, 2003.

MACKINNON, L. T. Overtraining effects on immunity and performance in athletes. **Immunology and Cell Biology**, Adelaide, v. 78, n. 5, p. 502-509, Oct, 2000.

MACKINNON, L. T.; HOOPER, S. L.; JONES, S.; GORDON, R. D.; BACKMANN, A. W. Hormonal, immunological, and hematological responses to intensified training in elite swimmers. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, Hagerstown, v. 29, n. 12, p. 1637-1645, Dec, 1997.

PETRIDES, J.S.; MUELLER GP.; KALOGEROS K.T.; CHROUSOS, G.P.; GOLD, P.W.; DEUSTER, P.A. Exercise-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: marked differences in the sensitivity to glucocorticoid suppression. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Baltimore, v. 79, n.2, p. 377-383, Aug, 1994.

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

SUGIRA, H.; NISHIDA, H.; INABA, R.; MIRBOD, S. M.; IWATA, H. Immunomodulation by 8-week voluntary exercise in mice. **Acta Physiologica Scandinavica**, Stockholm, v. 168, n.3, p. 413-420, Mar, 2000.

SEVERINO, C.; BRIZZI P.; SOLINAS A.; SECCHI G.; MAIOLI M.; TONOLO G. Low-dose dexamethasone in the rat: a model to study insulin resistance. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v. 283, n. 2, p. E367-373, Aug, 2002.

SAKODA, H.; OGIHARA, T.; ANA, I M.; FUNAKI, M.; INUKA, I K.; KATAGIRII, H.; FUKUSHIMA, Y.; ONISHI, I Y.; ONO, H.; FUJISHIRO, M.; KIKUCHI, M.; OKA, Y.; ASANO, T. Dexametasone-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is due to inhibition of glucose transport rather than signal transduction. **Diabetes**, Alexandria, v. 49, n. 10, p. 1700-1708, Oct, 2000.

SAPOLSKY RM.; ROMERO LM.; MUNCK AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. **Endocrine Reviews**, Baltimore, v. 21, n. 1, p. 55-89, Feb, 2005.

SCHUMACHER, Y. O.; SCHMID, A.; GRATHWOHL, D.; BULTERMANN, D.; BERG, A. Hematological indices and iron status in athletes of various sports and performances. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, Hagerstown, v. 34, n. 5, p. 869-875, May, 2002.

SINGH, A.; ZELAZOWSKA, E. B.; PETRIDES, J.; RAYBOURNE, R. B.; STERNBERG, E. M.; GOLD, P. W.; DEUSTER, P. A. Lymphocyte subset responses to exercise and glucocorticoid suppression in healthy men. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 28, n.6, p. 822-828, Jun, 1996.

SMITS, H. H.; GRUNBERG, K.; DERIJK R. H.; STERK, P. J.; HIEMSTRA, P. S. Cytokine release and its modulation by dexamethasone in whole blood following exercise. **Clinical and Experimental Immunology**, England, v. 111, n. 2, p. 463-468, Feb, 1998.

SANTANA, P.; AKANAS. F.; HANSON E. S.; STRACK, A. M.; SEBASTIAN, R. J.; DALLMAN, M. F. Aldosterone and dexamethasone both stimulate energy acquisition whereas only the glucocorticoid alters energy storage. **Endocrinology**, Baltimore, v. 136, n. 5, p. 2214-2222, May, 1995.

STOJANOVSKA, L.; ROSELLA, G.; PROIETTO J. Evolution of dexamethasone-induced insulin resistance in rats. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v. 258, n. 1, p. E748-E756, May, 1990.

SCHNEITER, P.; TAPPY L. Kinetics of dexamethasone-induced alterations of glucose metabolism in healthy humans. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v. 275, n. 5, p. E806-E813, Nov, 1998.

TOUNIAN, P.; SCHNEITER, P.; HENRY, S.; DELARUE, J.; TAPPY, L. Effects of dexamethasone on hepatic glucose production and fructose metabolism in healthy humans. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v. 273 n. 2, p. E315-E320, Aug, 1997.

TAPPY, L.; RANDIN D.; VOLLENWEIDER, P.; VOLLENWEIDER, L.; PAQUOT, N.; SCHERRER, U.; SCHNEITER, P.; NICOD, P.; JÉQUIER, E. Mechanisms of dexamethasone-induced insulin resistance in healthy humans. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Baltimore, v. 79, n. 4, p. 1063-1069, Oct, 1994.