

EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE O SISTEMA IMUNE

PHYSICAL EXERCISES EFFECT ON THE IMMUNE SYSTEM

Jonato Prestes

Mestre em Performance Humana do Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar)

Denis Foschini

Mestre em Performance Humana e docente do Curso de Graduação em Educação Física da Universidade Metodista de São Paulo (UMESP)

Felipe Fedrizzi Donatto

Mestrando em Educação Física no Núcleo de Performance Humana da Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP)

RESUMO

O exercício físico pode promover modificações agudas e crônicas sobre o sistema imune. No estado de repouso, o sistema imune de atletas e não atletas são similares. Muitos componentes imunológicos exibem alterações adversas frente ao exercício extenuante e/ou de longa duração. Os leucócitos totais e suas subpopulações podem exibir diferentes respostas, dependendo do tipo, duração e intensidade do exercício. O risco de infecções pode aumentar em situações nas quais o sistema imune está debilitado. Neste sentido, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão sobre os efeitos do exercício sobre o sistema imunológico.

Palavras-chave: exercício, sistema imune, leucócitos.

ABSTRACT

Physical exercise has acute and chronic influences on immune system. In resting state, the immune system of athletes and non-athletes show similar patterns. Most immunological components show negative changes when exhaustive exercises and/or when exercises performed for a long period of time are performed. Total leukocytes and its subpopulations present different responses, depending on type, length and intensity of exercises. The infections risk increase in situations where immune system is debilitated. With regard to this information, the present research had the objective to make a review about the effects of physical exercise on immune system.

Keywords: exercise, immune system, leukocytes.

INTRODUÇÃO

A intensidade, duração e a frequência do exercício exercem papel-chave na determinação das respostas imunológicas, podendo aumentar ou reduzir tal função (MATTHEWS *et al.*, 2002; MEYER *et al.*, 2001; NIEMAN, 1994b). A prática de atividade física regular realizada em intensidade moderada pode levar à redução na ocorrência de infecções, especialmente do trato respiratório superior (ITRSs) (MATTHEWS *et al.*, 2002).

Por outro lado, treinamentos de alto volume e intensidade realizados por atletas têm sido relacionados com aumentos da susceptibilidade a ITRSs (NIEMAN e PEDERSEN, 1999; NIEMAN, 1998). O período de “janela aberta,” no qual atletas estão mais suscetíveis a infecções, ocorre depois de sessões exaustivas de exercício, podendo estar elevado durante a primeira ou segunda semana após eventos como maratona e após 1-9h de exercícios de endurance (PEDERSEN e ULLUM, 1994). Nessas situações, os mecanismos de defesa contra agentes invasores estão reduzidos (NIEMAN *et al.*, 1990). Treinamentos intensos podem ainda, reduzir a função de linfócitos ou acelerar o processo de apoptose nestas células (PHANEUF e LEEUWENBURGH, 2001). Contudo, o exercício pode, paradoxalmente, tanto promover melhora como debilitar a resposta imune; sendo esta dependente do tipo de exercício e do nível de aptidão física de cada indivíduo (McCARTHY e DALE, 1988; MINETTO *et al.*, 2005).

Considerando as alterações imunes apresentadas, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre o efeito do exercício físico sobre o sistema imune.

RELAÇÕES ENTRE EXERCÍCIO, SISTEMA ENDÓCRINO E SISTEMA IMUNE

Estudos realizados *in vivo* demonstram que a resposta imunitária é totalmente autônoma. Porém, existe uma nítida interação funcional deste sistema com o sistema neuroendócrino, que modula a resposta imunitária frente ao estresse fisiológico, psicológico ou patológico (FLESHNER, 2000; JONSDOTTIR, 2000). Foi verificado que a prática regular de exercício físico está associada à redução de alguns tipos de câncer, principalmente o de cólon e o de mama (DE CARO *et al.*, 2006; GALVÃO e NEWTON, 2005; HAYDON *et al.*, 2006). Um dos possíveis mecanismos

para esta relação é o fato de que, o exercício físico altera a concentração e a sensibilidade de alguns hormônios, como por exemplo: a insulina e o estradiol (YU *et al.*, 2002). Outro possível mecanismo seria a modulação na funcionalidade do sistema imunitário. HOFFMAN-GOETZ (1999) observou que o estradiol induziu a diminuição da proliferação de linfócitos T e B em camundongos fêmeas, sendo que este efeito foi mascarado quando os animais foram submetidos também ao exercício físico. No entanto, HAYES *et al.* (2003) indicaram que, apesar das pesquisas demonstrarem que um programa adequado de exercícios pode induzir efeitos imunomodulatórios positivos em indivíduos saudáveis, até o momento, não está totalmente esclarecido o papel do exercício na recuperação da resposta imune, depois de tratamento quimioterápico contra o câncer.

O exercício físico é caracterizado pelo nosso organismo como estímulo estressante, produzindo uma descarga simpática e de corticosteróides por meio do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Os estímulos estressantes atuam por intermédio de neurônios aferentes ou diretamente sobre o hipotálamo, promovendo a secreção do Fator de Liberação de Corticotropina (CRF) e conseqüentemente a liberação de corticotropina (ACTH) pela hipófise.

CATECOLAMINAS

A liberação de catecolaminas predomina, principalmente nos primeiros minutos de exercício, conseqüentemente, contribuindo para a elevação dos linfócitos circulantes (ARLT e HEWISON, 2004). As concentrações plasmáticas de adrenalina e noradrenalina aumentam, quase que linearmente, com a duração do exercício dinâmico e, exponencialmente, com a intensidade (SUGIURA *et al.*, 2002). A expressão de receptores beta adrenérgicos (β -adrenérgicos) nas células T, B, NK, macrófagos e neutrófilos fornecem base molecular para que estas sejam células-alvo para sinalização das catecolaminas (NAGAO *et al.*, 2000). Existe uma relação entre número de receptores adrenérgicos nas subpopulações de linfócitos e sua resposta ao exercício (WEISE *et al.*, 2004). Os receptores β -adrenérgicos presentes nos linfócitos estão ligados intracelularmente ao sistema adelinato ciclase, para geração de adenosina monofosfato cíclico (AMPC), como segundo mensageiro, atuando no processo de ativação e diferenciação desta célula imune (WIGAL *et al.*, 2003).

O número de receptores β -adrenérgicos nas células NK aumenta durante o exercício, sendo que, quando administrado β -bloqueadores adrenérgicos, este efeito é inibido (PEDERSEN e TOFT, 2000). A adrenalina também contribui para o recrutamento de células NK, a partir das paredes endoteliais para a circulação geral, linfonodos, baço e intestino (PE-DERSEN e STEENBERG, 2002). Dentre os subtipos de linfócitos, as células NK possuem o maior número de receptores β -adrenérgicos, os linfócitos B e citotóxicos número intermediário e os linfócitos T auxiliares, o menor número. (PEDERSEN e STEENBERG, 2002).

CORTICOSTERÓIDES

Os corticosteróides podem suprimir várias reações inflamatórias e imunitárias. Em camundongos, ratos e coelhos, os glicocorticóides provocam extensa destruição linfóide. Por outro lado, os linfócitos de cobaias, macacos e seres humanos mostram-se altamente resistentes a lise induzida por esteróides (JONSDOTTIR, 2000). Os efeitos antiinflamatórios e imunossupressores dos corticosteróides podem ser decorrentes de suas ações sobre o trânsito celular e funcionalidade dos leucócitos (STITES *et al.*, 2000). De fato, a infusão de corticosteróides intravenosa em humanos, causa redução no número de linfócitos, monócitos e aumento no número de neutrófilos que alcançam seus valores máximos quatro horas após a administração (PEDERSEN e HOFFMAN-GOETZ, 2000). Em doses suprafisiológicas, os corticosteróides induzem a morte celular de linfócitos T e B imaturos (SAPOLSKY *et al.*, 2000).

A incubação de timócitos e esplenócitos com corticosteróides, na presença de concentrações próximas aquelas observadas em exercícios máximos, induz a apoptose destas células (HOFFMAN-GOETZ e ZAJCHOWSKI, 1999). A concentração de cortisol aumenta em resposta ao exercício intenso e principalmente no de longa duração (BUTCHER *et al.*, 2005; DAVIS *et al.*, 2000; WEISE *et al.*, 2004). Esta elevação pode promover a entrada de neutrófilos provenientes da medula óssea para a circulação, enquanto inibe a entrada

de linfócitos, facilitando seu regresso para outros tecidos periféricos (BUTCHER *et al.*, 2005). Desta forma, o cortisol que poderá permanecer elevado até 1h30 após os exercícios de endurance, promove redução no número de linfócitos circulantes (KANALEY *et al.*, 2001).

Adicionalmente, o cortisol reduz os receptores de IL-1 e IL-2 nas células T. A consequência imediata destas ações é a redução da atividade e capacidade proliferativa das células NK e B (RONSEN *et al.*, 2001; 2004). A longo prazo, elevações crônicas de cortisol podem aumentar a razão catabólica, modificando as reservas de aminoácidos disponíveis para o crescimento e proliferação de linfócitos (ARLT e HEWISON, 2004).

EFEITOS DO EXERCÍCIO SOBRE O SISTEMA IMUNE

Estudos observaram que, exercícios físicos intensos e de curta duração elevaram o número total de leucócitos no sangue numa relação diretamente proporcional à intensidade do exercício, sendo que, este aumento ocorre principalmente na série granulocítica e em especial nos poliformonucleares (BENONI *et al.*, 1995; HOST *et al.*, 1995). O número de monócitos e de linfócitos também aumenta, mas em menor escala (HOST *et al.*, 1995; MOOREN *et al.*, 2004). Dentre a subpopulação de linfócitos, as células “Destruidoras Naturais” (NK) são as que mais aumentam (TIMMONS *et al.*, 2006). Um dos mecanismos propostos para explicar esta linfocitose passa-geira, pode ser em decorrência dos efeitos da adrenalina induzida pelo exercício (ORTEGA *et al.*, 2003). O número de linfócitos começa a diminuir cinco minutos após o término do exercício, provavelmente devido ao efeito persistente do cortisol liberado durante o mesmo, diferentemente da adrenalina que decresce logo após o fim do exercício físico (HOST *et al.*, 1995). Em geral, quatro a seis horas depois de encerrado o exercício físico e, com certeza após 24 horas de repouso, o número de linfócitos circulantes retorna aos valores basais (MEYER *et al.*, 2004). Com relação à função dos demais linfócitos, foi observado também que o cortisol pode reduzir a

capacidade mitogênica, nas primeiras horas após o término do exercício físico (HOST *et al.*, 1995; MALM, 2004).

Foi verificado um aumento médio de 3.5 vezes no número de monócitos CD14+ CD16+, mesmo num curtíssimo período de exercício (1 minuto). Em condições de repouso, a maioria (>75%) dos monócitos CD14+ CD16+ ficam aderidos à parede endotelial dos vasos sanguíneos, e não no sangue periférico. A rápida mobilização destas células a partir das paredes endoteliais, em condições de estresse, deve servir para fornecer uma grande população ativa de células para defesa em locais de lesão e infecção (STEPPICH *et al.*, 2000).

Em outro estudo, com maior volume de exercício, dez homens fisicamente ativos de idade entre 18-25 anos realizaram duas sessões de endurance de 20 minutos cada (cinco min a 50% do VO₂max e 15 min a 70% VO₂max) no mesmo dia, separadas por quatro horas de descanso, observou-se aumento no número total de leucócitos circulantes, neutrófilos e contagem de linfócitos, com pouco efeito sobre a atividade da célula NK. As alterações no sistema imune frente a duas sessões de endurance foram mais pronunciadas, quando comparadas a uma única sessão (MACFARLIN *et al.*, 2003).

Recentemente, NIEMAN *et al.* (2005) analisaram o efeito da caminhada de 30 minutos sobre a resposta imune. Esta atividade é executada em grande escala pela população, com objetivos de melhorar a aptidão física e saúde. Neste estudo, foram avaliadas 17 mulheres com idades entre 25 e 55 anos, saudáveis que realizavam caminhadas a pelo menos três meses anteriores ao experimento, com uma frequência de 2-7 dias por semana. Verificou-se que esta atividade realizada na intensidade de 60%-65% do VO₂max foi associada com modestas e temporárias alterações na contagem de leucócitos (especialmente neutrófilos e células NK), proliferação de linfócitos induzida pela fitoemaglutinina (PHA), e concentração plasmática de Interleucina-6 (IL-6).

Os efeitos citados acima contrastam com a maioria das alterações registradas após exercício

intenso e prolongado, como uma maratona (NIEMAN *et al.*, 2001). Estes dados foram observados em praticantes regulares de exercício físico, sendo assim, devemos ter cautela ao extrapolar estes efeitos e aplicá-los a indivíduos sedentários.

Em animais experimentais, DAVIS *et al.* (2004) verificaram que uma hora de exercício moderado, durante seis dias, melhorou a competência da resposta de macrófagos ao vírus da herpes tipo 1. Adicionalmente, observaram redução na susceptibilidade à ITRs. No entanto, mais estudos devem ser realizados para estabelecer uma relação entre mudanças imunes agudas e melhora da resistência imunológica.

Vários mecanismos foram propostos na tentativa de explicar a suscetibilidade de atletas de endurance a infecções respiratórias (NIEMAN, 1994b). Foi observada uma relação direta entre o aumento da concentração plasmática de IL-6, exercícios extenuantes e aumento de sepsis e infecções respiratórias (TOTH *et al.*, 2006; YENDE *et al.*, 2006).

Usualmente, sessões de treinamento e competição no ciclismo de rua demoram várias horas. Está bem estabelecido que o exercício prolongado pode induzir imunossupressão temporária chamada de “janela aberta” (NIEMAN, 1999; PEDERSEN e ULLUM, 1994). NIEMAN (1994a) propôs a curva em “J”, que descreve a relação entre intensidade do exercício e possibilidade de infecção. De acordo com esta hipótese, o exercício moderado protegerá o indivíduo de infecções, enquanto que, o exercício intenso aumentará o número de episódios infecciosos num determinado período (**Figura 1**).

Porém, nos atletas avaliados para formulação desta curva em “J”, não foi distinguido a diferença entre carga “alta” e de “elite” para o exercício. Sendo que, quando atletas de elite são incluídos no modelo, a relação entre carga de exercício e risco de infecções su-gerida deveria ter a forma de “S”, onde as intensidades consideradas de “elite”, teriam menor possibilidade de induzir a infecções em relação as intensidades “altas” (**Figura 2**), (MALM, 2006).

Figura I. Modelo da curva em “J” da relação entre carga de exercício e surgimento de infecções (NIEMAN, 1994a).

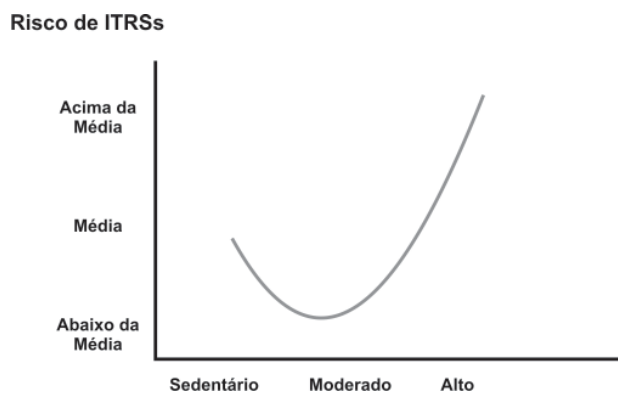
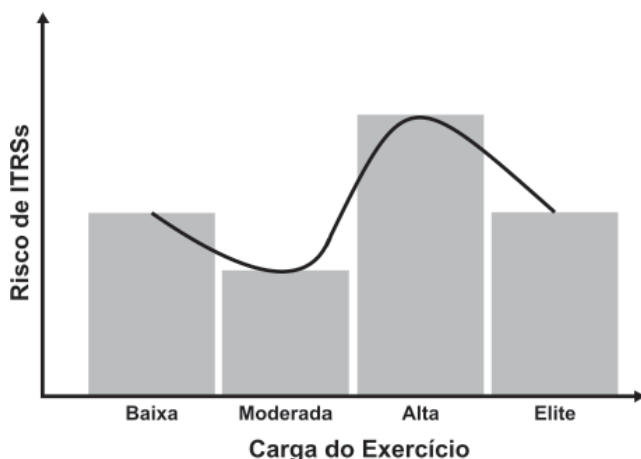


Figura II. Proposta da curva em “S” que apresenta a relação entre carga de exercício e surgimento de infecções (MALM, 2006).



Recentemente, SCHARHAG *et al.* (2005) examinaram as respostas imunológicas depois do exercício prolongado, em ciclistas bem treinados, numa intensidade de 70% do limiar de lactato. Foi observada leucocitose típica (aumento em duas vezes o número de leucócitos circulantes), principalmente nos neutrófilos (três vezes em relação aos valores basais), apesar dos linfócitos não terem sido elevados ao final do exercício, foi notado observado aumento significativo nas células NK.

Foi sugerido que indivíduos com alta aptidão cardiorrespiratória tem respostas imunes atenuadas frente ao exercício agudo (HONG *et al.*, 2005). Um papel prote-

tor do exercício contra a imunossupressão induzida pelo estresse foi encontrada em estudos com animais (HONG *et al.*, 2004; MORASKA e FLESHNER, 2001). O exercício regular inibiu as reduções no número de células T CD4+ normalmente observadas depois de exercício exaustivo em ratos (FU *et al.*, 2003).

EFEITOS DO TREINAMENTO DE FORÇA SOBRE O SISTEMA IMUNE

Mudanças na contagem total de leucócitos tem sido exaustivamente estudadas em exercícios aeróbios e de longa duração, como: a maratona, o ciclismo e a corrida (GRABRIEL *et al.*, 1991; NIEMAN *et al.*, 1995; SHINKAI *et al.*, 1996; STEENSBERG *et al.*, 2001). No entanto, estas alterações foram menos estudadas em exercícios de força. Tipicamente, frente a uma sessão aguda de treinamento de força, pode-se observar uma significativa leucocitose (aumento no número de leucócitos circulantes), juntamente com linfocitose (aumento no número de linfócitos circulantes), monocitose (aumento no número de monócitos circulantes) e neutrofilia (aumento no número de neutrófilos circulantes) (DOHI *et al.*, 2001; FLYNN *et al.*, 1999; MILES *et al.*, 1998; NIEMAN *et al.*, 1995).

Mayhew *et al.*, (2005), analisaram nove estudantes universitários, treinados em força que realizaram uma sessão de treinamento de força com dez séries de dez repetições com 65% de IRM no exercício leg press, utilizando um intervalo de recuperação de um minuto. Sete dias depois os mesmos universitários foram submetidos ao mesmo protocolo de exercício, porém utilizando três minutos de intervalo de recuperação. Sumariamente, estes pesquisadores observaram que intervalos de recuperação mais curtos (um minuto) promoveram uma leucocitose mais pronunciada e maiores elevações nos linfócitos, monócitos e neutrófilos circulantes, quando comparado com intervalos mais prolongados (três minutos).

Esta leucocitose foi observada também num protocolo de força realizado no exercício leg press, com oito séries de 10RM a 70-90% de IRM, sendo utilizados intervalos um minuto ou três minutos, os sujeitos também eram treinados em força. Porém, foram observados menores aumentos nas subpopulações leucocitárias (KRAEMER *et al.*, 1996). Nesta mesma linha, Malm *et al.*, (1999), também demonstraram leucócitos, monocitose, linfocitose e neutrofilia seguido de exercício excêntrico de alta intensidade em 12 sujeitos treinados do sexo masculino, com idade mé-

dia de 26 anos. O exercício de força de flexão do cotovelo realizado até a exaustão, totalizando 25 repetições provocou neutrofilia significativa em homens destreinados (PIZZA *et al.*, 2001).

Em outro estudo, foi investigado as respostas imunológicas frente ao exercício de força em mulheres universitárias, sendo nove destreinadas e seis treinadas, a intensidade utilizado foi equivalente a 10 RMs e três séries foram realizadas em sete exercícios diferentes: leg press, supino, extensão do joelho, puxador costas, panturrilha sentada, flexão do joelho e flexão do cotovelo. Os resultados indicaram para aumento na contagem total de leucócitos, que foi similar, tanto para os treinados como para os destreinados (POTTEIGER *et al.*, 2001).

A adrenalina e noradrenalina, que são relacionadas positivamente com a intensidade do exercício (NIEMAN *et al.*, 1994a), podem agir em maior extensão sobre os linfócitos e monócitos do que em outras subpopulações leucocitárias, devido à relativa maior concentração de receptores β -adrenérgicos de membrana (LANDMANN, 1992). Maior secreção de catecolaminas pode ocorrer em sessões de treinamento de força que utilizam menores intervalos de recuperação (<1 minuto) quando comparado a protocolos que utilizam períodos de recuperação maiores (> 2 minutos) (KRAEMER *et al.*, 1993; KRAEMER *et al.*, 1987).

CONCLUSÕES

A imunologia do exercício necessita prontamente de futuras investigações devido à redução funcional de células imunes, que podem ocorrer em indivíduos sedentários que se submetem a sessões agudas de exercício, em alguns momentos, sem orientação profissional e/ou com treinamentos inadequados, com relação à intensidade e duração que podem extrapolar suas limitações físicas. Finalmente os efeitos positivos e negativos, crônicos e agudos do exercício, em diferentes intensidades sobre o sistema imune precisam ser melhor elucidados. Proporcionar a prática de treinamento físico com benefícios e promoção da saúde, tanto em atletas como em indivíduos sedentários, é de primordial importância para os profissionais da área da fisiologia do exercício.

Para as profissões da área da saúde, fica a mensagem de que, as alterações provocadas por qualquer tipo de exercício físico, não são apenas estéticas ou musculares. Estas modificações induzidas no organismo devem ser visualizadas de acordo com todo sistema biológico que compõem o ser humano. Desta maneira, a compreensão das respostas imunológicas resultantes de uma única sessão de exercício ou do treinamento físico realizado em longo prazo, pode auxiliar na ampliação do conhecimento científico e na adequação da prescrição individualizada do esforço.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Arlt W.; Hewison M. Hormones and immune function: implications of aging. *Aging Cell* 2004; 4:209–216.

Benoni G.; Bellavite P.; Adami A.; Chirumbolo S.; Lippi G.; Brocco G. *et al.* Changes in several neutrophil functions in basketball players before, during and after the sports season. *Int. J. Sports Med.* 1995; 16:34–37.

Butcher S. K.; Killampalli V.; Lascelles D.; Wang K.; Alpar E. K.; Lor J. M.; Raised cortisol: DHEAS ratios in the elderly after injury: potential impact upon neutrophil function and immunity. *Aging Cell* 2005; 4:319–324.

Davis S. N.; Galassetti P.; Wasserman D. H.; Tate D. Effects of gender on neuroendocrine and metabolic counter-

regulatory responses to exercise in normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85:224–230.

De Caro E.; Fioredda F.; Calevo M. G.; Smeraldi A.; Saitta M.; Hanau G.; *et al.* Exercise capacity in apparently healthy survivors of cancer. *Arch. Dis. Child* 2006; 91:47–51.

Dohi K.; Mastro A. M.; Miles M. P.; Bush J. A.; Grove D. S.; Leach S. K.; *et al.* Lymphocyte proliferation in response to acute heavy resistance exercise in women: influence of muscle strength and total work. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2001; 85:367–373.

Fleshner M. Exercise and neuroendocrine regulation of antibody product protective effect of physical activity on

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- stress-induced suppression of the specific antibody response. *Int. J. Sports Med.* 2000; 21:S31-S32.
- Flynn M. G.; Fahlman M.; Braun W.A.; Lambert C. P.; Bouillon L. E.; Brolinson P.G. et al. Effects of resistance training on selected indexes of immune function in elderly women. *J. Appl. Physiol.* 1999; 86:1905-1913.
- Fu S. C.; Qin L.; Leung C. K.; Chan B. P.; Chan K. M.; Regular moderate exercise training prevents decrease of CD4+ T-lymphocytes induced by a single bout of strenuous exercise in mice. *Can. J. Appl. Physiol.* 2003; 28:370-381.
- Gabriel H.; Urhausen A.; Kindermann W. Circulating leukocyte and lymphocyte subpopulations before and after intensive endurance exercise to exhaustion. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1991; 63:449-457.
- Galvão D.A.; Newton R. U. Review of Exercise Intervention Studies in Cancer Patients. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23:899-909.
- Haydon A. M. M.; Macinnis R. J.; English D. R.; Giles G. G. Effect of physical activity and body size on survival after diagnosis with colorectal cancer. *Gut* 2006; 55:62-67.
- Hayes S. C.; Rowbottom D.; Davies P. S. W.; Parker T. W.; Bashford J. Immunological changes after cancer treatment and participation in an exercise program. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003; 35:2-9.
- Hoffman-Goetz L. Effect of estradiol and exercise on lymphocyte proliferation responses in female mice. *Physiol. Behav.* 1999; 68:169-74.
- Hoffman-Goetz L.; Zajchowski S. In vitro apoptosis of lymphocytes after exposure to levels of corticosterone observed following submaximal exercise. *J. Sports Med. Phys. Fitness.* 1999; 39:269-274.
- Hong S.; Farag N. H.; Nelesen R. A.; Ziegler M. G.; Mills P. J.; Effects of regular exercise on lymphocytes subsets and CD62L after psychological vs. physical stress. *J. Psychosom. Res.* 2004; 56:363-370.
- Hong S.; Johnson T.A.; Farag N. H.; Guy H. J.; Matthews S. C.; Ziegler M. G. et al. Attenuation of T-lymphocyte demargination and adhesion molecule expression in response to moderate exercise in physically fit individuals. *J. Appl. Physiol.* 2005; 98:1057-1063.
- Host C. R.; Norton K. I.; Olds T. S.; Lowe E. L. A. The effects of altered exercise distribution on lymphocyte subpopulations. *Eur. J. Appl. Physiol.* 1995; 72:157-164.
- Jonsdottir I. H. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: neuropeptides and their interaction with immune function. *Immunol. Cell. Biol.* 2000; 78:562-70.
- Kanaley J. A.; Weltman J. Y.; Pieper K. S.; Weltman A.; Hartman M. L.; Cortisol and growth hormone responses to exercise at different times of day. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86:2881-2889.
- Kraemer W. J.; Clemson A.; Triplett N. T.; Bush J. A.; Newton R. U.; Lynch J. M. The effects of plasma cortisol elevation on total and differential leukocyte counts in response to heavy-resistance exercise. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1996; 73:93-97.
- Kraemer W. J.; Fleck S. J.; Dziados J. E.; Harman E. A.; Marchitelli L. J.; Gordon S. E. et al. Changes in hormonal concentrations after heavy-resistance exercise protocols in women. *J. Appl. Physiol.* 1993; 75:594-604.
- Kraemer W. J.; Noble B. J.; Clark M. J.; Culver B. W. Physiologic responses to heavy resistance exercise with very short rest periods. *Int. J. Sports. Med.* 1987; 8:247-252.
- Landmann R. Beta-adrenergic receptors I human leukocyte subpopulations. *Eur. J. Clin. Invest.* 1992; 22:30-36.
- Macfarlin B. K.; Mitchell J. B.; Macfarlin M. A.; Steinhoff G. M.; Repeated endurance exercise affects leukocyte number but not NK cell activity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003; 35:1130-1138.
- Malm C. Exercise immunology: the current state of man and mouse. *Sports Med* 2004; 34:555-566.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

27. Malm C. Susceptibility to infections in elite athletes: the S-curve. *Scand.J. Med. Sci. Sports* 2006; 16:4-6.

Malm C.; Lenkei R.; Sjödín B. Effects of eccentric exercise on the immune system in men. *J. Appl. Physiol.* 86: 1999; 461-468.

Matthews C. E.; Ockene I. S.; Freedson P. S.; Rosal M. C.; Merriam P.A.; Hebert J. R. Moderate to vigorous physical activity and risk of upper-respiratory tract infection. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2002; 34: 1242-1248.

Mayhew D. L.; Thyfault J. P.; Koch A. J.; Rest-interval length affects leukocyte levels during heavy resistance exercise. *J. Strength Cond. Res.* 2005; 19:16-22.

Mccarthy D.A.; Dale M. M. The leucocytosis of exercise. A review and model. *Sports Med.* 1988; 6:333-363.

Meyer T.; Faude O.; Urhausen A.; Scharhag J.; Kindermann W. Different effects of two regeneration regimens on immunological parameters in cyclists. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2004; 36:1743-1749.

Meyer T, Gabriel H, Rätz M, Muller HJ, Kindermann W. Anaerobic exercise induces moderate acute phase response. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33:549-555.

Miles M. P.; Leach S. K.; Kraemer W. J.; Dohi K.; Bush J. A.; Mastro A. M. Leukocyte adhesion molecule expression during intense resistance exercise. *J. Appl. Physiol.* 1998; 84:1604-1609.

Minetto M.; Rainoldi A.; Gazzoni M.; Terzolo M.; Borrione P.; Termine A, et al. Differential responses of serum and salivary interleukin-6 to acute strenuous exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2005; 93:679-686.

Mooren F. C.; Lechtermann A.; Volker K. Exercise induced apoptosis of lymphocytes depends on training status. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2004; 36:1476-1483.

Moraska A.; Fleshner M.; Voluntary physical activity prevents stress-induced behavioral depression and anti-KLH antibody suppression. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001; 281: R484-R489.

Nagao F, Suzui M, Takeda K, Yagita H, Okumura K. Mobilization of NK cells by exercise: downmodulation of adhesion molecules on NK cells by catecholamines. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 279: R1251-R1256.

Nieman D. C.; Exercise, infection, and immunity. *Int. J. Sports Med.* 1994a; 15:S131-S141.

Nieman D. C.; Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1994b; 26:128-139.

Nieman D. C.; Exercise and resistance to infection. *Can. Physiol. Pharmacol.* 1998; 76:573-80.

Nieman D. C. Nutrition, exercise and immune system function. *Clin. Sports. Med.* 1999; 18:537-548.

Nieman D. C.; Henson D.A.; Austin M. D.; Brown V.A. Immune response to a 30-minute walk. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2005; 37:57-62.

Nieman D. C.; Henson D. A.; Smith L. L.; Utter A. C.; Vinci D. M.; Davis J. M, et al. Cytokine changes after a marathon race. *J. Appl. Physiol.* 2001; 91:109-114.

Nieman D.C.; Johanssen L. M.; Lee J. W.; Arabatzis K. Infections episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. *J. Sports Med. Phys. Fitness* 1990; 30:321-328.

Nieman D. C.; Pedersen B. K. Exercise and immune function: recent developments. *Sports Med.* 1999; 27:73-80.

Nieman D. C.; Simandle D.A.; Henson D.A.; Warren B. J.; Suttles J.; Davis J. M, et al. Lymphocyte proliferative response to 2.5 hours of running. *Int. J. Sports Med.* 1995; 16:404-409.

Pedersen B. K.; Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration and adaptation. *Physiol. Rev.* 2000; 80:1055-1081.

Pedersen B. K.; Steensberg A. Exercise and hypoxia: effects on leukocytes and interleukin-6 – shared mecha-

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- nisms? *Med. Sci. Sports Exerc.* 2002; 34:2004-2012.
- Pedersen B. K.; Toft A. D.; Effects of exercise on lymphocytes and cytokines. *Br. J. Sports Med.* 2000; 34:246-251.
- Pedersen B. K.; Ullum H. NK cell response to physical activity: mechanisms of action. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1994; 26:140-146.
- Phaneuf S.; Leeuwenburgh C. Apoptosis and exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2001; 33:393-396.
- Pizza F. X.; Baylies H.; Mitchel J. B. Adaptation to eccentric exercise: neutrophils and E-selectin during early recovery. *Can. J. Appl. Physiol.* 2001; 26:245-253.
- Potteiger J. A.; Chan M. A.; Haff G. G.; Mathew S.; Schroeder C. A.; Haub M. D, *et al.* Training status influences T-cell responses in women following acute resistance exercise. *J. Strength Cond. Res.* 2001; 15:185-191.
- Ronsen O.; Borsheim E.; Bahr R.; Pedersen B. K.; Haug E.; Kjeldsen-Kragh J, *et al.* Immuno-endocrine and metabolic responses to long distance ski racing in world-class male and female cross-country skiers. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 2004; 14:39-48.
- Ronsen O.; Holm K.; Staff H.; Opstad P. K.; Pedersen B. K.; Bahr R. No effect of seasonal variation in training load on immuno-endocrine responses to acute exhaustive exercise. *Scand J. Med. Sci. Sports* 2001; 11:141-148.
- Sapolsky R. M.; Romero L. M.; Munck A. U. How do glucocorticoids influence stress responses? integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Rev.* 2000; 21:55-89.
- Scharhag J.; Meyer T.; Gabriel H. H. W.; Schlick B.; Faude O.; Kindermann W. Does prolonged cycling of moderate intensity affect immune cell function. *Br. J. Sports Med.* 2005; 39:171-177.
- Shinkai S.; Watanabe S.; Asai H.; Shek P. N. Cortisol response to exercise and post-exercise suppression of blood lymphocytes subset counts. *Int. J. Sports Med* 1996; 17:597-603.
- Steensberg A.; Toft A. D.; Bruunsgaard H.; Sandmand M.; Halkjaer-Kristensen J.; Pedersen B. K.; Strenuous exercise decreases the percentage of type 1 T cells in the circulation. *J. Appl. Physiol.* 2001; 91:1708-1712.
- Steppich B.; Dayyani F.; Gruber R.; Lorenz R.; Mack M.; Ziegler-Heitbro H. W. L.; Selective Mobilization of CD14+ CD16+ monocytes by exercise. *Am. J. Cell. Physiol.* 2000; 279:C578-C586.
- Stites D. P.; Terr A. I.; Parslow T. G. *Imunologia médica*. 9 ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
- Sugiura H.; Nishida H.; Sugiura H.; Mirbod S. M. Immunomodulatory action of chronic exercise on macrophage and lymphocyte cytokine production in mice. *Acta Physiol. Scand.* 2002; 174:247-256.
- Timmons B. W.; Tarnopolsky M. A.; Bar-Or O. Sex-based effects on the distribution of NK cells subsets in response to exercise and carbohydrate intake in adolescents. *J Appl Physiol* [article in press], 2006.
- Toth M. J.; Ades P. A.; Lewinter M. M.; Tracy R. P.; Tchernov A. Skeletal muscle myofibrillar mRNA expression in heart failure: relationship to local and circulating hormones. *J Appl Physiol* 2006; 100:35 - 41.
- Weise M.; Drinkard B.; Mehlinger S. L.; Holzer S. M.; Eisenhofer G.; Charmandari E, *et al.* Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89:3679-3684.
- Wigal S. B.; Nemet D.; Swanson J. M.; Regino R.; Trampush J.; Ziegler M. G, *et al.* Catecholamine response to exercise in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatric. Res.* 2003; 53:756-761.
- Yende S.; Waterer G. W.; Tolley E. A.; Newman A. B.; Bauer D. C.; Taaffe D. R, *et al.* Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. *Thorax* 2006; 61:10-16.
- Yu C.; Chen Y.; Cline G. W.; Zhang D.; Zong H.; Wang Y, *et al.* Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-Kinase activity in muscle. *J. Biol. Chem.* 2002; 277:50230-50236.