



**WENDELL LUIZ LINHARES
(ORGANIZADOR)**

A EDUCAÇÃO FÍSICA EM FOCO 3

Wendell Luiz Linhares
(Organizador)

A Educação Física em Foco 3

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora
Copyright © Atena Editora
Copyright do Texto © 2019 Os Autores
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora
Editora Executiva: Prof^a Dr^a Antonella Carvalho de Oliveira
Diagramação: Rafael Sandrini Filho
Edição de Arte: Lorena Prestes
Revisão: Os Autores

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof^a Dr^a Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof^a Dr^a Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof.^a Dr.^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Msc. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof.ª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Prof. Msc. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista
Prof.ª Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof.ª Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
E24	A educação física em foco 3 [recurso eletrônico] / Organizador Wendell Luiz Linhares. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019. – (A Educação Física em Foco; v. 3) Formato: PDF. Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader. Modo de acesso: World Wide Web. Inclui bibliografia. ISBN 978-85-7247-451-1 DOI 10.22533/at.ed.511190507 1. Educação física – Pesquisa – Brasil. I. Linhares, Wendell Luiz. II. Série. CDD 613.7
Elaborado por Maurício Amormino Júnior CRB6/2422	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

Com o passar do tempo, a Educação Física tem demonstrado cada vez mais ser uma disciplina, a qual, se caracteriza por uma configuração multifacetada, possibilitando o diálogo, não só com a área do conhecimento biológica, mas também, com a das humanas e sociais. Compreender a importância desta interdisciplinaridade é um grande desafio para o profissional da Educação Física.

A obra “A Educação Física em Foco 2 e 3 ” é um e-book composto por 32 artigos científicos, os quais estão divididos por dois eixos temáticos. No primeiro intitulado “Educação Física Escolar, Formação e Práticas Docentes” é possível encontrar estudos que apresentam aspectos teóricos e empíricos do contexto escolar e como esses influenciam a prática docente. Ainda, é possível verificar relatos de experiências sobre atividades que contribuíram na profissional do indivíduo. No segundo eixo intitulado “Políticas Públicas, Saúde, Esporte e Lazer na Educação Física”, é possível verificar estudos que apresentam desde aspectos biológicos e fisiológicos relacionados ao exercício físico, até os que discutem a proposição e aplicação de políticas públicas voltadas para o esporte e lazer.

O presente e-book reúne autores de diversos locais do Brasil e, por consequência, de várias áreas do conhecimento, os quais abordam assuntos relevantes, com grande contribuição no fomento da discussão dos temas citados anteriormente.

Portanto, é com entusiasmo e expectativa que desejo a todos uma boa leitura.

Wendell Luiz Linhares

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
A IMPORTÂNCIA DO MAPEAMENTO DOS EQUIPAMENTOS DE LAZER, EDUCAÇÃO, ESPORTE E CULTURA PARA PESQUISAS NA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA: O CASO DA CIDADE DE AMARGOSA-BA	
Anália de Jesus Moreira	
DOI 10.22533/at.ed.5111905071	
CAPÍTULO 2	12
AÇÕES PROPOSTAS PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA A IMPLANTAÇÃO DE PROGRAMAS DE PROMOÇÃO DA ATIVIDADE FÍSICA NA REDE DE ATENÇÃO PRIMÁRIA	
Lilian Raquel Werner Luiz Fernando Reis	
DOI 10.22533/at.ed.5111905072	
CAPÍTULO 3	25
CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E INFLUÊNCIA DA CAPACIDADE AERÓBIA SOBRE O ÍNDICE DE FADIGA EM ATLETAS DE BADMINTON DURANTE PRÉ-TEMPORADA	
Susana Padoin Lilian Keila Barazetti Cassiane Lui	
DOI 10.22533/at.ed.5111905073	
CAPÍTULO 4	36
COMPARAÇÃO DA % DE GORDURA CORPORAL E DO IMC EM UNIVERSITÁRIOS: UM ESTUDO TRANSVERSAL	
Thiago do Nascimento Santana de Almeida Larissa Domingues Batista Stéfani Maria Ribeiro Jonas Alves de Araujo Junior	
DOI 10.22533/at.ed.5111905074	
CAPÍTULO 5	39
DESEMPENHO MOTOR NO TESTE DE VELOCIDADE DE DESLOCAMENTO EM ESTUDANTES DO SEGUNDO ANO DO CURSO DE EDUCAÇÃO FÍSICA-BACHARELADO	
Nathalia Gabrielle Dallacort Alberto Saturno Madureira	
DOI 10.22533/at.ed.5111905075	
CAPÍTULO 6	44
EDUCAÇÃO FÍSICA NA PROMOÇÃO DA SAÚDE: RELAÇÕES HISTÓRICAS	
Luciana Santos Collier Cláudia Teresa Vieira de Souza	
DOI 10.22533/at.ed.5111905076	
CAPÍTULO 7	60
ESPORTE DE ALTO RENDIMENTO NO MUNICÍPIO DE CURITIBA: POLÍTICAS PÚBLICAS, SUBSÍDIOS E GESTÃO	
Rafael Gomes Sentone Fernando Renato Cavichioli	
DOI 10.22533/at.ed.5111905077	

CAPÍTULO 8 76

EXPERIÊNCIAS DE VOLUNTARIADO NOS JOGOS PARALÍMPICOS UNIVERSITÁRIOS E SUA IMPORTÂNCIA NA FORMAÇÃO DO PROFISSIONAL DE EDUCAÇÃO FÍSICA

Debora Gambary Freire Batagini
Rubens Venditti Júnior
Suelen Cristina Cordeiro
Taís Pelição
Letícia do Carmo Casagrande Morandim
Rômulo Dantas Alves
Luiz Gustavo Teixeira Fabrício dos Santos

DOI 10.22533/at.ed.5111905078

CAPÍTULO 9 90

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE NA RESPOSTA CARDIORRESPIRATÓRIA, VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E PRESSÃO ARTERIAL DURANTE O EXERCÍCIO FÍSICO

Pedro Victor Nogueira de Souza
Alexandre Lima de Araújo Ribeiro
Daniele Bueno Godinho Ribeiro
Ricardo Flávio de Araújo Bezerra

DOI 10.22533/at.ed.5111905079

CAPÍTULO 10 98

INICIAÇÃO E ADERÊNCIA À PRÁTICA DO TREINAMENTO PERSONALIZADO *ONLINE*: FOCO NA ATUAÇÃO DE TREINADORES E CLIENTES

Gustavo Lima Isler
Cássio José Silva Almeida
Afonso Antônio Machado

DOI 10.22533/at.ed.51119050710

CAPÍTULO 11 110

JOVEM DE EXPRESSÃO: QUANDO A OCUPAÇÃO DO ESPAÇO URBANO PROMOVE NOVAS FORMAS DE LINGUAGENS

Claudia Candida de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.51119050711

CAPÍTULO 12 117

MEDIDAS DA PERFORMANCE DECISÓRIA ENTRE GRUPOS DE PERSONALIDADE OPOSTA NO CONTEXTO DE JOVENS TENISTAS

Tatiana Lima Boletini
Cristina Carvalho de Melo
Camila Cristina Fonseca Bicalho
Franco Noce

DOI 10.22533/at.ed.51119050712

CAPÍTULO 13 122

MODULAÇÕES EPIGENÉTICAS, EXERCÍCIO FÍSICO E ENVELHECIMENTO

Otávio Augusto Soares Machado
Renata Gorjão

DOI 10.22533/at.ed.51119050713

CAPÍTULO 14 138

PERCEPÇÕES DE DETERMINANTES BIOCULTURAIS DA ATIVIDADE FÍSICA E ASSOCIAÇÃO COM

CAPÍTULO 15 152

PERFIL DA UTILIZAÇÃO DE SUPLEMENTAÇÃO ALIMENTAR EM ADULTOS PRATICANTES DE TREINAMENTO RESISTIDO

Júlio César Chaves Nunes Filho

Robson Salviano De Matos

Matheus Magalhães Mesquita Arruda

Mateus Alves Rodrigues

Thiago Bezerra Lopes

Marília Porto Oliveira Nunes

Elizabeth De Francesco Daher

DOI 10.22533/at.ed.51119050715

CAPÍTULO 16 160

POLÍTICAS PÚBLICAS VOLTADAS AO ESPORTE: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA DO MUNICÍPIO DE LOANDA

Cássio Joaquim Gomes

DOI 10.22533/at.ed.51119050716

CAPÍTULO 17 168

PROJETO TUDO JUNTO E MISTURADO – O NASCIMENTO DA GINÁSTICA PARA TODOS NA UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL

Annelise Link

Paulo Henrique Anselmo Farias

Renata Ramos Goulart

DOI 10.22533/at.ed.51119050717

CAPÍTULO 18 172

REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE POSSÍVEL CONTRIBUIÇÃO DO YOGA NO CONTROLE DE ESTRESSE E ANSIEDADE EM BAILARINOS NA FASE PRÉ- ESPETÁCULO

Laíssa Pierotti Avallone

Silvia Deutsch

Amanda Cristina Faria

DOI 10.22533/at.ed.51119050718

CAPÍTULO 19 189

RISCOS E VULNERABILIDADES SOCIOAMBIENTAIS EM SAÚDE

Arnildo Korb

Maria Sabrina Telch dos Santos

Suellen Fincatto

Saionara Vitória Barimacker

Leila Zanatta

Danielle Bezerra Cabral

Tatiani Todero

Ana Luisa Streck

Sandra Mara Marin

Maria Luiza Bevilaqua Brum

DOI 10.22533/at.ed.51119050719

SOBRE O ORGANIZADOR..... 199

MODULAÇÕES EPIGENÉTICAS, EXERCÍCIO FÍSICO E ENVELHECIMENTO

Otávio Augusto Soares Machado

Faculdade de Educação Física da ACM de Sorocaba, Centro de Estudos em Fisiologia e Metabolismo do Exercício, Sorocaba, São Paulo;
Universidade Paulista, Ciências da Saúde, Sorocaba, São Paulo;
Universidade Cruzeiro do Sul, Doutorado Interdisciplinar em Ciências da Saúde; São Paulo, São Paulo

Renata Gorjão

Universidade Cruzeiro do Sul, Programa de Pós Graduação Interdisciplinar em Ciências da Saúde, São Paulo, São Paulo

RESUMO: Nas últimas décadas a população idosa tem crescido substancialmente em todos os continentes. Desta forma, observa-se também um aumento da ocorrência de inúmeras patologias. Por outro lado, a prática regular do exercício físico está associada à redução da incidência de diversas doenças metabólicas, cardiovasculares e pulmonares. Entretanto indivíduos diferem inteiramente em adaptarem-se a um programa de exercício. Neste contexto, entram em cena as alterações descritas como epigenéticas. Sabe-se que a alteração do nível de metilação do DNA e da acetilação de histonas está envolvida na patofisiologia e no desenvolvimento de diversas doenças.

PALAVRAS-CHAVE: idoso; inflamação;

exercício; epigenética.

ABSTRACT: Throughout the last decades the elderly population has been increasing around the world. The inactivity increases the rate of chronic diseases development. On the other hand, regular physical exercise is associated with a reduction in the incidence of various metabolic, cardiovascular and pulmonary diseases. However individuals differ entirely in adapting to an exercise program. In this context, the changes described as epigenetic appear on the scene. It is known that the alteration of DNA methylation level and histone acetylation is involved in pathophysiology and in the development of various diseases.

KEYWORDS: aged; inflammation; exercise; epigenetic.

1 | INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas a população idosa tem crescido substancialmente em todos os continentes (Syed, 2010). Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2015), a população com 60 anos ou mais no País corresponde a 8,6% da população total (cerca de 14 milhões, dados do Censo de 2000). Projeções demográficas indicam que este número poderá ultrapassar, nos próximos

25 anos, a marca dos 30 milhões. Este aumento leva a mudanças profundas nos modos de pensar e viver, uma vez que esta relaciona-se ao aumento da ocorrência de inúmeras patologias (Syed, 2010). O risco relativo de desenvolver diversas doenças crônicas como doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* tipo II, obesidade e certos tipos de câncer aumenta com a idade do indivíduo (Lakatta & Levy, 2003; Singh, 2004). Desta forma, o envelhecimento vem sendo considerado o fator de risco primário para o desenvolvimento e progressão da maior parte das doenças crônico-degenerativas, enquanto que a prática regular do exercício físico tem modificado substancialmente este quadro (Chodzko-Zajko et al., 2009).

Com o envelhecimento ocorrem modificações nas respostas do sistema imunológico (De Martinis et al., 2005; Fougère et al., 2017), levando à ativação de diferentes processos de diferenciação de células T *naïve* (Ru & Peijie, 2009; Dominguez-Villar et al, 2011; Preston et al, 2011). Os linfócitos T podem ser classificados de acordo com a expressão de suas proteínas de superfície (CD4+ ou CD8+) e através de seu perfil funcional, ou seja, as citocinas que o mesmo produz. Os linfócitos T auxiliares (Th) de perfil Th1 e Th17 atuam no combate a vírus e bactérias, também estando relacionados às doenças autoimunes. Quanto à produção de citocinas, os linfócitos Th1 liberam interferon (INF)- γ e o fator de necrose tumoral (TNF)- α , enquanto que a subpopulação das células Th17 produzem primordialmente a interleucina (IL)-17. Podem também atacar células alvo através da secreção de perforina (Maly & Schirmer, 2015). Por outro lado, as linhagens Th2 e Treg inibem diversas vias de respostas imunológica a patógenos. Isto se dá diretamente através da supressão da proliferação e da liberação de citocinas como IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 (Snyder-Cappione & Nikolajczyk, 2013). Linfócitos Th2 também são de suma importância no combate à infecção causada por helmintos (Moreau & Chauvin, 2010).

Por sua vez, este desequilíbrio entre as subpopulações de linfócitos (Th1/Th2 e Th17/Treg) levam a maiores níveis sistêmicos de citocinas pró-inflamatórias (Gowers, 2011), como IL-6 e o TNF- α , bem como menores níveis de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 (Ramos, 2005). Este desequilíbrio parece iniciar-se no estímulo dos receptores de reconhecimento de patógenos, como os receptores *Toll-like*. A partir do momento em que estes receptores entram em contato com o lipopolissacarídeo associado ao patógeno, ocorre a produção e consequente liberação de citocinas, e no idoso a resposta a este estímulo encontra-se exacerbada (O'Mahony, 1998).

Somando-se a esta resposta exacerbada frente a patógenos, durante o processo de envelhecimento ocorre a redução gradativa de massa magra, concomitantemente com o aumento do tecido adiposo (Cruz-Jentoft et al., 2010). Por sua vez, o tecido adiposo produz grande quantidade de adipocinas, contribuindo para o aumento da proliferação linfocitária (Yudkin et al, 2000). Embora não exista nenhum tipo de exercício físico que possa reverter os processos celulares que levem ao envelhecimento de nosso organismo, existem evidências de que a prática regular do exercício físico possa aumentar a expectativa de vida, mantendo-nos ativos por um período maior de nossas

vidas (Ratamess et al., 2009). Desta forma a prática regular do exercício físico, seja ele aeróbio ou anaeróbio, está associada à redução da incidência de diversas doenças metabólicas, imunológicas, cardiovasculares, pulmonares, e a certos tipos de câncer (Jenkins et al., 2012; Na & Oliynyk, 2011; Warburton et al., 2006).

O exercício físico exerce efeitos diretos na regulação da resposta imunológica, principalmente induzindo a alteração dos mecanismos de diferenciação de linfócitos (Naylor et al., 2005; Haaland et al., 2008; Eutimio & Altamirano, 2014). Este quadro pode alterar a probabilidade de desenvolvimento de doenças inflamatórias e outras associadas (Mason & Libby, 2015). Estas alterações na resposta imune durante o envelhecimento parecem envolver modificações epigenéticas que ocorrem principalmente no compartimento intranuclear dos linfócitos (Walsh, 2011). Epigenética é o estudo dos fatores que alteram a expressão gênica, independentemente do genótipo (Chodzko-Zajko et al., 2009), tendo o ambiente como estímulo para que ocorram estas modulações (Van Empel et al., 2012; Esteller, 2011).

Portanto, faz-se necessário verificar qual o estímulo (exercício físico) mais apropriado para a melhora do perfil epigenético em idosas, e qual o tempo necessário para que estas modulações ocorram. Estudos têm mostrado que existe uma elevada combinação entre características genéticas e o estilo de vida dos indivíduos, contribuindo para a variabilidade interindividual vista em idosos (Denham, 2013). Neste contexto, entram em cena as alterações descritas como epigenéticas. A produção de citocinas por linfócitos pode sofrer regulação por mecanismos epigenéticos. Desta forma, estudos envolvendo alterações promovidas pelo exercício físico sobre os mecanismos de regulação epigenética de idosos são fundamentais para melhor compreensão destes efeitos.

2 | ENVELHECIMENTO E RESPOSTA IMUNE

A disfunção do sistema imune pode resultar em um grau inflamatório leve, que é uma característica compartilhada por diversas doenças como o câncer, doenças cardiovasculares, pulmonares, desordens autoimunes, assim como durante o envelhecimento (Libby, 2002; Marx, 2004; Franks & Slansky, 2012; Cannizzo et al., 2011; Yasmin et al., 2015). Lambert et al. (2008) mostraram que idosos obesos, que apresentavam um quadro de inflamação crônica, possuíam não só maior propensão às doenças supracitadas, bem como exibiam associação desta com a debilidade funcional (física).

Todo processo inflamatório é realizado com a participação de células e de seus mediadores. Entre estes, é importante ressaltar a participação das citocinas (Floreani et al., 2003). As citocinas são proteínas liberadas por diferentes células do organismo que atuam em células-alvo e podem desempenhar muitas funções: ativação e proliferação celular, quimiotaxia de outras células, imunomodulação, liberação de outras citocinas ou mediadores inflamatórios, favorecimento do crescimento e da diferenciação celulares,

além de apoptose (Chung & Barnes, 1999; Fougère et al., 2017). O envelhecimento está associado a modificações nas respostas do sistema imunológico (De Martinis et al., 2005), o que inclui maiores níveis sistêmicos de citocinas pró inflamatórias (Gowers, 2011). A maior parte dos estudos têm mostrado grande produção de citocinas pró inflamatórias em idosos devido à magnitude exagerada da resposta ao estímulo ocasionado pelos lipopolissacarídeos (um dos denominados padrões moleculares associados a patógenos) ao ligarem-se aos receptores *Toll-like* (O'Mahony, 1998).

Visto que podem ocorrer alterações na regulação da resposta imunológica exercida pelos linfócitos em indivíduos idosos, torna-se importante ressaltar a relevância fisiológica destas células. Em um processo inflamatório ou infeccioso, os linfócitos T (LT) naturalmente precisam proliferar, mas o desequilíbrio em alguns destes mecanismos pode ser prejudicial levando ao desenvolvimento de doenças inflamatórias (Bachelez, 2005). De fato, a obesidade e o *diabetes mellitus* tipo II, podem desencadear uma alteração no equilíbrio entre células responsáveis por ativação e supressão. Os LT têm como uma de suas principais características auxiliar na ativação de outros subtipos celulares, principalmente via secreção de citocinas (LT CD4+) ou ação efetora direta sobre células alvo, como no caso dos LT CD8+ (citotóxicos). Patógenos intracelulares estimulam o sistema imunológico, que por sua vez, responde através da diferenciação das células T *naïve* CD4+ e CD8+ em linfócitos tipo 1 (T1), que consistem nos fenótipos auxiliares tipo 1 (Th1) e citotóxicos tipo 1 (Tc1). As células Th1 são caracterizadas por sua capacidade de produzir interferon (INF)- γ , fator de necrose tumoral (TNF)- α , e interleucina (IL)-2. Por outro lado, patógenos extracelulares dão início a respostas imunológicas humorais, resultando na diferenciação das células T *naïve* CD4+ e CD8+ em linfócitos tipo 2 (T2), que consistem nos fenótipos auxiliares tipo 2 (Th2) e citotóxicos tipo 2 (Tc2), sendo caracterizados pela produção de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 (Mosmann et al, 1986; Seder & Paul, 1994).

As subpopulações de LT CD4+ são classificadas principalmente pelo padrão de citocinas secretado, exercendo desta forma diferentes funções. Os linfócitos CD4+ primários (Th0) possuem capacidade de diferenciarem-se em Th1 e Th2 nos tecidos ou na circulação e esta diferenciação é determinada por citocinas presentes no meio. Os principais subtipos efetores são os Linfócitos Th1 (secretores de TNF-alfa, INF-gama e IL-2), Th2 (secretores de IL-4, IL-10 e IL-13) e Th17 (secretores de IL-17, IL-21 e IL-22). Já os linfócitos T reguladores (LTreg) são fundamentais no controle de praticamente todas as respostas imunes, atuando sobre outros subtipos celulares da imunidade inata e adaptativa. Os LTreg podem ser originados no timo ou sofrer um processo de diferenciação na periferia dependendo dos estímulos aos quais são expostos (Field et al., 2007).

Na resposta Th1, há produção de citocinas que estão envolvidas com a atividade inflamatória, como INF-gama, IL-2 e TNF-alfa (Martin & Leibovich, 2005). Estas citocinas atuam ativando macrófagos e outras células T. As células tipo 1 (Th1 e Tc1) fazem parte da denominada imunidade celular, possuindo a função de iniciar a resposta

contra o processo infeccioso (Mosmann et al, 1986). Enquanto que as células tipo 2 (Th2 e Tc2), exercem a função de controlar a resposta das células tipo 1 e prevenir a aparição de um novo processo infeccioso (Gleeson, 1999). Na resposta Th2 ocorre a produção de citocinas relacionadas com ativação de linfócitos B e com a resposta contra helmintos e bactérias extra celulares, além das reações de hipersensibilidade. As células Th2 secretam **IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13**, relacionadas com a produção de imunoglobulina E (IgE) e reações imunes mediadas por eosinófilos e mastócitos (Osbum et al. 2013).

As respostas geradas pelas células tipo 1 e tipo 2 são reciprocamente inibitórias. As citocinas produzidas pelas células tipo 1 inibem o desenvolvimento das células tipo 2, da mesma forma que as citocinas produzidas pelas células tipo 2 suprimem as respostas das células tipo 1 (Jäger & Kuchroo, 2010).

Assim, a depressão das células tipo 1 causada por um estímulo estressor agudo ou crônico, pode levar à falha na resposta inicial em uma infecção viral. Enquanto que o aumento na diferenciação e resposta deste fenótipo celular, podem indicar um aumento na habilidade inicial de lidar com o processo infeccioso (Zhao, 2012). A razão entre as células Th1 e Th2 (Th1/Th2), tem sido utilizada como um indicador das funções do sistema imunológico, porém, ainda não existe um consenso a respeito deste equilíbrio, e portanto, vem sendo um dos grandes focos de pesquisa nos últimos anos (Libetta et al, 2011; Won et al, 2011). O desequilíbrio T1/T2 tem sido relacionado à infecção aguda ou crônica, bem como a algumas doenças como asma e câncer (Yang et al, 2010; Zhao et al, 2011).

No que diz respeito às células Th17, estas desempenham um papel essencial na patogênese das doenças autoimunes e inflamatórias (Tuomela et al., 2012). As principais citocinas produzidas por estas células são IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 e IL-26. Sua principal citocina, a IL-17, é descrita como pró inflamatória, pois estimula o recrutamento de células e mediadores envolvidos no processo inflamatório (Ouyang et al, 2008). Estudos recentes mostraram que camundongos diabéticos exibem elevados níveis de IL-17, e que a neutralização da IL-17 inibe a progressão da doença, sugerindo que as células Th17 desempenham papel importante no desequilíbrio imunológico decorrente do Diabetes *mellitus* (Wan et al., 2012).

Uma redução na produção de IL-2 por linfócitos T é observada durante o envelhecimento devido a alterações dos mecanismos de sinalização intracelular (Larbi et al., 2011). Por outro lado, a aquisição de CD25 por células Th (subunidade alfa do receptor de IL-2) parece compensar esta limitação da liberação de IL-2 e mediar a expansão pós-tímica de linfócitos Th (Pekalski et al., 2013). Esta diminuição da produção de IL-2, está associada a uma maior ativação de células Th17 (Lim et al., 2014).

Finalmente, os linfócitos T reguladores (Treg), atuam evitando uma resposta excessiva das células T efetoras. Sua função imunorreguladora DAE caracterizada pela liberação de citocinas consideradas imunossupressoras, como IL-4, IL-10 e o

fator de crescimento transformador (TGF)- β (Sakaguchi et al, 1995). Estas células representam entre 5 a 10% do total de linfócitos T CD4+ presentes no sangue periférico. Expressam altos níveis de CD25, fator de transcrição *Foxp3* e receptores para TNF- α (Baecher-Allan et al, 2001). Indivíduos que possuem mutação no gene *foxp3* apresentam a síndrome denominada IPEX (desregulação imune, poliendocrinopatia, enteropatia, síndrome ligada ao X), um distúrbio autoimune que afeta múltiplos órgãos, causando alergia e doença inflamatória intestinal. Este distúrbio ocorre devido ao comprometimento das células Treg prejudicando assim sua função supressora. Esta complicação leva os linfócitos T à hiperativação, tornando-os reativos a auto antígenos, bactérias comensais do intestino e antígenos ambientais inócuos (Levings et al, 2002).

Embora exista o paradigma sugerindo que o desequilíbrio entre as células Th1/Th2 esteja relacionado à inflamação crônica e à aparição de doenças autoimunes em idosos, o desequilíbrio entre as populações de linfócitos Th17 e Treg (Th17/ Treg), parece possuir maior correlação com o processo de imunosenescência (Schmitt et al., 2013). Níveis elevados de IL-6 e TNF-alfa concomitante à redução da IL-10 circulante são observados em idosos que vivenciam complicações cardiovasculares (Kritchevsky, 2005). De acordo com Samuel (2012) e Carvalho (2006), no que diz respeito aos marcadores pró-inflamatórios supracitados, também podemos encontrar esta mesma situação em diabéticos do tipo II.

A IL-10 é uma citocina liberada por monócitos e macrófagos em resposta a estímulos inflamatórios e por linfócitos, especialmente Th2. Na asma, sua liberação pelos macrófagos está reduzida, sugerindo um descontrole do processo inflamatório nesses pacientes (Barnes, 1999).

Segundo Capri (2006), o maior número de mortes relacionadas ao câncer ocorre em idosos entre 65 à 90 anos de idade. Este fato instigou a curiosidade a respeito do perfil dos marcadores inflamatórios nesta população. Assim, Capri (2006) e Caruso (2004) demonstraram que idosos que exibem maior longevidade possuem níveis mais baixos de IL-6 em conjunto com maiores concentrações de IL-10.

3 | EXERCÍCIO FÍSICO E RESPOSTA IMUNE

Diversos estudos têm analisado os efeitos do exercício físico sobre estes marcadores inflamatórios (Lambert, 2008), e os mesmos apresentam unanimidade ao afirmar que o exercício físico, seja de predominância do metabolismo aeróbio (Nowak et al., 2012; Viana et al., 2014,; Ribeiro et al., 2012; Goldhammer et al., 2005) ou anaeróbio (Córdova, 2011; Phillips, 2012; Bautmans, 2005; Lambert, 2008; Ogawa, 2010), leva a adaptações positivas no que diz respeito à resposta inflamatória do organismo. Em outras palavras, a prática regular do exercício físico, acarreta em redução do estado inflamatório crônico vivenciado por grande parte dos idosos.

Recentemente, a atividade física foi estabelecida como um dos principais fatores

capazes de modificar o processo inflamatório, atenuando na resposta inflamatória crônica e assim reduzindo a incidência de diversas doenças crônicas como *diabetes* tipo II, doenças cardiovasculares, obesidade entre outras (Autenrieth, 2009). A atividade física moderada exerce efeitos benéficos para a função de leucócitos em indivíduos jovens e idosos. Isto é comprovado pelos estudos que mostraram diminuição do risco de infecções do trato respiratório superior em praticantes de atividade física regular. A hipótese do J sugere que o exercício moderado promove uma melhora da função imune, enquanto o exercício intenso ou *overtraining* causa imunossupressão (Hoffman-Goetz & Pedersen, 1994).

Embora a resposta dos linfócitos Th1 à infecção sofra supressão com o treinamento físico de alta intensidade (Lancaster et al, 2004; Kohut et al, 2005), os mesmos têm sua resposta aprimorada após o treinamento físico com intensidade moderada (Kohut et al, 2004). Utilizando-se de um modelo animal, Kohut et al (2004) observaram, após 8 semanas de prática do exercício físico aeróbio moderado, uma supra regulação na função de ambos os subtipos de linfócitos T auxiliares (Th1 e Th2). Shimizu et al. (2008) avaliaram o efeito do exercício moderado (treinamento por seis meses, 5 vezes por semana), na expressão de CD28 nos linfócitos de indivíduos idosos. O treinamento consistiu em: aquecimento e alongamento, seguidos de uma atividade aeróbia (bicicleta ergométrica), treinamento resistido e volta a calma. Neste estudo foi observado um aumento da porcentagem de células T CD4+ que expressam CD28 na superfície celular nos indivíduos treinados. Além disso, também ocorreu um aumento das células Th1 produtoras de INF-g. A expressão da molécula CD28 está associada a uma ativação das células CD4+ e indução da expressão de diversas citocinas importantes para a regulação da função celular. O decréscimo da expressão de CD28, que ocorre com o envelhecimento do sistema imunológico, está associado com uma diminuição da função celular levando a um aumento da incidência de doenças autoimunes (Vallejo, 2005). Portanto, este aumento da expressão de CD28 pode ser importante para uma regulação da função destas células.

Mas, o que modula este aumento ou diminuição na produção de citocinas pelos linfócitos? A resposta a este questionamento parece estar parcialmente ligada aos processos de alteração da expressão gênica destas citocinas (Walsh, 2011).

A prática regular do exercício aeróbio está associada com a redução dos níveis basais da inflamação, e o mecanismo envolvido neste efeito terapêutico parece estar relacionado à expressão gênica das citocinas pró e anti-inflamatórias, que é modulada pela remodelação do DNA e da cromatina (Gleeson, 2011; Hoff et al., 2015). As modificações que levam à alteração do estado conformacional da cromatina são compreendidas como epigenéticas (Bannister & Kouzarides, 2011; Varley et al., 2013), e estão diretamente relacionadas à aparição e ao desenvolvimento de doenças durante o transcorrer de nossa vida (Bjornsson et al., 2008; Saito et al., 2016)

4 | REGULAÇÃO EPIGENÉTICA

Os mecanismos moleculares envolvidos na adaptação fisiológica ao exercício físico, ocorre principalmente em virtude das modificações na expressão genica, sendo esta controlada por alterações epigenéticas (Zhang, 2011). A epigenética pode ser também compreendida como a regulação dinâmica da expressão genica por mecanismos que independem de alterações da sequência de nucleotídeos do DNA (Robson-Ansley, 2013).

Graças ao término do projeto genoma possuímos hoje a base sobre nossa informação genética, porém o controle sobre a expressão de nossos genes pode também ocorrer através das modificações químicas em nosso DNA, bem como sobre as histonas. Coletivamente estas alterações são referidas como nosso código epigenético (Eckhardt et al., 2006; Bjornsson et al., 2008). A metilação do DNA é o mecanismo relacionado às alterações epigenéticas mais estudadas. Envolve a ligação covalente entre um grupo metil ao nucleotídeo citosina. Esta ligação, catalisada pela enzima DNA metiltransferase (DNMT), converte as citosinas à metil-citosinas (Mann & Bartolomei, 2002). Um dos principais fatores epigenéticos é a adição de um grupo metil (CH₃) ao quinto carbono das citosinas que compõem as ilhas CpG (Schumacher et al., 2006) nas sequências promotoras dos genes (Jirtle & Skinner, 2007). A região promotora dos genes é o principal sítio das modulações epigenéticas (Ashurst et al., 2005). As ilhas CpG são sequências repetidas de nucleotídeos citosina e guanina intercaladas e frequentemente encontradas nas proximidades bem como dentro da região promotora dos genes. As ilhas CpG estão presentes em aproximadamente 70% das regiões promotoras dos genes, sendo importantes moduladoras da transcrição (Lister et al., 2009). Quando a metilação ocorre na região promotora ou na região *enhancer*, esta associa-se à repressão ou, ao silenciamento do gene em questão. Já a desmetilação deste mesmo gene levará ao aumento em sua expressão (Deaton & Bird, 2011). Desta forma, a hipermetilação da região promotora dos genes está associada com o silenciamento da transcrição do mesmo, enquanto que sua hipometilação exerce efeito facilitador sobre o processo de transcrição (Rathbart & Strahl, 2014).

A metilação do DNA é um evento epigenético que pode estar relacionado ao desenvolvimento de uma gama de doenças através da alteração na expressão de determinados genes (Zhang et al., 2012).

A maior parte do genoma humano encontra-se metilado (Li et al., 2010) e uma redução do nível de metilação do DNA de leucócitos é observada com o envelhecimento (Fraga et al., 2005, Heyn, et al., 2012). Além disto, esta redução do nível de metilação do DNA está envolvida na patofisiologia e desenvolvimento de diversas doenças (Gopalakrishnan et al., 2008; Robertson, 2005; Wang, 2013). Os idosos exibem maior prevalência de condições que levam à degeneração musculoesquelética, como osteoporose, artrite e *sarcopenia* (Ostchega et al., 2000). Situação esta associada à diminuição do nível de atividade física contribuindo para que sejam menos ativos

que os jovens, como já indicado por pesquisas baseadas em entrevistas, sensores de locomoção e verificação do gasto calórico (Westerterp, 2000). Portanto, parece provável que esta situação leve à menor metilação de determinados genes, que por sua vez promovam o desequilíbrio da resposta inflamatória (inflamação crônica) tendo como consequência a maior ocorrência de doenças cardiovasculares, respiratórias, metabólicas e neoplásicas (Ogawa et al., 2010).

Como exemplo, podemos citar o estudo realizado por Bollati (2010), que demonstrou a correlação inversa existente entre a idade e o nível de metilação da região promotora do gene responsável pela transcrição da citocina TNF- alfa. Porém, estudos adicionais são necessários para validar o efeito do exercício sobre o risco de câncer e o nível de metilação do DNA em genes específicos (Kanwal & Gupta, 2010; Chalitchagorn, 2004).

Segundo Nakajima (2010), a metilação da região promotora de genes pró-inflamatórios e apoptóticos declina com o envelhecimento. Isto é comumente visto no ASC gene (*Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD*). Este gene possui correlação positiva com o nível de inflamação crônica e apoptose celular. Contudo, seis meses de treinamento aeróbico de moderado à intenso, atenuou a redução do nível de metilação das ilhas CpG (exon 1) do ASC gene em leucócitos de idosos.

Porém, para que ocorra a metilação da região promotora dos genes, sejam eles pró ou anti-inflamatórios, a cromatina deve passar do estado denominado heterocromatina para o estado de eucromatina, pois somente assim os genes ficarão susceptíveis à cópia por parte da RNA polimerase. Para que este fenômeno ocorra, é necessário que as histonas sejam acetiladas (Denham et al., 2013). As histonas são proteínas globulares (octâmeros), compostas pela proteína de ligação H1, e mais quatro pares de proteínas H2A, H2B, H3 e H4. Ocorre que quando a cromatina está em seu estado de heterocromatina, o DNA encontra-se literalmente enrolado nas histonas, não permitindo o acesso à região promotora dos genes (Kouzarides, 2007). Porém, ao acetilarmos os resíduos de lisina na porção N-terminal das histonas, a afinidade do DNA por estas diminui, ocasionando o afastamento entre DNA e histonas e dando origem ao estado de eucromatina (Bannister & Kouzarides, 2011). Ao comparar o grau de acetilação das histonas H3 nas tonsilas palatinas de indivíduos jovens e idosos, diagnosticados com tonsilite crônicas, Saito et al (2016) observaram o aumento da acetilação nos indivíduos idosos.

REFERÊNCIAS

Ashurst JL, Chen CK, Gilbert JGR, Jekosch K, Keenan S, Meidl P, Searle SM, Stalker J, Storey R, Trevanion S, Wilming L, Hubbard T. **The Vertebrate Genome Annotation (Vega) database**. Nucleic Acids Res. 33:D459–D465, 2005.

- Autenrieth, C.; Schneider, A.; Doring, A.; Meisinger, C.; Herder, C.; Koenig, W. **Association between different domains of physical activity and markers of inflammation.** *Medicine and Science in Sports and Exercise.* 41, 1706–1713, 2009.
- Bachelez, H. **Immunopathogenesis of psoriasis: Recent insights on the role of adaptive and innate immunity.** *Journal of Autoimmunity.* 25: 69-73, 2005.
- Baecher-Allan, Clare et al. **CD4+ CD25high regulatory cells in human peripheral blood.** *The Journal of Immunology,* v. 167, n. 3, p. 1245-1253, 2001.
- Bannister, A.J.; Kouzarides, T. **Regulation of chromatin by histone modifications.** *Cell Res.*21:381–95, 2011.
- Barnes, P.J. **IL-10: a key regulator of allergic disease.** *Clin Exp Allergy.* 31:667-669, 1999.
- Bautmans, I.; Njemini, R.; Vasseur, S.; Chabert, H.; Moens, L.; Demanet, C.; Mets, T. **Biochemical changes in response to intensive resistance exercise training in the elderly.** *Gerontology* .51: 253–265, 2005.
- Bjornsson, H. T., Sigurdsson, M. I., Fallin, M. D., Irizarry, R. A., Aspelund, T., Cui, H., ... & Feinberg, A. P. **Intra-individual change over time in DNA methylation with familial clustering.** *Jama,* 299(24), 2877-2883, 2008.
- Bollati, V., Baccarelli, A., Sartori, S., Tarantini, L., Motta, V., Rota, F., & Costa, G. **Epigenetic effects of shiftwork on blood DNA methylation.** *Chronobiology international,* 27(5), 1093-1104, 2010.
- Bradford, M. M. **A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding.** *Analytical biochemistry.* 72(1), 248-254, 1976.
- Cannizzo, E.S.; Clement, C.C.; Sahu, R. **Oxidative stress, inflammaging and immunosenescence.** *J Proteomics.* 2011;74:2313–23, 2011.
- Capri, M.; Salvioli, S.; Sevini, F.; Valensin, S.; Celani, L.; Monti, D. **The genetics of human longevity.** *Ann N Y Acad Sci.* 1067:252–263, 2006.
- Caruso, C.; Lio, D.; Cavallone, L.; Franceschi, C. **Aging, longevity, inflammation, and cancer.** *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1028, 1–13, 2004.
- Carvalho, M.H.; Colaco, A.L.; Fortes, Z.B. **Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance.** *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 50(2):304-312, 2006.
- Chalitchagorn, K.; Shuangshoti, S.; Hourpai, N. **Distinctive pattern of LINE-1 methylation level in normal tissues and the association with carcinogenesis.** *Oncogene.* 23:8841–8846, 2004.
- Chodzko-Zajko, W.J.; Proctor, D.N.; Fiatarone Singh, M.A.; Minson, C.T.; Nigg, C.R.; Salem, G.J.; Skinner, J.S. **American College of Sports Medicine position stand: Exercise and physical activity for older adults.** *Med Sci Sports Exerc.* 41:1510-1530, 2009.
- Chung, K.F.; Barnes, P.J. **Cytokines in asthma.** *Thorax.* 54:825-57, 1999.
- Córdova, C.; Lopes, E. S. F. Jr.; Pires, A. S.; Souza, V. C.; Brito, C. J.; Moraes, C. F. **Long-term resistance training is associated with reduced circulating levels of IL- 6, IFN-gamma and TNF-alpha in elderly women.** *Neuroimmunomodulation.* 18, 165–170, 2011.

- Cruz-Jentoft, Alfonso J. et al. **Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People.** *Age and ageing*, v. 39, n. 4, p. 412-423, 2010.
- De Martinis, M.; Franceschi, C.; Monti, D.; Ginaldi, L. **Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity.** *FEBS Lett.* 579:2035-9, 2005.
- Deaton, A.M.; Bird, A. **CpG islands and the regulation of transcription.** *Genes Dev.* 25:1010–22, 2011.
- Denham, J.; Marques, F.Z.; O'Brien, B.J.; Charchar, F.J. **Exercise: putting action into our epigenome.** *SportsMed.* 44, 189–209, 2013.
- Dominguez-Villar, Margarita; BAECHER-ALLAN, Clare M.; HAFNER, David A. **Identification of T helper type 1-like, Foxp3+ regulatory T cells in human autoimmune disease.** *Nature medicine*, v. 17, n. 6, p. 673-675, 2011.
- Eckhardt, F., Lewin, J., Cortese, R., Rakyan, V. K., Attwood, J., Burger, M.; Beck, S. **DNA methylation profiling of human chromosomes 6, 20 and 22.** *Nature genetics.* 38(12): 1378-1385, 2006.
- Esteller, M. **Non-coding RNAs in human disease.** *Nat Rev Genet.* 12:861–874, 2011.
- Eutimio, M.A.M.; Altamirano, G.A. **Immunometabolism of exercise and sedentary lifestyle.** *Cir Cir.* 82(3): 344-351, 2014.
- Field, E. H. **Natural Tregs, CD4+CD25+ inhibitory hybridomas, and their cell contact dependent suppression.** *Immunol. Res.* 39, (1-3): 62-78, 2007.
- Fraga, M.F.; Ballestar, E.; Paz, M.F. **Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins.** *Proc Natl Acad Sci USA.* 102:10604–9, 2005.
- Franks, AL.; Slansky, J.E. **Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer.** *Anticancer Res.* 2012;32:1119–36, 2012.
- Floreani, A.A.; Wyatt, T.A.; Stoner, J.; Sanderson, S.D.; Thompson, E.D.; Allen-Gimpson, D. **Smoke and C5a induce airway epithelial ICAM-1 and cell adhesion.** *Am J Respir Cell Mol Biol.* 29:472-82, 2003.
- Fougère, B.; Boulanger, E.; Nourhashémi, F.; Guyonnet, S.; Cesari, M. **Chronic inflammation: accelerator of biological aging.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 72(9): 1218-1225, 2017.
- Gleeson, M. **Mucosal immune responses and risk of respiratory illness in elite athletes.** *Exercise immunology review*, v. 6, p. 5-42, 1999.
- Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, et al. **The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease.** *Nat Rev Immunol.* 11:607–15, 2011.
- Goldhammer, E.; Tanchilevitch, A.; Maor, I.; Beniamini, Y.; Rosenschein, U.; Savig, M. **Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients.** *Int. J. Cardiol.* 100:93–99, 2005.
- Gopalakrishnan, S.; Van Emburgh, B.O.; Robertson, K.D. **DNA methylation in development and human disease.** *Mutat Res.* 647:30–38, 2008.
- Gowers, I.R.; Walters, K.; Kiss-Toth, E.; Read, R.C.; Duff, G.W.; Wilson, A. G. **Age-related loss of CpG methylation in the tumour necrosis factor promoter.** *Cytokine.* 56:792–797, 2011.

Haaland, D.A.; Sabljic, T.F.; Baribeau, D.A.; Mukovoz, I.M.; Hart, L.E. **Is regular exercise a friend or foe of the aging immune system? A systematic review.** Clin J Sport Med. 18(6): 539-548, 2008.

Heyn, H.; Li, N.; Ferreira, H.J. **Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians.** Proc Natl Acad Sci USA.109: 10522-7, 2012.

Holliday, R. **Epigenetics: a historical overview.** Epigenetics. 1 (2): 76-80, 2006.

Hoff, P.; Belavy, D.L.; Huscher, D.; Lang, A.; Hahne, M.; Kuhimey, A.K.; Maschmeyer, P.; Armbrrecht, G.; Fitzner, R.; Perschei, F.H.; Gaber, T.; Burmester, G.R.; Straub, R.H.; Felsenberg, D.; Buttgerit, F. **Effects of 60-day bed rest with and without exercise on cellular and humoral immunological parameters.** Cell Mol Immunol. 12(4): 483-492, 2015.

Hoffman-Goetz, L.; Pedersen, B.K. **Exercise and the immune system: a model of the stress response?** Immunol Today. 15: 382-387, 1994.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em: 5 abril de 2015.

Jäger, Anneli; KUCHROO, Vijay K. **Effector and Regulatory T-cell Subsets in Autoimmunity and Tissue Inflammation.** Scandinavian journal of immunology, v. 72, n. 3, p. 173-184, 2010.

Jenkins, N.T.; Martin, J.S.; Laughlin, M.H. **Exercise-induced signals for vascular endothelial adaptations: implications for cardiovascular disease.** Curr Cardiovasc Risk Rep.6:331-346, 2012.

Jirtle, R.L.; Skinner, M.K. **Environmental epigenomics and disease susceptibility.** Nat Rev Genet. 8:253-62, 2007.

Kanwal, R.; Gupta, S. **Epigenetics and cancer.** J Appl Physiol.109:598-605, 2010.

Kohut, M. L. et al. **Exercise training-induced adaptations of immune response are mediated by β -adrenergic receptors in aged but not young mice.** Journal of Applied Physiology, v. 96, n. 4, p. 1312-1322, 2004.

Kohut, M. L. et al. **Glucocorticoids produced during exercise may be necessary for optimal virus-induced IL-2 and cell proliferation whereas both catecholamines and glucocorticoids may be required for adequate immune defense to viral infection.** Brain, behavior, and immunity, v. 19, n. 5, p. 423-435, 2005.

Kouzarides, T. **Chromatin modifications and their function.** Cell. 128:693-705, 2007.

Kritchevsky, S.B.; Cesari, M.; Pahor, M. **Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults.** Cardiovasc Res. 66: 265-275, 2005.

Lakatta, E.G.; Levy, D. **Arterial and cardiac aging: major share- holders in cardiovascular disease enterprises: Part I: Aging arteries: a “set up” for vascular disease.** Circulation. 107:139-146, 2003.

Lambert, C.P.; Wright, N.R.; Finck, B.N.; Villareal, D.T. **Exercise but not diet- induced weight loss decreases skeletal muscle inflammatory gene expression in frail obese elderly.** J Appl Physiol. 105 (2): 473-478, 2008.

Lancaster, Graeme I. et al. **Effects of acute exhaustive exercise and chronic exercise training on type 1 and type 2 T lymphocytes.** Exerc Immunol Rev, v. 10, n. 91, p. 91-106, 2004.

- Larbi, A. G.; Pawelec, S.C. Wong, D. Goldeck, J.J. Tai, T. Fulop. **Impact of age on t cell signaling: a general defect or specific alterations?** *Ageing Res Rev.* 10: 370–378, 2011.
- Levings, Megan K. et al. **Human CD25+ CD4+ T suppressor cell clones produce transforming growth factor β , but not interleukin 10, and are distinct from type 1 T regulatory cells.** *The Journal of experimental medicine*, v. 196, n. 10, p. 1335-1346, 2002.
- Li, Y.; Zhu, J.; Tian, G. **The DNA methylome of human peripheral blood mononuclear cells.** *PLoS Biol.* 8:e100053, 2010.
- Libetta, Carmelo et al. **Effects of different peritoneal dialysis fluids on the TH1/TH2 balance.** *European cytokine network*, v. 22, n. 1, p. 24-31, 2011.
- Libby, P. **Inflammation in atherosclerosis.** *Nature.* 420: 868–74, 2002.
- Lim, M.A.J.; Lee, J.S. Park, J.Y. Jhun, Y.M. Moon, M.L. Cho, H.Y. Kim. **Increased th17 differentiation in aged mice is significantly associated with high il-1beta level and low il-2 expression.** *Exp Gerontol*, 49: 55–62, 2014.
- Lister, R.; M. Pelizzola, R. H. Downen. **Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences.** *Nature.* 462 (7271): 315–322, 2009.
- Lukaski, H. C. **Methods for the assessment of human body composition: traditional and new.** *The American journal of clinical nutrition.* 46(4): 537-556, 1987.
- Maly, K.; Schirmer, M. The story of CD4+ CD28- T cells revisited: solved or still ongoing? *Journal of Immunology Research.* 2015: 1-5, 2015.
- Mann, M.R.; Bartolomei, M.S. **Epigenetic reprogramming in the mammalian embryo: struggle of the clones.** *Genome Biology.* 3 (2): 1003.1–1003.4, 2002.
- Mason, J.C.; Libby, P. **Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions.** *European Heart Journal*, 36 (8): 482-489, 2015.
- Martin, P.; Leibovich, S.J. **Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly.** *Trends Cell Biol.* 15:599–607, 2005.
- Marx, J. Cancer research. **Inflammation and cancer: the link grows stronger.** *Science.* 2004;306:966–8, 2004.
- Moreau, Emmanuelle; CHAUVIN, Alain. **Immunity against helminths: interactions with the host and the intercurrent infections.** *BioMed Research International*, v. 2010, 2010.
- Mosmann, Timothy R. et al. **Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins.** *The Journal of immunology*, v. 136, n. 7, p. 2348-2357, 1986.
- Na, H.K.; Oliynyk, S. **Effects of physical activity on cancer pre-vention.** *Ann NY Acad Sci.* 1229:176–183, 2011.
- Nakajima, K.; Takeoka, M.; Mori, M. **Exercise effects on methylation of ASC gene.** *Int J Sports Med.* 31:671–5, 2010.

Naylor, K., G. Li, A. N. Vallejo, W. W. Lee, K. Koetz, E. Bryl, J. Witkowski, J. Fulbright, C. M. Weyand, and J. J. Goronzy. 2005. The influence of age on T cell generation and TCR diversity. *J. Immunol.* 174: 7446–7452

Nowak, W. N.; Mika, P.; Nowobilski, R.; Kusinska, K.; Bukowska-Strakova, K.; Nizankowski, R.; Jókkowicz, A.; Szczeklik, A.; Dulak, J. **Exercise training in intermittent claudication: Effects on antioxidant genes, inflammatory mediators and proangiogenic progenitor cells.** *Thrombosis and haemostasis.* 108(5), 824, 2012.

Ogawa K, Sanada K, Machida S, Okutsu M, Suzuki K. **Resistance exercise training-induced muscle hypertrophy was associated with reduction of inflammatory markers in elderly women.** *Mediators Inflamm.* 2010: 171023, 2010.

O'Mahony L, Holland J, Jackson J, Feighery C, Hennessy TP, Mealy K. **Quantitative intracellular cytokine measurement: age-related changes in proinflammatory cytokine production.** *Clin Exp Immunol.* 113:213-9, 1998.

Ostchega, Y.; Harris, T.B.; Hirsch, R.; Parsons, V.L.; Kington, R. **The prevalence of functional limitations and disability in older persons in the US: data from the National Health and Nutrition Examination Survey III.** *J Am Geriatr Soc.* 48:1132–5, 2000.

Ouyang, Wenjun; Kolls, Jay K.; Zheng, Yan. **The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation.** *Immunity,* v. 28, n. 4, p. 454-467, 2008.

Pekalski, M.L.; Ferreira, R.C.; Coulson, R.M.; Cutler, A.J.; Guo, H.; Smyth, D.J.; Downes, K.; Dendrou, C.A.; Castro Dopico, X.; Esposito, L.; Coleman, G. **Postthymic expansion in human CD4 naive T cells defined by expression of functional high-affinity il-2 receptors.** *J Immunol.* 190: 2554–2566, 2013.

Phillips, M.D.; Patrizi, R.M.; Cheek, D.J.; Wooten, J.S.; Barbee, J.J.; Mitchell, J.B. **Resistance training reduces subclinical inflammation in obese, postmenopausal women.** *Med Sci Sports Exerc.* 44(11):2099–2110, 2012.

Preston, J. A. et al. **Streptococcus pneumoniae infection suppresses allergic airways disease by inducing regulatory T-cells.** *European Respiratory Journal,* v. 37, n. 1, p. 53-64, 2011.

Ratamess, N.A.; Alvar, B.A.; Evetoch, T.K. **Progression models in resistance training for healthy adults.** *American college of sports medicine. Med Sci Sports Exerc.* 41:687–708, 2009.

Ribeiro, F.; Alves, A.J.; Teixeira, M. **Exercise training increases interleukin-10 after an acute myocardial infarction: a randomised clinical trial.** *International Journal of Sports Medicine.* 33 (3) 192–198, 2012.

Robertson, K.D. **DNA methylation and human disease.** *Nat Rev Genet.* 6:597–610, 2005.

Robson-Ansley, P. J., Saini, A., Toms, C., Ansley, L., Walshe, I. H., Nimmo, M. A., & Curtin, J. A. **Dynamic changes in dna methylation status in peripheral blood Mononuclear cells following an acute bout of exercise: Potential impact of exercise-induced elevations in interleukin-6 concentration.** *Journal of biological regulators and homeostatic agents,* 28(3), 407-417, 2013.

Rothbart, S. B.; Strahl, B. D. **Interpreting the language of histone and DNA modifications.** *Biochimica et Biophysica Acta—Gene Regulatory Mechanisms.* 1839 (8): 627– 643, 2014.

Ru, Wang; Peijie, Chen. **Modulation of NKT cells and Th1/Th2 imbalance after α -GalCer treatment in progressive load-trained rats.** *Int J Biol Sci,* v. 5, n. 4, p. 338-343, 2009.

- Saito, A.; Watanabe, K.; Egawa, S.; Okubo, K. **Different patterns of acetylation and dimethylation of histones H3 between Young and aged cases with chronic tonsillitis: influences of inflammation and aging.** *J Nippon Med Sch.* 83: 54-61, 2016.
- Samuel, V. T. & Shulman, G. I. **Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links.** *Cell* 148, 852–871, 2012.
- Sakaguchi, Shimon et al. **Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases.** *The Journal of Immunology*, v. 155, n. 3, p. 1151-1164, 1995.
- Schmitt, Vanessa; Rink, Lothar; Uciechowski, Peter. **The Th17/Treg balance is disturbed during aging.** *Experimental gerontology*, v. 48, n. 12, p. 1379-1386, 2013.
- Schumacher A, Kapranov P, Kaminsky Z, Flanagan J, Assadzadeh A, Yau P, Virtanen C, Winegarden N, Cheng J, Gingeras T, Petronis A. **Microarray-based DNA methylation profiling: technology and applications.** *Nucleic. Acid. Res.* 34:528–542, 2006.
- Seder, Robert A.; Paul, William E. **Acquisition of lymphokine-producing phenotype by CD4+ T cells.** *Annual review of immunology*, v. 12, n. 1, p. 635-673, 1994.
- Shimizu, K.; Kimura, F.; Akimoto, T.; Akama, T.; Tanabe, K.; Nishijima, T.; Kono, I. **Effect of moderate exercise training on T-helper cell subpopulations in elderly people.** *Exerc Immunol Rev.* 14: 24-37, 2008.
- Singh, M. **Exercise and aging.** *Clin Geriatr Med.* 20:201–221, 2004.
- Snyder-Cappione, Jennifer E.; Nikolajczyk, Barbara S. **When diet and exercise are not enough, think immunomodulation.** *Molecular aspects of medicine*, v. 34, n. 1, p. 30-38, 2013.
- Syed, F.A.; Ng, A.C. **The pathophysiology of the aging skeleton.** *Curr Osteoporos Rep.* 8(4): 235-240, 2010.
- Tuomela, S. **Identification of early gene expression changes during human Th17 cell differentiation.** *Blood.* 119 (23): 151-60, 2012.
- Vallejo, A. N. **CD28 extinction in human T cells: altered functions and the program of T-cell senescence.** *Immunological reviews.* 205(1): 158-169, 2005.
- Varley, K.E.; Gertz, J.; Bowling, K.M. **Dynamic DNA methylation across diverse human cell lines and tissues.** *Genome Res.*23:555–67, 2013.
- Van Empel, V.P.; De Windt, L.J.; Martins, P.A.C. **Circulating miRNAs: reflecting or affecting cardiovascular disease?** *Curr Hypertens Rep.* 14:498–509, 2012.
- Viana, J. L.; Kosmadakis, G. C.; Watson, E. L.; Bevington, A.; Feehally, J.; Bishop, N. C.; Smith, A. C. **Evidence for anti-inflammatory effects of exercise in CKD.** *Journal of the American Society of Nephrology.* 25(9), 2121-2130, 2014.
- Walsh, N.P.; Gleeson, M.; Shephard, R.J. **Position statement. Part one: Immune function and exercise.** *Exerc Immunol Rev.* 17:6–63, 2011.
- Wan, X. **Mechanisms Underlying Antigen- Specific Tolerance of Stable and Convertible Th17 Cells During Suppression of Autoimmune Diabetes.** *Diabetes.* 61: 2054-2065, 2012.

- Wang, X.; Falkner, B.; Zhu, H. **A genome-wide methylation study on essential hypertension in young African American males.** PLoS One. 8:e53938, 2013.
- Warburton, D.E.; Nicol, C.W.; Bredin, S.S. **Health benefits of physical activity: the evidence.** CMAJ.174:801–809, 2006.
- Westerterp, K. **Daily physical activity and ageing.** Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 3:485–8, 2000.
- Won, Tae Joon et al. **Modulation of Th1/Th2 balance by Lactobacillus strains isolated from Kimchi via stimulation of macrophage cell line J774A.** 1 in vitro. Journal of food science, v. 76, n. 2, p. H55-H61, 2011.
- Yang, P. Et al. **The mutations of Th1 cell-specific T-box transcription factor may be associated with a predominant Th2 phenotype in gastric cancers.** International journal of immunogenetics, v. 37, n. 2, p. 111-115, 2010.
- Yoo CB, Jones PA. **Epigenetic therapy of cancer: past, present and future.** Nat Rev Drug Discov. 5:37-50, 2006.
- Yudkin, John S. et al. **Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?.** Atherosclerosis, v. 148, n. 2, p. 209-214, 2000.
- Zhang, F. F., Cardarelli, R., Carroll, J., Zhang, S., Fulda, K. G., Gonzalez, K., & Santella, R. M. **Physical activity and global genomic DNA methylation in a cancer-free population.** *Epigenetics*, 6(3), 293-299, 2011.
- Zhang, F. F.; Santella RM, Wolff M, Kappil MA, Markowitz SB, Morabia A. **White blood cell global methylation and IL-6 promoter methylation in association with diet and lifestyle risk factors in a cancer-free population.** *Epigenetics*. 7:606- 614, 2012.
- Zhang, Yiqiang et al. **Obesity-induced oxidative stress, accelerated functional decline with age and increased mortality in mice.** Archives of biochemistry and biophysics, v. 576, p. 39-48, 2015.
- Zhao, Yang; Yang, Jiong; Gao, Ya-Dong. **Altered expressions of helper T cell (Th) 1, Th2, and Th17 cytokines in CD8+ and $\gamma\delta$ T cells in patients with allergic asthma.** Journal of Asthma, v. 48, n. 5, p. 429-436, 2011.
- Zhao, Guanggao et al. **Effects of moderate and high intensity exercise on T1/T2 balance.** Exerc Immunol Rev, v. 18, n. 18, p. 98-114, 2012.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-451-1

