

## EXERCÍCIO E SISTEMA IMUNE

*Data de aceite: 06/06/2023*

**AMANDA DE QUEIROZ AFONSO**

**DANIEL JOSÉ FONTEL DA SILVA**

**JOSAFÁ GONÇALVES BARRETO**

### Introdução

Nos últimos anos, a população mundial tem se tornado mais sedentária. Essa mudança gera repercussões na saúde geral desses indivíduos e aumenta a incidência de doenças crônicas cardiovasculares, musculoesqueléticas, pulmonares, neurológicas, como também alguns tipos de câncer, afetando a qualidade de vida da população (WONG *et al.*, 2019).

A atividade física gera respostas que influenciam no comportamento das células do sistema imune, no entanto, elas variam entre o período agudo e crônico após o exercício, bem como com a modalidade de exercício praticado e sua intensidade (NIEMAN; WENTZ, 2019). Acredita-se que o exercício torna linfócitos,

células que combatem antígenos de vírus, bactérias ou tumores, mais vigilantes (FERNÁNDEZ-RUIZ, 2019). Além disso, algumas formas de exercício possuem efeito anti-inflamatório. Quando realizadas de forma regular, a longo prazo, reduzem a morbimortalidade de doenças imunológicas (MINUZZI *et al.*, 2018).

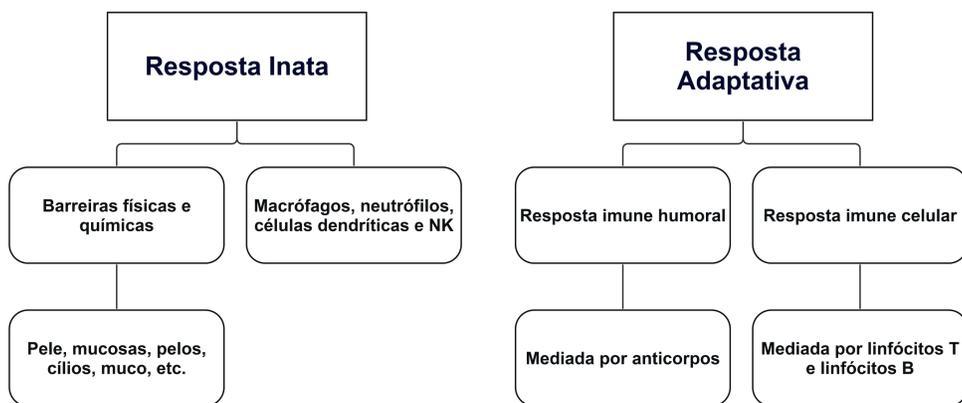
No entanto, existem divergências na literatura a respeito dos efeitos do exercício na resposta imunológica, pois esse pode promover melhora ou debilitar essa resposta, a depender do tipo de exercício e da aptidão física de cada sujeito (VALDIGLESIAS *et al.*, 2017). Neste capítulo, abordaremos os efeitos do exercício físico na resposta imune, destacando algumas citocinas e como elas respondem ao exercício, de forma aguda e crônica, nas modalidades aeróbico e resistido.

### Aspectos básicos sobre a resposta imunológica e sua ativação durante o exercício

O sistema imunológico humano é

composto pela resposta imune inata, que é a primeira linha de defesa do organismo contra agentes patógenos, e a resposta adaptativa, com característica específica e de memória para cada antígeno (COLLAO *et al.*, 2019). A resposta inata identifica a ameaça de algum antígeno e envia informações que desencadeiam resposta adaptativa específica (TALBOT; FOSTER; WOOLF, 2016).

A resposta inata é composta por barreiras físicas, químicas e a de células como macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células natural killers (NK) e moléculas microbidas (CHAVAN; TRACEY, 2017). A resposta imune adaptativa compõe-se principalmente por linfócitos T (TCD4+ e TCD8+) e B e seus produtos, citocinas e anticorpos, respectivamente (FARBER *et al.*, 2016). Pode ser diferenciada em resposta imune humoral, que é mediada por anticorpos e resposta imune celular, mediada por células, como linfócitos T e macrófagos (TALBOT; FOSTER; WOOLF, 2016). Os linfócitos T reconhecem antígenos após interação com células apresentadoras de antígeno, sofrem diferenciação em T CD4+ ou T CD8+, os quais são leucócitos que auxiliam outras células do sistema imune. Após esse processo de maturação, essas células deixam o timo em direção à periferia por meio da corrente sanguínea (PROSCHINGER; FREESE, 2019).



Esquema 1 – Respostas Imunológicas

Fonte: autores.

Os linfócitos TCD4+ podem se especificar, através da ação da interleucina 12 (IL-12), em células Th1 (T helper tipo 1), e por meio da interleucina 4 (IL-4), em células Th2 (T helper tipo 2), que produzem padrões diferentes de citocinas. As células Th1 são responsáveis principalmente pela produção de interferon-gama (IFN-γ) e estão vinculadas à resposta imune celular e ao controle de infecções causadas por microrganismos dentro da célula. As células Th2 produzem principalmente IL-4 e estão ligadas à resposta imune humoral e controle das infecções fora da célula. Vários aspectos envolvem essas células

e direcionam o tipo de resposta imunológica e a sua eficiência (SÁEZ-CIRIÓN; MANEL, 2018).

As citocinas, mediadoras centrais das respostas imunológicas, trabalham na comunicação entre as células do sistema imune, neuroendócrino e hematopoiético e são classificadas em pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, de acordo com sua ação. As principais citocinas anti-inflamatórias são IL-10 e TGF-Beta (Fator de transformação de crescimento  $\beta$ ), que podem impedir a produção de citocinas pró-inflamatórias. Algumas das citocinas pró-inflamatórias são IL-1, IL-2, IL-12, IL-18, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ . A produção dessas citocinas e seus inibidores é mediada por diversos fatores. Durante as contrações musculares esqueléticas que ocorrem durante exercícios de longa duração, são liberadas grandes quantidades de IL-6, e, por essa característica, ela também é conhecida como miocina. Apesar de participar do processo inflamatório, a IL-6 tem ação anti-inflamatória por estimular a produção de IL-1a (antagonista do receptor de IL-1) e de IL-10 (PEAKE *et al.*, 2015).

O aumento de IL-6 está ligado à intensidade do exercício, devido a sua íntima ligação com a contração muscular. Exercícios que envolvam poucos grupos musculares, como exercícios de membros superiores, podem não ser suficientes para aumentar os níveis de concentração de IL-6. No entanto, um exercício com uso de grande massa muscular, como corrida, aumenta significativamente a produção dessa citocina, quando comparado aos níveis antes do exercício (NIEMAN; WENTZ, 2019). Essa alteração na produção de citocinas anti-inflamatórias causadas pelo exercício pode ser explicada como proteção do próprio organismo para reduzir as reações pró-inflamatórias desenvolvidas pelo dano muscular esquelético que ocorre durante o exercício. No entanto, esse aumento de citocinas anti-inflamatórias pode deixar o indivíduo mais vulnerável às infecções (TERRA *et al.*, 2012).

Já os neutrófilos exercem papel importante na resposta imune inata, pois compõem a primeira linha de defesa do corpo, sendo a primeira célula recrutada para o local da infecção. Sua função é realizar a fagocitose até a eliminação completa dos micro-organismos. A ativação da fibra muscular proporciona o aumento da liberação de Cálcio (Ca<sup>2+</sup>), que leva à produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$  e IL-8), as quais, por meio da corrente sanguínea, atraem os neutrófilos para a região. Sendo assim, o exercício moderado está associado ao aumento da atividade dos neutrófilos, pelo aumento das funções quimiotáticas (locomoção de células por estímulos químicos) e fagocíticas (PROSCHINGER; FREESE, 2019).

Outras células que desempenham funções significativas na resposta imune são as que apresentam antígeno (células dendríticas, macrófagos e linfócitos B) aos linfócitos T. Exercícios aeróbicos intensos reduzem a quantidade de receptores nos macrófagos, o que limita a apresentação de antígenos aos linfócitos T, inibe o dano tecidual provocado pelos mediadores inflamatórios e diminui o risco de doenças inflamatórias crônicas. No

entanto, essa mesma característica anti-inflamatória aumenta a vulnerabilidade para infecções por microrganismos. Em relação as células dendríticas, sua grande capacidade de armazenar antígenos e expressar moléculas co-estimulatórias é potencializada com exercício físico, visto que estudos mostram um aumento do número de células dendríticas (MURO, FERREIRA & GONZAGA, 2009; TERRA *et al.*, 2012).

Por fim, as células Natural Killer (NK), que são linfócitos importantes para defesa inespecífica - isso porque reconhecem e promovem a quebra de células infectadas por vírus, bactérias, protozoários e células tumorais -, recrutam neutrófilos, macrófagos e ativam células dendríticas e linfócitos T e B. As células NK possuem sensibilidade ao exercício físico, que promove sua distribuição do sangue periférico para os demais tecidos e sugere-se estar fortemente relacionada com a saúde geral do indivíduo (PROSCHINGER; FREESE, 2019).

## **Resposta inflamatória aguda e crônica ao exercício**

Como dito anteriormente, é bem estabelecido que a prática regular de exercício físico ativo pode combater várias doenças crônicas (GLEESON; NIEMAN; PEDERSEN, 2004). Dentre os diversos benefícios, estão o aumento da oxidação lipídica, a restauração da homeostase metabólica e redução da inflamação (GLEESON; MCFARLIN; FLYNN, 2006). O exercício físico, por sua vez, pode ter parte na diminuição da inflamação subclínica, característica comum em diversas doenças (WALSH *et al.*, 2011). Estudos mais recentes têm demonstrado que exercício regular e moderado tem efeitos protetores devido a suas propriedades imunorreguladoras (BATATINHA; ROSA NETO; KRÜGER, 2019), além de ser capaz de reduzir marcadores inflamatórios circulantes em indivíduos saudáveis e enfermos (YOU *et al.*, 2013). Nesta etapa, discutiremos os processos envolvidos na resposta aguda e crônica ao exercício físico.

## **Resposta Aguda ao exercício**

O efeito agudo do exercício físico é intimamente associado a mudanças no número e função de leucócitos circulantes, sendo estes mediados pelo sistema neuro-imuno-endócrino (AOI; NAITO, 2019). O aumento da atividade do sistema nervoso simpático e a consequente secreção de catecolaminas, a exemplo de adrenalina e noradrenalina, são grandemente responsáveis pela mobilização de alguns tipos de linfócitos e monócitos durante o exercício. Além disso, o exercício aumenta a atividade do eixo hipófise-hipotálamo-adrenal, causando aumento da liberação de hormônio liberador de corticotropina, adrenocorticotrófico e cortisol, conhecidos pelo profundo efeito no tráfego de leucócitos (OKUTSU *et al.*, 2008).

## **Neutrófilos**

Células inatas como os neutrófilos são atraídas para locais de infecção ou inflamação via quimiotaxia, e realizam a ingestão e destruição de fatores exógenos, a exemplo de patógenos, através da fagocitose (SIMPSON *et al.*, 2015). Durante o exercício, existe um rápido e profundo aumento no número de neutrófilos na corrente sanguínea em resposta ao estresse oxidativo. Tal aumento é mediado pela ação do eixo HPA, seguido de um acréscimo tardio de neutrófilos algumas horas após a cessação da atividade, relacionado sobretudo à ação do cortisol advindo do córtex das glândulas adrenais, e são dependentes da intensidade e duração do exercício (PEAKE, 2002; SIMPSON *et al.*, 2015). Alguns estudos demonstraram que a função neutrofílica é temporariamente afetada por sessões de treinamento contínuas, prolongadas e extenuantes, o que dá suporte à ideia de imunossupressão temporária após sessões prolongadas de treinamento (OTTONE *et al.*, 2019). Isso pode levar a um risco aumentado de infecções após exercício contínuo, atribuído às alterações temporárias na imunocompetência (GLEESON; NIEMAN; PEDERSEN, 2004).

## **Monócitos e Macrófagos**

Outras células de defesa afetadas de forma aguda pelo exercício são os monócitos, que são células relativamente imaturas, destinadas a se tornarem macrófagos. É sabido que durante o exercício agudo existe uma monocitose transitória que provavelmente leva os monócitos mais marginalizados para uma porção mais circulante, sendo isso resultado da alteração na hemodinâmica e liberação de cortisol e catecolaminas do endotélio vascular (KRÜGER, 2007). Existem estudos demonstrando que o exercício pode mudar o fenótipo dos monócitos, proteína de superfície celular e expressão de citocinas. Em resposta aguda ao exercício, existe uma mobilização maior de monócitos CD14+/CD16+, que exibem um fenótipo pró-inflamatório em relação ao fenótipo clássico CD14+/CD16- anti-inflamatório (HONG; MILLS, 2008). Pode ser que essas células marginalizadas tenham uma função inflamatória mais madura para a entrada nos tecidos e sejam eliminadas do endotélio em resposta ao exercício, e curiosamente a porcentagem do fenótipo CD14+/CD16+ parece diminuir durante a fase de recuperação (SIMPSON *et al.*, 2009). Isso pode ser indicativo de aumento da infiltração de monócitos nos tecidos ou migração de monócitos pró-inflamatórios dos órgãos linfoides (GRAFF *et al.*, 2018), tendo em vista que os monócitos mobilizados pelo exercício possivelmente se infiltram no músculo esquelético e se diferenciam em macrófagos que residem nos tecidos, os quais facilitarão o reparo e a regeneração, principalmente após sessões de treinamento intensas que causam danos significativos no músculo esquelético (PEAKE *et al.*, 2017). O exercício também regula e diminui a expressão de TLR (tool-like receptor) em monócitos e macrófagos e

gradualmente atenua suas cascatas inflamatórias (MCFARLIN *et al.*, 2005), tendo em vista que a estimulação de TLR's resulta na produção de interferons, citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e atividades citotóxicas (GLEESON; MCFARLIN; FLYNN, 2006). O exercício também tem participação na alteração do fenótipo inflamatório tipo M1 em macrófagos, associado à produção de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6) para o fenótipo anti-inflamatório do tipo M2, e redução da infiltração de macrófagos no tecido adiposo, levando a uma redução na produção de citocinas inflamatórias (KAWANISHI, 2014).

### **Células Natural Killers**

As células NK são rapidamente mobilizadas para a circulação em resposta aguda ao exercício, provavelmente devido ao estresse e à desregulação induzida por catecolaminas na expressão de moléculas de adesão (TIMMONS, 2008). A citotoxicidade de células NK é uma importante medida funcional da atividade dessas células (WALSH *et al.*, 2011). Uma única sessão de treinamento é capaz de aumentar a citotoxicidade das células NK, que é rapidamente seguida por uma supressão na fase de recuperação (SIMPSON *et al.*, 2014), podendo ser um indicativo de aumento na suscetibilidade à infecção, especialmente se o exercício for prolongado e intenso (GLEESON; BISHOP, 2005). Entretanto, Bigley *et al.* (2015), em estudo recente, investigaram os efeitos do exercício na citotoxicidade das células NK usando uma grande variedade de marcadores celulares, e observaram um aumento no número de um subtipo de células NK durante a fase de recuperação contra células tumorais originadas de linfoma e mieloma (BIGLEY *et al.*, 2015). Portanto, ainda não está claro se o exercício afeta a capacidade funcional das células NK em um nível individual da célula, ou se as mudanças na função de NK meramente refletem as alterações induzidas pelo exercício no número de células NK e na distribuição de seus subtipos (SIMPSON *et al.*, 2015).

### **Linfócitos**

Sobre os Linfócitos, o exercício agudo reflete alterações bifásicas transitórias características no seu número. Tipicamente ocorre linfocitose durante e após o exercício, com redução do número de células em níveis anteriores ao exercício durante as fases iniciais de recuperação, retornando gradativamente aos valores basais (WALSH *et al.*, 2011). E tais alterações dependem da intensidade e duração do exercício, status de treinamento pré-exercício e substrato energético disponível (WEINHOLD *et al.*, 2016). Estudos *in vitro* para análise da função das células T são feitos com mitógeno ou com antígeno para estimular a replicação celular. Em estudo, foi observada a diminuição da migração de linfócitos T CD4+ e CD8+ para o local de infecção de células epiteliais brônquicas infectadas por rinovírus 1h após completar corrida na esteira, a 60% do Vo2 máx durante 2 horas (BISHOP *et*

*al.*, 2009). Entretanto, quando a resposta de célula T foi avaliada com peptídeos virais contra antígenos comuns como Citomegalovírus e o vírus Epstein-Barr, foi observada uma ativação e proliferação de células T após 30 minutos de exercício contínuo, denotando suas propriedades de memória específica ao antígeno (SIMPSON *et al.*, 2014).

Já em estudos *in vivo*, a resposta aguda foi capaz de diminuir e aumentar a resposta adaptativa imune. Em estudo com triatletas que receberam inoculação intradérmica contendo diversos antígenos, incluindo o tétano, difteria, seguido de meia corrida de Ironman, os resultados mostraram diminuição da resposta imune para o reconhecimento dos antígenos, comparada ao controle nas primeiras 48 horas (BRUUNSGAARD *et al.*, 1997). Outros estudos investigaram um potencial efeito melhorador da eficácia de vacina atribuído ao exercício, envolvendo movimentos dinâmicos ou baseado em exercício resistido. Concluiu-se que uma única sessão de exercício de intensidade moderada foi capaz de melhorar a resposta imune à vacinação (PASCOE; FIATARONE SINGH; EDWARDS, 2014).

Sobre os efeitos agudos do exercício nos linfócitos do tipo B, foram avaliados a partir da concentração de imunoglobulinas presentes no soro e na mucosa, e os resultados mostraram valores inalterados ou levemente acrescidos, seja no exercício breve ou prolongado (WALSH *et al.*, 2011). Em suma, uma sessão de treinamento pode ocasionar diversos efeitos na resposta imune, seja na regulação nos níveis de citocinas pró-inflamatórias ou através da indução de um ambiente favorável ao aumento da ação de quimiocinas anti-inflamatórias nos diferentes componentes de defesa imunológica do corpo. Diversos mecanismos podem contribuir para a geração desse ambiente anti-inflamatório, incluindo o aumento da liberação de cortisol e adrenalina pelas glândulas suprarrenais; expressão reduzida de TLRs em monócitos e macrófagos, e consequente inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias; inibição da infiltração de tecido adiposo por monócitos e macrófagos; mudança de fenótipo de macrófagos no tecido adiposo; e uma redução no número circulante de monócitos pró-inflamatórios (GLEESON *et al.*, 2011). Tais mecanismos estão intimamente relacionados à intensidade e duração do exercício.

## Resposta crônica ao exercício

A prática regular de exercício físico tem um potencial de exercer efeitos positivos e deletérios na função normal do sistema imune (SIMPSON *et al.*, 2015), que precisa manter um delicado equilíbrio entre mecanismos efetores da imunidade e os mecanismos imunorregulatórios, que promovem não só tolerância imune, como atenuam a inflamação, mas podem também levar à susceptibilidade às infecções (WEINHOLD *et al.*, 2016). É importante ressaltar os efeitos do sedentarismo na resposta imunológica associados a um quadro de inflamação subclínica, sobretudo relacionado a desordens de origem metabólica, em que são secretadas citocinas pró-inflamatórias do tecido adiposo visceral acumulado, tendo como uma das principais consequências a resistência à insulina (DE ALVARO *et al.*,

2004).

### **Neutrófilos**

Sobre a resposta inata, o exercício regular pode não alterar a contagem de neutrófilos na corrente sanguínea (WALSH *et al.*, 2011). Entretanto, alguns estudos demonstraram redução no número de neutrófilos em treinamentos de alta intensidade (PYNE, 1994) e em atletas de *Endurance*. Segundo Horn *et al.* (2010), no estudo longitudinal em mais de 2000 atletas australianos ao longo de 10 anos, os achados nas coletas sanguíneas de neutrófilos foram menores entre ciclistas e triatletas, e desses, 17% foram considerados neutropênicos comparados a outras modalidades (HORN *et al.*, 2010).

### **Monócitos e Macrófagos**

Entre os monócitos e macrófagos, assim como na resposta aguda, o exercício regular pode contribuir para a inibição da inflamação no tecido adiposo através da regulação e diminuição da expressão de TLR 4 (KAWANISHI, 2014). Estudos em animais demonstraram que o treinamento de exercício levou à redução da infiltração de macrófagos e expressão de citocinas pró-inflamatórias através da redução do tecido adiposo. Logo, houve diminuição da inflamação sistêmica em ratos com dieta rica em gordura (VIEIRA *et al.*, 2009), sugerindo um efeito anti-inflamatório em potencial do exercício também em populações que apresentam quadro inflamatório (WALSH *et al.*, 2011).

### **Células Natural Killers**

Sobre as células NK, em adição aos efeitos agudos do exercício na sua função, observa-se um efeito crônico decorrente de repetidas sessões de exercício. Entretanto, ainda existe controvérsia sobre o real efeito do exercício, devido à grande diversidade nos programas de exercício propostos pelos estudos, além de diferentes idades e gênero entre os participantes (BIGLEY; SIMPSON, 2015). Como exemplo, no estudo de Moro-Garcia *et al.*, verificou-se que o treinamento de exercício de alto volume aumentou a atividade e citotoxicidade de células NK (MORO-GARCÍA *et al.*, 2014). Em outro estudo, 15 semanas de exercício moderado levaram ao aumento de citotoxicidade de NK, comparado ao grupo controle sedentário (FAIREY *et al.*, 2005). Por outro lado, no estudo de Campbell *et al.* (2008), que investigou os efeitos de um programa de exercício aeróbico com duração de 12 meses em mulheres pós-menopausa, não foram encontradas alterações na citotoxicidade das células NK (CAMPBELL *et al.*, 2008). Portanto, são necessários mais estudos a fim de verificar os efeitos do exercício como mediador da função e citotoxicidade das células NK.

## **Linfócitos**

Em relação aos efeitos crônicos do exercício na resposta de células T e B, as mudanças não são tão claras ao se comparar atletas e indivíduos não treinados (NIEMAN; WENTZ, 2019). Entretanto, tais respostas parecem ser sensíveis à carga de treinamento de atletas bem treinados sob períodos de treinamento intenso (WALSH *et al.*, 2011), como observado em atletas de rúgbi e ciclismo em período de competição, quando houve uma diminuição do número de Células T e na produção IL-2 n (BAJ' *et al.*, 1994; CUNNIFFE *et al.*, 2011). Isso sugere que existe um efeito cumulativo em repetições de treinos extenuantes devido ao período inadequado de recuperação para o sistema imune (SVENDSEN *et al.*, 2016). Sobre os linfócitos B, em estudo já citado anteriormente (BRUUNSGAARD *et al.*, 1997), não houve diferenças entre indivíduos que praticaram exercício prolongado e o grupo controle na função de linfócitos B e na habilidade de gerar anticorpos 14 dias após vacinação. Isso sugere que a resposta primária é mais suscetível a perturbações ocasionadas pelo exercício de maneira mais imediata à prática do que prolongada (JONES; DAVISON, 2019).

Portanto, os efeitos anti-inflamatórios do exercício físico regular podem ser mediados pela redução da massa de gordura visceral, reduzindo a ação pró-inflamatória nos adipócitos, o que impacta no grau de inflamação subclínica global (GLEESON *et al.*, 2011). Além disso, acredita-se que a soma dos efeitos agudos de cada treinamento é responsável por promover adaptações à longo prazo, tanto nos mecanismos de imunidade inata como adaptativa.

## **Efeito do exercício no sistema imune de pessoas com doenças crônicas**

O exercício físico tem sido recomendado como parte do tratamento de inúmeras doenças, pois a sua associação com a melhora da capacidade funcional e qualidade de vida já está bem estabelecida. No entanto, os efeitos do exercício no sistema imunológico de pessoas com determinadas patologias ainda vêm sendo objeto de estudo para melhor elucidar seus benefícios na resposta imune (JUNG *et al.*, 2018).

## **Doenças autoimunes**

Dentre os estudos realizados com portadores de doenças autoimunes, Curran *et al.* (2019) realizaram um estudo com pacientes de diabetes tipo 1 e grupo controle, em que os indivíduos praticaram uma sessão de 30 minutos de ciclismo a 80% do VO<sub>2</sub>máx predito, sendo as amostras sanguíneas coletadas antes, imediatamente após o exercício e 1 hora após o exercício, a fim de se pesquisar a resposta de linfócitos T. Entre os achados, o exercício agudo promove mobilização de células TCD8+ diferenciadas, porém em menor quantidade quando comparado com indivíduos saudáveis (CURRAN *et al.*, [s.d.]).

Perandini *et al.* (2016) estudaram os efeitos do exercício aeróbico agudo na expressão

gênica de leucócitos no lúpus eritematoso sistêmico, de forma que mulheres sedentárias foram divididas em três grupos: lúpus ativo, lúpus inativo e controle. O exercício proposto foi caminhada na esteira por 35 minutos (5 minutos de aquecimento e 30 minutos de teste) com intensidade pré-determinada pelo teste cardiopulmonar, e coletas de sangue antes, imediatamente após e 3 horas após o exercício. O estudo concluiu que imediatamente após o exercício existe uma queda da expressão gênica de leucócitos na circulação, seguida de um aumento durante o período de recuperação, independentemente do nível de atividade da doença, porém sugere que nessas pacientes os leucócitos são deficientes em disparar a resposta imune transcricional induzida pelo exercício, quando comparados com o grupo controle (PERANDINI *et al.*, [s.d.]).

Um estudo similar, também conduzido por Perandini *et al.* (2015), teve como objetivo avaliar as alterações de citocinas (INF- $\gamma$ , IL-10, IL-6, TNF- $\alpha$ ) e receptores solúveis de TNF em duas sessões de exercício (moderado e intenso), com intervalo de 72 horas entre elas, em mulheres portadoras de lúpus. Foram coletadas amostras de sangue antes, imediatamente após, a cada 30 minutos durante um período de recuperação de 3 horas e 24 horas após o exercício. A pesquisa conclui que as alterações nas citocinas e receptores solúveis de TNF sofreram mínima alteração durante o exercício, que foi recuperada após as 24 horas de repouso, o que demonstra que o exercício (moderado ou intenso) não exacerba o processo inflamatório característico da doença (PERANDINI *et al.*, 2015).

## **Doenças Neurológicas**

Nijs *et al.* (2014) realizaram uma revisão sistemática a fim de investigar as alterações imunológicas produzidas pelo exercício em pacientes com Síndrome de Fadiga Crônica, em comparação com indivíduos saudáveis. Com base nessa revisão, os autores afirmam que indivíduos com essa patologia têm uma resposta mais pronunciada da resposta imune no que diz respeito a perfil de expressão gênica dessas células, mas não em citocinas pró ou anti-inflamatórias em circulação (NIJS *et al.*, 2014). Um outro estudo envolvendo uma revisão sistemática sobre efeitos do exercício no sistema imune de lesados medulares, visto que existem alterações nas funções autonômicas e redução de linfócitos nesses pacientes, concluiu que a resposta imune depende do nível de lesão, pois há aumento de citocinas (como IL-6) em resposta aguda ao exercício em paraplégicos, mas esses níveis permanecem inalterados em tetraplégicos (LEICHT; GOOSEY-TOLFREY; BISHOP, 2013).

## **Alergias**

Chanta *et al.* (2019) realizaram um estudo que teve como objetivo investigar os efeitos do treinamento de Hatha Yoga sobre as citocinas em pacientes com rinite alérgica, em comparação com grupo controle. O protocolo de Hatha Yoga teve duração de 60 minutos, com frequência de três vezes por semana, por 8 semanas consecutivas. Para análises,

foram coletadas amostras de sangue e secreções nasais. Os autores concluíram que a prática dessa modalidade de yoga reduz os sintomas da rinite e aumenta a concentração de IL-2, porque aumenta os níveis de antioxidantes, que são importantes no mecanismo de prevenção de inflamações (CHANTA *et al.*, 2021).

Um outro estudo envolvendo pacientes com alergia alimentar a amendoim, realizado no Reino Unido em 2019, buscou estimar o efeito do exercício na resposta imune à alergia. Durante o estudo, os participantes ingeriram doses crescentes de proteínas do amendoim por 8 vezes em intervalo de 30 minutos entre elas, e, após 5 minutos da ingestão, realizaram 10 minutos de exercício em uma bicicleta estática na intensidade de 85% do VO<sub>2</sub>máx. O estudo concluiu que o exercício reduz a resposta alérgica, justificado pelo fato de que esse promove aumento da permeabilidade de alérgenos no intestino (DUA *et al.*, 2019).

## Conclusão

Portanto, diante do exposto, pode-se afirmar que o exercício causa efeitos que podem potencializar ou atenuar o processo inflamatório e a resposta imunológica, a depender da modalidade de exercício e principalmente da intensidade, frequência e carga do treinamento. Esse é um campo que deve ser estudado intensamente nos próximos anos, a fim de aprofundar os conhecimentos sobre a relação existente entre o exercício físico, o sistema imunológico e o tratamento de doenças crônicas.

## Referências

AOI, W.; NAITO, Y. Immune Function, Nutrition, and Exercise. *In: Nutrition and Enhanced Sports Performance*. [s.l.] Elsevier, 2019. p. 83–95.

Baj, Z., Kantorski, J., Majewska, E., Zeman, K., Pokoca, L., Fornalczyk, E., Tchórzewski, H., Sulowska, Z., & Lewicki, R. (1994). Immunological status of competitive cyclists before and after the training season. *International journal of sports medicine*, 15(6), 319–324. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1021067>

BATATINHA, H. A. P.; ROSA NETO, J. C.; KRÜGER, K. Inflammatory features of obesity and smoke exposure and the immunologic effects of exercise. *Exercise immunology review*, v. 25, n. February, p. 96–111, 2019.

BIGLEY, A. B. *et al.* Acute exercise preferentially redeploys NK-cells with a highly-differentiated phenotype and augments cytotoxicity against lymphoma and multiple myeloma target cells. Part II: Impact of latent cytomegalovirus infection and catecholamine sensitivity. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 49, p. 59–65, 1 out. 2015.

BIGLEY, A. B.; SIMPSON, R. J. **NK Cells and Exercise**: Implications for Cancer Immunotherapy and Survivorship Emotional Risk and Resilience in Isolated, Confined and Extreme Environments View Project Ageing, Exercise and Stem Cell Mobilisation View project *Discovery Medicine*. [s.l.: s.n.].

Bishop, N. C., Walker, G. J., Gleeson, M., Wallace, F. A., & Hewitt, C. R. (2009). Human T lymphocyte migration towards the supernatants of human rhinovirus infected airway epithelial cells: influence of exercise and carbohydrate intake. *Exercise immunology review*, 15.

BRUUNSGAARD, H. *et al.* In vivo cell-mediated immunity and vaccination response following prolonged, intense exercise. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 29, n. 9, p. 1176–1181, set. 1997.

CAMPBELL, P. T. *et al.* Effect of exercise on in vitro immune function: A 12-month randomized, controlled trial among postmenopausal women. **Journal of Applied Physiology**, v. 104, n. 6, p. 1648–1655, jun. 2008.

Chanta, A., Klaewsongkram, J., Mickleborough, T. D., & Tongtako, W. (2022). Effect of Hatha yoga training on rhinitis symptoms and cytokines in allergic rhinitis patients. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*, 40(2), 126–133. <https://doi.org/10.12932/AP-260419-0547>

CHAVAN, S. S.; TRACEY, K. J. Essential Neuroscience in Immunology. **The Journal of Immunology**, v. 198, n. 9, p. 3389–3397, 1 maio 2017.

COLLAO, N. *et al.* Anti-Inflammatory Effect of Exercise Mediated by Toll-Like Receptor Regulation in Innate Immune Cells – A Review. **International Reviews of Immunology**, p. 1–14, 4 nov. 2019.

CUNNIFFE, B. *et al.* Mucosal immunity and illness incidence in elite rugby union players across a season. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 43, n. 3, p. 388–397, mar. 2011.

Curran, M., Campbell, J., Drayson, M., Andrews, R., & Narendran, P. (2019). Type 1 diabetes impairs the mobilisation of highly-differentiated CD8+T cells during a single bout of acute exercise. *Exercise immunology review*, 25, 64–82.

DE ALVARO, C. *et al.* Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Produces Insulin Resistance in Skeletal Muscle by Activation of Inhibitor  $\kappa$ B Kinase in a p38 MAPK-dependent Manner. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 17, p. 17070–17078, 23 abr. 2004.

DE OLIVEIRA OTTONE, V. *et al.* Late Neutrophil Priming Following a Single Session of High-intensity Interval Exercise. **International Journal of Sports Medicine**, v. 40, n. 03, p. 171–179, 31 mar. 2019.

DUA, S. *et al.* Effect of sleep deprivation and exercise on reaction threshold in adults with peanut allergy: A randomized controlled study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 15 jul. 2019.

FAIREY, A. S. *et al.* Randomized controlled trial of exercise and blood immune function in postmenopausal breast cancer survivors. **J Appl Physiol**, v. 98, p. 1534–1540, 2005.

FARBER, D. L. *et al.* Immunological memory: lessons from the past and a look to the future. **Nature Reviews Immunology**, v. 16, n. 2, p. 124–128, 2 fev. 2016.

FERNÁNDEZ-RUIZ, I. Exercise protects against cardiovascular disease by modulating immune cell supply. **Nature Reviews Cardiology**, 20 nov. 2019.

GLEESON, M. *et al.* The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 9, p. 607–610, 2011.

Gleeson, M., & Bishop, N. C. (2005). The T cell and NK cell immune response to exercise. *Annals of transplantation*, 10(4), 43–48.

GLEESON, M.; MCFARLIN, B.; FLYNN, M. Exercise and Toll-like receptors. **Exercise immunology review**, v. 12, p. 34–53, 2006.

GLEESON, M.; NIEMAN, D. C.; PEDERSEN, B. K. Exercise, nutrition and immune function. **Journal of Sports Sciences**, v. 22, n. 1, p. 115–125, 18 jan. 2004.

GRAFF, R. M. *et al.*  $\beta$ 2-Adrenergic receptor signaling mediates the preferential mobilization of differentiated subsets of CD8+ T-cells, NK-cells and non-classical monocytes in response to acute exercise in humans. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 74, p. 143–153, 1 nov. 2018.

Hong, S., & Mills, P. J. (2008). Effects of an exercise challenge on mobilization and surface marker expression of monocyte subsets in individuals with normal vs. elevated blood pressure. *Brain, behavior, and immunity*, 22(4), 590–599. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.12.003>

HORN, P. L. *et al.* Lower white blood cell counts in elite athletes training for highly aerobic sports. **European Journal of Applied Physiology**, v. 110, n. 5, p. 925–932, nov. 2010.

JONES, A. W.; DAVISON, G. Exercise, Immunity, and Illness. *In: Muscle and Exercise Physiology*. [s.l.] Elsevier, 2019. p. 317–344.

JUNG, Y. S. *et al.* Physical Inactivity and Unhealthy Metabolic Status Are Associated with Decreased Natural Killer Cell Activity. **Yonsei Medical Journal**, v. 59, n. 4, p. 554, 2018.

Kawanishi, N., Yano, H., Yokogawa, Y., & Suzuki, K. (2010). Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice. *Exercise immunology review*, 16, 105–118.

Krüger, K., & Mooren, F. C. (2007). T cell homing and exercise. *Exercise immunology review*, 13, 37–54.

LEICHT, C. A.; GOOSEY-TOLFREY, V. L.; BISHOP, N. C. Spinal cord injury: known and possible influences on the immune response to exercise. **Exercise immunology review**, v. 19, p. 144–63, 2013.

MURO, L. F. F. *et al.* Relação Antígeno-Anticorpo. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v. VII, n. 12, jan. 2019.

MCFARLIN, B. K. *et al.* Chronic resistance exercise training improves natural killer cell activity in older women. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 60, n. 10, p. 1315–1318, 2005.

MINUZZI, L. G. *et al.* Effects of lifelong training on senescence and mobilization of T lymphocytes in response to acute exercise. **Exercise immunology review**, v. 24, p. 72–84, [s.d.].

MORO-GARCÍA, M. A. *et al.* Frequent participation in high volume exercise throughout life is associated with a more differentiated adaptive immune response. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 39, p. 61–74, 2014.

Nieman, D. C., & Wentz, L. M. (2019a). The compelling link between physical activity and the body's defense system. *Journal of sport and health science*, 8(3), 201–217. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2018.09.009>

NIEMAN, D. C.; WENTZ, L. M. The compelling link between physical activity and the body's defense system. **Journal of sport and health science**, v. 8, n. 3, p. 201–217, maio 2019b.

NIJS, J. *et al.* Altered immune response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic literature review. **Exercise immunology review**, v. 20, p. 94–116, 2014.

OKUTSU, M. *et al.* The effects of acute exercise-induced cortisol on CCR2 expression on human monocytes. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 22, n. 7, p. 1066–1071, out. 2008.

PASCOE, A. R.; FIATARONE SINGH, M. A.; EDWARDS, K. M. The effects of exercise on vaccination responses: A review of chronic and acute exercise interventions in humans. **Brain, Behavior, and Immunity Academic Press Inc.**, 2014.

PEAKE, J. M. Exercise-induced alterations in neutrophil degranulation and respiratory burst activity: possible mechanisms of action. **Exercise immunology review**, v. 8, p. 49–100, 2002.

PEAKE, J. M. *et al.* Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. **Exercise immunology review**, v. 21, p. 8–25, 2015.

PEAKE, J. M. *et al.* Recovery of the immune system after exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 122, n. 5, p. 1077–1087, 1 maio 2017.

Perandini, L. A., Sales-de-Oliveira, D., Almeida, D. C., Azevedo, H., Moreira-Filho, C. A., Cenedeze, M. A., Benatti, F. B., Lima, F. R., Borba, E., Bonfa, E., Sa-Pinto, A. L., Roschel, H., Camara, N. O., & Gualano, B. (2016). Effects of acute aerobic exercise on leukocyte inflammatory gene expression in systemic lupus erythematosus. *Exercise immunology review*, 22, 64–81.

PERANDINI, L. A. *et al.* Inflammatory cytokine kinetics to single bouts of acute moderate and intense aerobic exercise in women with active and inactive systemic lupus erythematosus. **Exercise immunology review**, v. 21, p. 174–85, 2015.

Proschinger, S., & Freese, J. (2019). Neuroimmunological and neuroenergetic aspects in exercise-induced fatigue. *Exercise immunology review*, 25, 8–19.

Pyne D. B. (1994). Regulation of neutrophil function during exercise. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 17(4), 245–258. <https://doi.org/10.2165/00007256-199417040-00005>

SÁEZ-CIRIÓN, A.; MANEL, N. Immune Responses to Retroviruses. **Annual Review of Immunology**, v. 36, n. 1, p. 193–220, 26 abr. 2018.

SIMPSON, R. J. *et al.* Toll-like receptor expression on classic and pro-inflammatory blood monocytes after acute exercise in humans. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 23, n. 2, p. 232–239, fev. 2009.

SIMPSON, R. J. *et al.* 177. A single bout of exercise augments the expansion of multi-virus specific T-cells in healthy humans. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 40, p. e51, 1 set. 2014.

SIMPSON, R. J. *et al.* Exercise and the Regulation of Immune Functions. Progress in Molecular Biology and Translational Science. **Anais...** Elsevier B.V., 2015.

SVENDSEN, I. S. *et al.* Training-related and competition-related risk factors for respiratory tract and gastrointestinal infections in elite cross-country skiers. **British Journal of Sports Medicine**, v. 50, n. 13, p. 809–815, jul. 2016.

TALBOT, S.; FOSTER, S. L.; WOOLF, C. J. Neuroimmunity: Physiology and Pathology. **Annual Review of Immunology**, v. 34, n. 1, p. 421–447, 20 maio 2016.

TERRA, R. *et al.* Efeito do exercício no sistema imune: resposta, adaptação e sinalização celular. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, 2012.

Timmons, B. W., & Cieslak, T. (2008). Human natural killer cell subsets and acute exercise: a brief review. *Exercise immunology review*, 14, 8–23.

VALDIGLESIAS, V. *et al.* Immune biomarkers in older adults: Role of physical activity. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, v. 80, n. 13–15, p. 605–620, 3 ago. 2017.

VIEIRA, V. J. *et al.* Effects of diet and exercise on metabolic disturbances in high-fat diet-fed mice. **Cytokine**, v. 46, n. 3, p. 339–345, jun. 2009.

Walsh, N. P., Gleeson, M., Shephard, R. J., Gleeson, M., Woods, J. A., Bishop, N. C., Fleshner, M., Green, C., Pedersen, B. K., Hoffman-Goetz, L., Rogers, C. J., Northoff, H., Abbasi, A., & Simon, P. (2011). Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exercise immunology review*, 17, 6–63.

WEINHOLD, M. *et al.* Physical exercise modulates the homeostasis of human regulatory T cells. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 137, n. 5, p. 1607- 1610.e8, maio 2016.

Wong, G. C. L., Narang, V., Lu, Y., Camous, X., Nyunt, M. S. Z., Carre, C., Tan, C., Xian, C. H., Chong, J., Chua, M., How, W., Mok, E., Tambyah, P., Poidinger, M., Abel, B., Burdin, N., Quemeneur, L., Bosco, N., Ng, T. P., & Larbi, A. (2019). Hallmarks of improved immunological responses in the vaccination of more physically active elderly females. *Exercise immunology review*, 25, 20–33.

You, T., Arsenis, N. C., Disanzo, B. L., & Lamonte, M. J. (2013). Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity : current evidence and potential mechanisms. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 43(4), 243–256. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0023-3>