

O SISTEMA IMUNE FRENTE A ATIVIDADE FÍSICA

Data de aceite: 01/09/2023

Layanna Timoteo dos Santos

Discente de medicina da Faculdade de medicina Afya Santa Inês -MA
<https://orcid.org/0000-0003-0077-7541>

Safira Duanny de Carvalho Silva

Discente de medicina da Faculdade de medicina Afya Santa Inês -MA
<https://orcid.org/0000-0001-9675-1957>

Vinicius Sousa Barbosa

Discente de medicina da Faculdade de medicina Afya Santa Inês -MA
<https://orcid.org/0000-0002-7845-7145>

Erika Regina da Silva Moraes

Discente de medicina da Faculdade de medicina Afya Santa Inês -MA
<https://orcid.org/0009-0003-7047-6055>

João Guilherme Patriota Carneiro

Discente de medicina da Faculdade de medicina Afya Santa Inês -MA
<https://orcid.org/0000-0001-7081-1624>

Larissa Nahilda Rebouças Coares

Discente de medicina da Faculdade de medicina Afya Santa Inês -MA
<https://orcid.org/0000-0003-1152-1656>

José Carlos Gomes Patriota Neto

Discente de medicina da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Pinheiro-MA, Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-2468-9589>

Rodrigo Guimarães Vieira de Carvalho

Docente da Faculdade de medicina Afya Santa Inês -MA
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cardiologia SBC-AMB
<https://orcid.org/0009-0002-9608-1783>

Carlos Alberto Alves Dias Filho

Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, Brasil
Laboratório de Adaptações Cardiovasculares ao Exercício – LACORE (UFMA), São Luís, Brasil
Docente da Faculdade Santa Luzia- Santa Inês - MA
Docente da Faculdade de medicina Afya Santa Inês -MA
Laboratório de Adaptações Cardiorrenais ao Exercício Físico - LACE
<https://orcid.org/0000-0003-1181-6411>

1 | SISTEMA IMUNOLÓGICO & EXERCÍCIO FÍSICO

O sistema imunológico é composto por diversos órgãos, células e moléculas com a finalidade de defender o organismo, de forma adaptável, contra agentes infecciosos ou não infecciosos, e manter a homeostase corpórea. Muitos estressores físicos, como cirurgias, traumas, queimaduras, sepse e exercício físico, induzem um padrão de respostas imunológicas semelhantes. Frente a esses estressores físicos, nosso corpo monta essa resposta imunológica que inclui dois estágios: a imunidade inata e a imunidade adaptativa (Bonifácio, 2021).

A resposta inata inclui barreiras físicas (ex.: pele), químicas (ex.: lágrima, sistema complemento) e a participação de células como macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células *natural killers* (NK) e moléculas microbidas como o óxido nítrico (NO) e ânion superóxido (O₂⁻). A resposta imune adaptativa envolve principalmente linfócitos T (TCD4+ e TCD8+) e B e seus produtos, citocinas e anticorpos, respectivamente. Pode ser dividida em resposta imune humoral (mediada por anticorpos) e resposta imune celular (mediada por células, tais como linfócitos T e macrófagos) (Terra, 2012).

O exercício físico mantém uma relação com os diferentes componentes envolvidos na resposta imunológica (leucócitos, linfócitos, neutrófilos, células natural killers, macrófagos, citocinas IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α e imunoglobulinas IgA, IgD, IgE, IgG, IgM) devido este promover uma alteração da homeostase orgânica, levando a reorganização da resposta imune diante do desafio imposto ao organismo pela prática do exercício (Krinski, 2010). Dessa forma, a prática de exercícios intensos e constantes é capaz de desenvolver mudanças significativas no sistema imunológico (tabela 1).

Com o intuito de simplificar a compreensão da relação entre atividade física e seus efeitos no sistema imunológico, iremos fornecer a seguir informações sobre as células e substâncias solúveis mais relevantes do sistema imunológico inato e adaptativo, que são afetadas durante a prática de exercícios físicos.

-
- Leucocitose
 - Granulocitose
 - Redução de Imunoglobulinas
 - Redução de Linfócitos NK
 - Aumento de citocinas
 - Redução do Complemento
 - Aumento das proteínas reacionais da fase aguda
 - Redução da proteína C reativa

Tabela 1: Efeitos da prática de exercícios intensos e constantes sobre o sistema imunológico

Fonte: Marínez, 1999.

2 | RELAÇÃO CÉLULA-EXERCÍCIO

2.1 Leucócitos

Os leucócitos, também chamados de glóbulos brancos, são as unidades móveis do sistema protetor do corpo. O verdadeiro valor dos leucócitos é que a maioria deles é transportada especificamente para áreas de infecção e de processos inflamatórios graves, proporcionando, assim, uma defesa rápida e potente contra agentes infecciosos (Guyton, 2017).

A prática de atividade física está relacionada a alterações nos processos fisiológicos, psicológicos e no sistema neuroendócrino (Mello et al., 2005). A variação total na quantidade de leucócitos é determinada por reações fisiológicas, como a execução de exercícios físicos que podem reduzir ou elevar a quantidade de leucócitos, dependendo da intensidade e duração da atividade. (Risoy, 2003)

Vários estudos investigaram o impacto do exercício físico agudo no sistema imunológico e observaram um aumento no número de leucócitos circulantes (leucocitose). A magnitude da leucocitose parece estar relacionada a vários fatores, incluindo o nível de estresse enfrentado pelo indivíduo (Terra et al. 2012). Simonson e Jackson (2004), examinaram os efeitos de uma série de exercícios de resistência na resposta imunológica de homens ativos. Os participantes realizaram três séries de 8 a 10 repetições a 75% de 1 RM para oito grandes grupos musculares. Os resultados indicaram que, imediatamente após o exercício, houve um aumento nos leucócitos, principalmente nos monócitos e

neutrófilos, com exceção dos basófilos e eosinófilos. No entanto, após 15 e 30 minutos do término da sessão, os níveis de leucócitos voltaram aos valores pré-exercício.

Além da variação no número de linfócitos sanguíneos, o exercício físico também afeta a função dessas células (Baganha, 2017). A existência de controvérsias em relação às características dessas alterações linfocitárias é ampla, porém a maioria dos estudos descreve um efeito supressor do exercício sobre as células T. (tabela 1).

2.2 Linfócitos

Os linfócitos se originam das células troncos hematopoiéticas e diferenciam-se em duas categorias, linfócitos T e B. Os linfócitos T são responsáveis pela imunidade mediada por células e perfazem linfócitos TCD4+ e TCD8+, os linfócitos B, são responsáveis pela imunidade humoral e tem como produto os anticorpos. (Del Prete, 2008).

Os linfócitos TCD4+ dão origem a dois tipos de células produtoras de citocinas. São elas as células Th1 (T helper tipo 1) e as células Th2 (T helper tipo 2).

As subpopulações de linfócitos apresentam variável presença ao decorrer dos exercício físico e repouso. Trata-se da elevação dos linfócitos no compartimento vascular durante a atividade física e diminuição além dos padrões pré-exercício, após trabalho físico de longa duração. Durante a atividade todas as subpopulações de linfócitos aumentam, porém a razão CD4+ e CD8+ diminui, isto é, um maior aumento das células TCD8+ em relação às células TCD4+ (Terra, 2012).

O declínio da concentração de linfócitos tem sido explicado em parte por um mecanismo de apoptose que atua imediatamente após a realização de exercícios físicos de alta intensidade. A concentração de glutatona (GSH) de linfócitos, também sofre efeito do exercício físico intenso, o que ocasiona sua diminuição, por induzir o estresse oxidativo. Além disso, o aumento das catecolaminas também é promovido pelo exercício e pode estar associado à redistribuição de leucócitos, uma vez que os linfócitos apresentam receptores α e β adrenérgicos, sugerindo uma regulação neuro-hormonal. (Terra, 2012).

A qualidade da resposta imune é definida pela intensidade, duração e frequência, da atividade física praticada. Isso é explicado por que a atividade de moderada intensidade direciona a resposta imune para o braço Th1, o que aumenta a proteção contra invasores intracelular. As respostas Th2 são reveladas em esforços físicos de alta intensidade para priorizar e reparar os danos teciduais da musculatura esquelética, isso resulta no enfraquecimento quanto à defesa contra microrganismos agressores (Perigolo, 2019)

2.3 Neutrófilos

Neutrófilos são células do sistema imunológico pertencentes ao grupo dos leucócitos granulócitos, também conhecidos como polimorfonucleares. Os neutrófilos representam

cerca de metade da quantidade total de leucócitos circulantes, tornando-se assim os leucócitos mais abundantes no sangue, e sendo uma das primeiras células a chegar ao local da infecção e ativar o processo inflamatório. Esse conjunto de células faz parte do sistema imunológico inato e é essencial para a defesa do hospedeiro, além de participar de várias condições inflamatórias (de Melo, 2010).

A resposta dos neutrófilos ao exercício parece estar baseada na sua intensidade. Em geral, o exercício moderado tem mostrado elevar o número de neutrófilos (PMNs), com aumento das funções quimiotáticas, oxidativas, microbianas e de fagocitose, demonstrando manter-se durante o repouso (Peake, 2005).

Uma das principais características observadas nos aspectos imunológicos da atividade física é a presença prolongada de neutrófilos após um exercício agudo de intensidade moderada e duração prolongada (Morozov, 2006). Um estudo foi conduzido em homens que participaram de uma aula de ciclismo indoor, com o objetivo de investigar as variações agudas nos níveis de neutrófilos no sangue. Os resultados mostraram que imediatamente após o exercício, houve um aumento de 12% na contagem de neutrófilos, e durante o período de recuperação de 24 horas, esse número foi reduzido para 19,8%, alcançando 11,3% após 48 horas (de Melo, 2010). Esse aumento nos níveis de neutrófilos está diretamente relacionado ao aumento da expressão de moléculas de adesão celular após o exercício, o que pode contribuir para a migração desses neutrófilos para os tecidos danificados, incluindo o músculo esquelético (Figura 1) (Baganha, 2017).

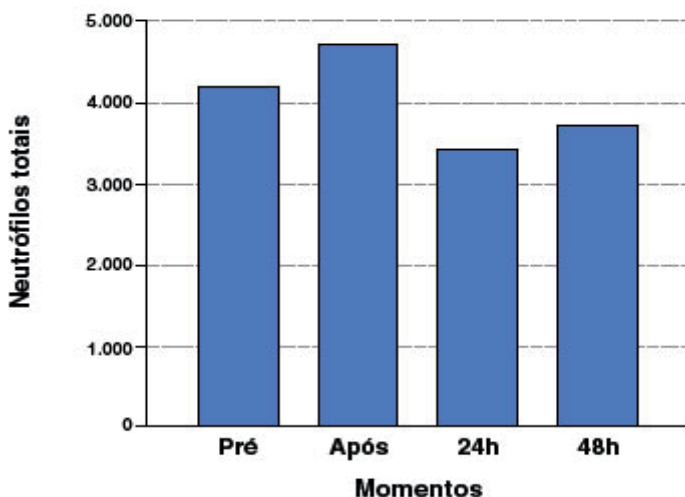


Figura 1: Contagem de neutrófilos totais em momentos pré, imediatamente após, 24h após e 48h após o exercício físico.

Fonte: Baganha, 2017

2.4 Natural Killer (NK)

As células NK são uma classe de linfócitos e tem como principais funções a destruição de células tumorais ou infectadas por vírus. Isso se dá devido à capacidade que essas células têm de reconhecer alterações na membrana plasmática de células anormais (Abbas, 2005).

Essas células apresentam como marcadores de superfície o receptor III para região constante (Fc) de IgG, o Fcγ (CD16) e uma molécula de adesão de células neuronais (CD56), responsável por adesão homotípica. Baseado na expressão de CD56, essas células podem ser divididas em duas subpopulações: CD56^{dim}, as quais apresentam altos níveis de CD16, são mais citotóxicas e correspondem a 90% das células NK presentes na circulação periférica; e CD56^{bright}, cujos níveis de CD16 são menores ou inexistentes e correspondem a cerca de 10% do total de células NK circulantes (Terra, 2012).

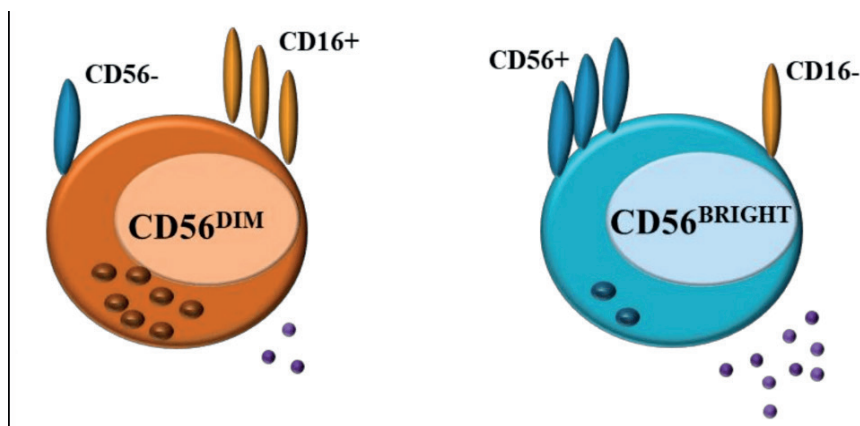


Figura 2: Tipos de células NK.

Fonte: Van Eeden, 2020.

O exercício físico pode alterar a contagem e a função das células NK, como exemplo, a atividade citotóxica das células NK (NKCA). Essa alteração depende do tipo de exercício, da intensidade, da duração e do nível de treinamento de cada indivíduo (Rigo, 2013). Estas células apresentam notável sensibilidade ao estresse promovido pelo exercício físico, o qual promove sua redistribuição do sangue periférico para os outros tecidos, sugerindo que a NK pode ser um potencial elo entre a atividade física regular e o estado de saúde geral (Timmons, 2008).

A mobilização da circulação periférica pode ocorrer via mecanismos que incluem estresse por aumento substancial do fluxo sanguíneo periférico e expressão diminuída de moléculas de adesão induzida por catecolamina, cuja produção é estimulada pelo exercício físico. Entretanto, durante exercício muito prolongado (maior que 3h) a concentração de

células NK circulantes pode retornar ao nível pré-exercício, ou mesmo tornar-se ainda menor do que este. Uma hipótese para essa diminuição seria a migração dessas células para sítios de injúria muscular (Terra, 2012).

2.5 Macrófagos

Os macrófagos são células teciduais que interligam o sistema imune inato e sistema imune adaptativo, esses são células com grande heterogeneidade fenotípica e podem ter atividade pró-inflamatória ou anti-inflamatória, imunogênica ou tolerogênica, de destruição tecidual ou reparo tecidual. Eles produzem citocinas, fagocitam microrganismos e favorecem o reparo tecidual (Migliorini, 2014)

Os exercícios físicos dependendo da sua intensidade podem aumentar ou diminuir a ocorrência de infecções por alterar a função dos macrófagos. O exercício moderado provoca monocitose transitória por ação das catecolaminas que são liberadas durante o exercício físico. No entanto, o exercício exaustivo em indivíduos que já portam alguma atividade inflamatória tem a capacidade de diminuir o número de macrófagos recrutados para o sítio inflamatório (Bonifácio, 2021).

Ademais, exercícios prologados e extenuantes diminuem a expressão dos receptores tipos Toll em macrófagos, e isso compromete a apresentação de antígenos para os linfócitos T e impedem a resposta inflamatória Th1 (SOUZA et al., 2007). Sem esse efeito inflamatório, o tecido é preservado e o risco de doenças inflamatórias graves é diminuído, no entanto o organismo fica mais suscetível à infecções por microrganismos intracelulares. (Bonifácio, 2021).

2.6 Citocinas

As citocinas são proteínas de baixo peso molecular que participam da regulação da resposta imunológica. Elas são produzidas pelos leucócitos, e outras células, em resposta à uma infecção ou lesão tecidual e agem como agentes regulatórios e sinalizadores, facilitando a resposta de linfócitos, neutrófilos, monócitos e outras células que participam do combate ao antígeno e cura dos tecidos lesados (Krinsk, 2018).

As citocinas têm sido classificadas como pró ou anti-inflamatórias, de acordo com as funções desempenhadas. As principais citocinas anti-inflamatórias são IL-10 e TGF-beta (fator de transformação de crescimento β) as quais podem, entre outras funções, inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias. Dentre as citocinas pró-inflamatórias podemos citar IL-1, IL-2, IL-12, IL-18, IFN- γ e TNF- α . (Terra, 2012) O balanço entre a concentração circulante de citocinas pró e anti-inflamatórias, é considerado, um importante meio de controle da inflamação crônica, estando condicionada a regulação por parte de fatores genéticos (polimorfismos) e ao estilo de vida. (Neves, 2014)

O exercício exerce influência direta na resposta das citocinas. Durante o processo de contração muscular, envolvendo a prática de atividades físicas, ocorre o surgimento de pequenas microlesões na fibra muscular. Como consequência, origina-se uma resposta inflamatória aguda, que envolve a ativação do sistema complemento, com participação efetiva do fator de necrose tumoral TNF- α , interferons e outras citocinas anti e pró-inflamatórias, que perduram por vários dias, com finalidade de eliminar o tecido lesado (Krinsk, 2018).

Muitos estudos relataram que IL-6, IL-10, IL-1ra e IL-8 aumentam após exercícios de resistência com duração superior a várias horas. No entanto, durante e após exercícios intensivos de curta duração e exercícios de contração excêntrica, a resposta dessas citocinas é desprezível. Esses resultados sugerem que essas respostas de citocinas estão relacionadas à intensidade e duração do exercício (carga/fator de estresse fisiológico), e não ao dano muscular induzido pelo exercício (Suzuki, 2020).

A IL-6, também conhecida como “citocina gp130”, é uma citocina que participa do processo inflamatório, sendo considerada uma interleucina responsiva à inflamação. Esta citocina tem sido denominada miocina, visto que a contração de músculos esqueléticos durante exercícios prolongados libera grandes concentrações desta na circulação. (Terra, 2012) A IL-6 melhora a disponibilidade de lipídios, como ácidos graxos livres (FFAs), o que leva ao desempenho de alta intensidade, enquanto também promove a migração e ativação de neutrófilos, juntamente com a liberação de citocinas anti-inflamatórias, como IL-1ra e IL-10 (Suzuki, 2020).

Dentre algumas funções específicas desempenhadas pelas citocinas IL-1ra e IL-10 estão o bloqueio na apresentação de antígenos pelos macrófagos, a inibição na produção de IL-1 β , IL6, TNF- α e quimiocinas pelos macrófagos e linfócitos e, conseqüentemente, a finalização da resposta inflamatória (Silva, 2011).

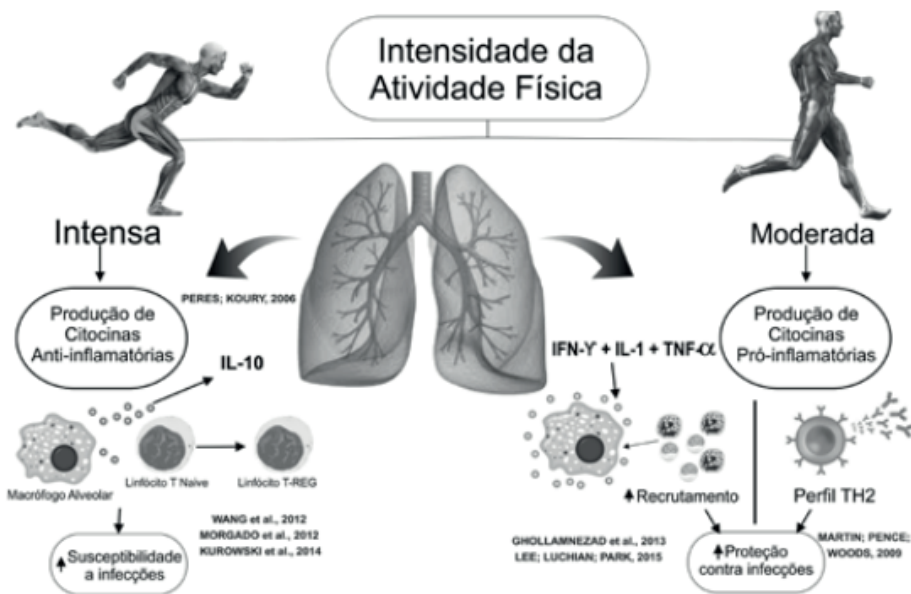


Figura 3: Esquema apontando as diferentes modulações do sistema imune de acordo com a intensidade da atividade física praticada pelo organismo.

Fonte: Lopes, 2016.

2.7 Imunoglobulinas

As imunoglobulinas, que fazem parte do sistema de imunidade humoral, compõem o componente molecular essencial do sistema imunológico. Essas moléculas são produzidas quando os linfócitos B se diferenciam em células plasmáticas. A produção das imunoglobulinas é estimulada pela exposição das células B a um antígeno específico, que é reconhecido de maneira específica. Todas as células B derivadas daquela que foi estimulada pelo antígeno secretam imunoglobulinas com uma região de interação semelhante ao antígeno. Existem cinco tipos de imunoglobulinas com regiões constantes identificáveis: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. (Kimura, 2007).

Após exercício de alta e média intensidade, tem sido descrito aumento das imunoglobulinas séricas. Essa informação pode ser explicada pela contração do volume plasmático que ocorre após o exercício. O afluxo de proteínas do extra para o intravascular, representadas principalmente por linfa rica em imunoglobulinas também poderia explicar o achado. Porém, a IgA, presente nas mucosas do trato superior respiratório e, portanto, responsável pela proteção desse sistema, pode diminuir expressivamente após exercícios de alta intensidade, o que pode justificar a prevalência de doenças respiratórias que acometem as vias aéreas superiores em atletas (IVAS) (Costa-Rosa, 2002).

3 | RESPOSTA IMUNE E INFECÇÃO

As respostas promovidas pelo exercício, tanto agudamente quanto em sua cronicidade, afetam diversos componentes do sistema imune. O exercício de intensidade moderada (figura 2) pode estimular parâmetros relacionados à imunidade celular e assim diminuir o risco de infecção, enquanto o exercício de alta intensidade pode promover um decréscimo destes mesmos parâmetros, aumentando assim o risco de doenças infecciosas (Terra, 2012).

Além da teoria que postula que a glutamina, um aminoácido essencial para as células musculares e do sistema imunológico, é amplamente utilizada em grandes quantidades durante o processo de reparação do tecido muscular após exercícios intensos, resultando em uma temporária escassez de glutamina que afeta o sistema imunológico (Santos, 2007).

Dessa forma, observa-se que a prática de exercícios físicos pode se tornar um desafio para o sistema imunológico a depender de sua intensidade, uma vez que promove a reorganização desse sistema, alterando a sua homeostase orgânica. Na Tabela 2 são apresentadas as principais alterações ocorridas durante 60 minutos e após 3 a 5 horas ao término da prática de exercícios físicos de intensidade moderada e extenuante.

	Durante exercício moderado	3-5h após o exercício moderado	Durante o exercício extenuante	3-5h após o exercício extenuante
Leucócitos	↑	↑	↑	↓
Linfócitos	↑	↑	↑	↓
Contagem de células	↑	↑	↑	↓
NK	↑	↑	↑	↓
Macrófago	↑	↑	↑	↓
IL-1	↑	↑	↑	↑
IL-6	↑	↑	↑	↑
IL-8	↑	↑	↑	↑
IL-10	↑	↑	↑	↑
TNF- α	↑	↑	↑	↑
IgA	↑	↑	↓	↓
IgD	↑	↑	↑	↓
IgE	↑	↑	↑	↓
IgG	↑	↑	↑	↓
IgM	↑	↑	↑	↓

Tabela 2: Efeitos de diferentes intensidades de exercício físico em componentes do sistema imunológico

Fonte: Karinsk, 2010.

Portanto, de forma resumida, podemos afirmar que a prática de exercícios moderados ajuda a proteger contra infecções provocadas por microrganismos dentro das células, pois estimula predominantemente a resposta imunológica das células Th1, que é uma resposta celular (Terra, 2012). Por outro lado, o exercício de alta intensidade provoca um aumento nos níveis de citocinas anti-inflamatórias (padrão Th2), com o objetivo de reduzir os danos causados ao tecido muscular devido ao estresse gerado, tornando o indivíduo mais propenso a infecções (Figura 4). Após apenas uma sessão de exercício intenso, ocorre uma supressão temporária do sistema imunológico, conhecida como “janela imunológica”, que pode durar de 3 a 72 horas (Leandro, 2007).

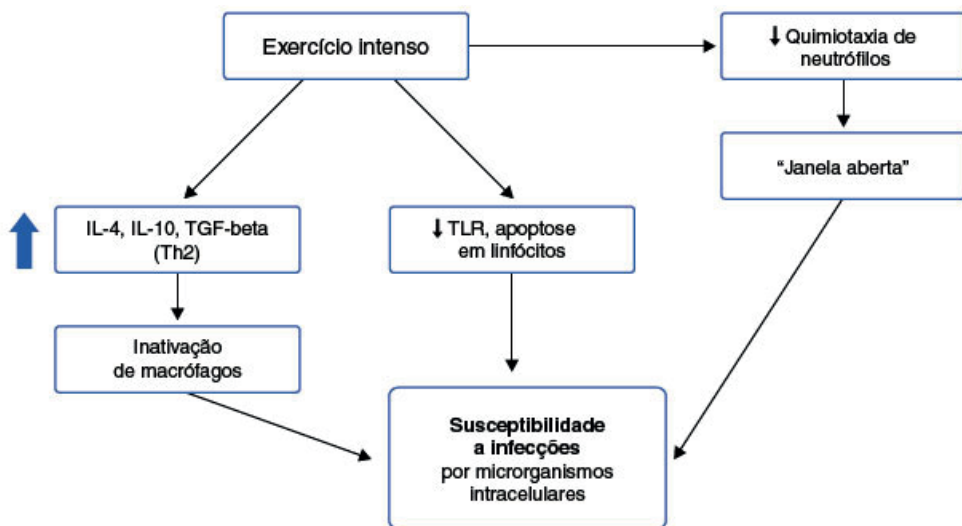


Figura 4: Resumo dos efeitos do exercício de grande intensidade.

Fonte: Terra, 2012

REFERÊNCIAS

ABBAS AK, LICHTMAN AH. **Imunologia Celular e Molecular**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. 580 p.

Baganha RJ, Modesto LV, Pereira AA, Santos GFS, Oliveira JJ, Silva AS, et al. Variações agudas na contagem leucocitária após aula de ciclismo indoor. **ConScientiae Saúde**. 16(2):234-40, 2017.

BIBIKOW, Albert Eleuterio. **Fortalecimento do sistema imunológico e respiratório através da atividade física**. 2022.

BONIFÁCIO, Bruna et al. **Relação entre exercício físico e sistema imunológico**. F* NVOPMPHJB, v. 5, n. 4, p. 361, 2021.

Costa-Rosa LFPB, Vaisberg MW. **Influências do exercício na resposta imune.** Rev Bras Med Esporte, v. 8, n. 4, p. 167, 2002.

DEL PRETE G. **The complexity of the CD4 T-cell responses: old and new T-cell subsets.** Revista Parasitologia, vol 50, n 9, p. 16, 2008.

de Melo CW, Mesquita-Júnior D, Araújo JAP, Takao-Catelan TT, Souza AWS, Silva NP, et al. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Rev Bras Reumatol.** 50(4):434-47, 2010.

GUIMARÃES, Thiago Teixeira et al. **Treinamento aeróbio em diferentes volumes na modulação da função de macrófagos e infecção de camundongos Balb/c por Leishmania major.** 2019.

GUYTON, A.C. e Hall J.E.– **Tratado de Fisiologia Médica.** Editora Elsevier. 13ª ed., 2017.

Kimura F, Aizawa K, Tanabe K, et al. **A rat model of saliva secretory immunoglobulin: a suppression caused by intense exercise.** Revista Scand J Med Sci Sports, v. 17, n. 1, p. 1, 2007.

KRINSKI K, et al. **Efeitos do exercício físico no sistema imunológico.** Revista brasileira de medicina, v. 67, n. 7, p. 227-228, 2010.

Lopes DPS, Muniz I PR, Silva RA. A. **Intensidade de exercício físico e imunomodulação: impactos em infecções das vias aéreas.** Ver Saúde e Pesquisa, v. 9, n. 1, p. 175-186, 2016.

Leandro CG, Castro RM, Nascimento E, Pithon-Curi TC, Curi R. **Mecanismos adaptativos do sistema imunológico em resposta ao treinamento físico.** Revista Brasileira de Medicina do Esporte. 2007;13(5):343-8.

Mello M, Boscolo R, Esteves A, Tufik S. O exercício físico e os aspectos psicobiológicos. **Rev Bras Med Esporte** – Vol. 11. 2005

Morozov VI, Tsyplenkov PV, Golberg ND, Kalinski MI. The effects of high-intensity exercise on skeletal muscle neutrophil myeloperoxidase in untrained and trained rats. **Eur J Appl Physiol**, 97(6):716-22, 2006.

NEVES, P. R. DA S. et al.. **Efeitos de diferentes intensidades de exercício sobre a concentração sérica de interleucinas.** Revista Brasileira de Educação Física e Esporte, v. 28, n. 4, p. 545–552, out. 2014.

PARISI, Mariana Migliorini. **Padronização de técnica de purificação de monócitos como modelo de cultura celular para estudo da diferenciação in vitro de macrófagos.** 2014.

Peake JM, Suzuki K, Wilson G, et al. Exercise-induced muscle damage, plasma cytokines and markers of neutrophil activation. **Med Sci Sports Exerc.** 37(5):737-745, 2005.

PERIGOLO, Thais Ferreira et al. Atividade Física e sua Relação com a Resposta Imunológica. **Organizadores: Tatiana Bacelar Kashiwabara Lamara Laguardia Valente Rocha Letícia Guimarães Carvalho de Souza Lima Ester Viana Carvalho,** p. 43, 2019.

Risoy BA, Raastad T, Hallén J, et al. Delayed leukocytosis after hard strength and endurance exercise: Aspects of regulatory mechanisms. **BMC Physiol**, 3(14):1-12, 2003.

SILVA, F. O. C. DA.; MACEDO, D. V.. **Exercício físico, processo inflamatório e adaptação: uma visão geral.** Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano, v. 13, n. 4, p. 320–328, jul. 2011.

SUZUKI, K.; TOMINAGA, T.; RUHEE, R.T.; MA, S. **Characterization and Modulation of Systemic Inflammatory Response to Exhaustive Exercise in Relation to Oxidative Stress.** Revista Antioxidants, v. 9, p. 401, 2020.

TERRA, R. et al.. **Efeito do exercício no sistema imune: resposta, adaptação e sinalização celular.** Revista Brasileira de Medicina do Esporte, v. 18, n. 3, p. 208–214, maio 2012.

TIMMONS BW, CIESLAK T. **Human Natural Killer Cell Subsets and Acute Exercise: A Brief Review.** Exerc Immunol Rev 2008;14:8-23.

Van Eeden, C.; Khan, L.; Osman, M.S.; Cohen Tervaert, J.W. **Natural Killer Cell Dysfunction and Its Role in COVID-19.** *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 6351.