

**EXERCÍCIO AGUDO VERSUS IMUNOSSUPRESSÃO: TALVEZ APENAS OUTRO MECANISMO HOMEOSTÁTICO**Everson Araújo Nunes<sup>1,2</sup>, Luiz Cláudio Fernandes<sup>1</sup>**RESUMO**

O objetivo principal deste trabalho é discutir conclusões de múltiplos estudos realizados até o momento, envolvendo principalmente respostas agudas do exercício intenso sobre a função imunitária. Em linhas gerais, as conclusões destes estudos destacam efeitos negativos da carga de estresse colocada pelo exercício sobre a imunidade dos atletas, recreacionais ou de elite, levando conseqüentemente estes indivíduos a maior predisposição a infecções do trato respiratório superior (ITRS). Recentes estudos têm lançado nova luz sobre os achados de infecções do trato respiratório superior, que interessantemente parecem não estar, na sua maioria, associadas a agentes patogênicos, descaracterizando o termo "infecção". Desta maneira, especialistas neste tema propõem que os sinais apresentados por estes indivíduos sejam chamados de sintomas similares à de ITRS, pois podem estar relacionados a inflamações assépticas do trato respiratório superior e não à infecção per se. Trabalhos futuros que corroborem estas informações podem, portanto, abrir nova visão e perspectiva sobre os chamados efeitos "imunossupressores" ou "anti-inflamatórios" do exercício físico. Sob esta nova ótica, pode-se sugerir que estes efeitos são de fato mecanismos de homeostase imunitária que previnem a destruição de tecidos sadios por mecanismos imunitários acionados pelos sinais de estresse liberados durante o exercício. Essa nova discussão se faz necessária devida à falta de completa compreensão dos mecanismos e propósitos envolvidos nas modificações que ocorrem nos números, proporções e funcionamento das células e espécies moleculares com função imunitária, durante e pós-exercício físico.

**Palavras chave:** imunologia, atividade física, anti-inflamatório, ITRS, citocinas.

1- Laboratório de metabolismo celular, Departamento de Fisiologia – Universidade Federal do Paraná, Curitiba – PR, Brasil

**ABSTRACT**

Acute exercise versus immune suppression: perhaps only another homeostatic mechanism

The aim of this review is to discuss recent data brought up for investigations over acute exercise effects over immune system function and homeostasis. Many of these investigations pointed the negative repercussions of high acute training loadings over physical practitioner's immune response, predisposing them to upper respiratory tract infections (URTI), caused by bacteria and virus. This point of view was recent put in doubt by studies revealing that URTI symptoms can be present post exercise, without any detectable signal of real infection. After this observation it grew up the hypothesis of aseptic inflammations creating the infection-like symptoms in the upper respiratory tract. If aseptic inflammations really happen, what are the mechanisms behind them and what do we can do to prevent them? These new topics in exercise immunology represents today the main discussion point inside this field, since we are not totally aware about what drives the immune disturbances occurring during and after exercise sessions.

**Key-words:** immunology, physical activity, anti-inflammatory, URTI, cytokines.

Endereço para correspondência:

Everson A. Nunes

e-mail: eanunes@ufpr.br,

Tel: (41) 3361-1784

Endereço: Laboratório de Metabolismo Celular, Departamento de Fisiologia, Setor de Ciências Biológicas, Centro Politécnico, Jardim da Américas, Curitiba - PR, CEP: 81531-980

2- Professor Convidado dos Cursos de Pós-Graduação em Educação Física e Nutrição – Universidade Gama-Filho.

## INTRODUÇÃO

Vários trabalhos, na área da imunologia do exercício, publicados nos últimos anos defendem que a prática de atividade física pode repercutir positivamente e/ou negativamente para a saúde (Gleeson, 2007). A maioria destes estudos enquadra seus achados na conhecida curva em forma de "J" proposta por Nieman (1994), a qual relaciona suscetibilidade às infecções virais com volume e intensidade da atividade física praticada.

Segundo este ponto de vista, indivíduos sedentários possuem maior predisposição a infecções virais quando comparados a pessoas que praticam atividade física em volumes e intensidades moderadas, enquanto que praticar sessões de exercício prolongadas e intensas pode estar relacionado à diminuição das capacidades imunitárias (Nieman, 1994). A prática de exercício em intensidades moderadas por aproximadamente 2h/dia reduz o risco de adquirir infecções do trato respiratório superior (ITRS) em 29% quando comparado a indivíduos sedentários (Matthews e colaboradores, 2002).

Contudo, muitos estudos mostram associação entre diminuição da função imunitária e aumento das cargas de trabalho, números estes proporcionais ao aumento da suscetibilidade às infecções do trato respiratório superior (Davis e colaboradores, 2004a; Davis e colaboradores, 2004b).

Atletas que participam de provas de longa duração e alta intensidade possuem suscetibilidade a infecções virais de até 5 vezes maior nas semanas seguintes à competição (Peters e colaboradores, 1993; Peters e colaboradores, 1996).

De longa data alguns estudos transversais e longitudinais colocam que muitos atletas de elite altamente treinados apresentam maior frequência de resfriados comuns e de infecções do trato respiratório superior do que atletas recreacionais (Fitzgerald, 1991; Hanley, 1976; Jokl, 1974).

De acordo com levantamentos, dores de garganta e sintomas similares aos da gripe são mais comuns em atletas do que na população em geral.

Adicionalmente, os resfriados podem persistir por períodos mais longos em atletas (Heath e colaboradores, 1991; Weidner e colaboradores, 1997). Na verdade, infecções

do trato respiratório superior agudas são as causas mais comuns de visitas a clínicas especializadas em medicina esportiva (Gleeson e colaboradores, 2002).

Contudo, a maioria dos estudos em imunologia do exercício, que avaliam a incidência de infecções do trato respiratório superior, não costuma investigar a etiologia dos sintomas. Desta maneira, encontrar o agente causador das prováveis infecções do trato respiratório superior não é o foco dos modelos experimentais propostos. Este ponto vem sendo levantado por alguns autores, e hoje traz à tona uma grande gama de discussões sobre o que realmente está acontecendo com indivíduos que vêm apresentando sintomas de infecções do trato respiratório superior, e quais são as prováveis hipóteses que explicam as múltiplas mudanças que ocorrem nos números, proporções e funções das células imunitárias, após sessões agudas de exercício.

Existem poucos estudos que foram capazes de demonstrar associação direta entre a diminuição de algumas funções imunitárias pós-exercício com o aumento da incidência de infecções clinicamente confirmadas (Gleeson, 2007). Em trabalhos recentes houve dificuldades em corroborar a idéia colocada pela curva em "J" proposta por Nieman (1994). Ekblom e colaboradores (2006), em seu estudo, não encontraram relação entre o volume de treinamento durante 6 meses de preparação para provas de maratona e a incidência de episódios de infecções do trato respiratório superior auto-relatados.

Não existiram também diferenças na incidência de infecção nas 3 semanas depois da prova quando em comparação com as 3 semanas anteriores. Um dos fatos mais interessantes relatados por esses autores foi que a incidência de sintomas de infecções do trato respiratório superior, nas 3 semanas que precederam a corrida, foi de 16%. Destes corredores que apresentaram um episódio de infecções do trato respiratório superior nas 3 semanas antes da corrida, 33% apresentaram novamente episódio de infecções do trato respiratório superior após a prova. Nesta situação em particular, os autores inferiram que o estresse desencadeado pelo exercício promoveu, talvez, novo aumento da carga viral responsável pela infecção que ocorreu antes

da prova, ocasionando o reaparecimento dos sintomas (Ekblom e colaboradores, 2006).

Após analisar o colocado até então, fica explícita a necessidade de se entender melhor a etiologia dos sintomas de infecções do trato respiratório superior em atletas, que como consequência permitirá aperfeiçoar as estratégias que visem diagnosticar a origem e formular tratamento adequado para indivíduos com sintomas de infecção no trato respiratório superior durante períodos de treinamento intenso ou competição.

### **Modificações imunitárias pós-exercício**

Muitas funções das células imunitárias estão temporariamente reprimidas após sessões agudas de exercício moderado a intenso e prolongado. Atletas envolvidos em períodos de treinamento intenso parecem estar mais suscetíveis às infecções menores devido à presença de sintomas de infecções do trato respiratório superior (Ronsen e colaboradores, 2001) porém, como comentado anteriormente, a confirmação das infecções do trato respiratório superior não é efetuada na maioria dos estudos.

A prática de exercício intenso e prolongado induz a elevação da concentração plasmática de hormônios contra-reguladores como o cortisol, catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) e de citocinas, como a interleucina-6 (IL-6). Estes fatores estão hoje diretamente relacionados à diminuição da imunidade mediada por células evidenciada pós-exercício. A imunidade mediada por células é sabida ser potencializada após ativação da linhagem de linfócitos T-helper 1 (Th1). Esta linhagem promove comunicação e promoção da resposta imunitária principalmente a partir da secreção de citocinas inflamatórias tais como o interferon-gama (IFN- $\gamma$ ). A ativação dos linfócitos Th1 ocorre pelas células apresentadoras de antígenos (APCs), tais como: os macrófagos e células dendríticas.

Estas, durante a apresentação de antígenos, expressam proteínas de membrana co-ativadoras e secretam citocinas, como interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, interleucina-12 (IL-12) e fator de necrose tumoral (TNF), promovendo ativação de linfócitos Th0 (virgens ou naives) e sua diferenciação em linfócitos Th1. A interleucina-2 (IL-2) secretada por estes linfócitos tem ações autócrinas e

parácrinas promovendo expansão clonal destas células, as quais passam também a secretar IFN- $\gamma$ , potente ativador da imunidade celular.

Esta imunidade é caracterizada pela ativação de fagócitos profissionais, células natural killer (NK) e linfócitos T citotóxicos (CD8+). Colocando em foco a atividade física, várias linhas de investigação mostram que a produção de IL-6 por monócitos (Lancaster e colaboradores, 2005a) e a produção de IL-2 e IFN- $\gamma$ , por linfócitos T, está inibida durante e várias horas após exercício prolongado, sem modificação da produção de IL-4, a qual é característica de linfócitos T-helper 2 (Th2) (Lancaster e colaboradores, 2005b; Lancaster e colaboradores, 2004; Northoff e colaboradores, 1998).

A diminuição da produção de citocinas por células Th1 (IFN- $\gamma$  principalmente) vem acompanhada do aumento das concentrações séricas de IL-6, do antagonista do receptor da IL-1 (IL-1ra), do receptor solúvel para o TNF (sTNF-R) e interleucina-10 (IL-10). Estes fatores humorais são sugeridos como responsáveis pelo efeito anti-inflamatório do exercício, inibindo a resposta de fagócitos e células efetoras a exposição a antígenos (Petersen e Pedersen, 2006).

IL-6 é a citocina que possui o maior incremento em suas concentrações em atividades intensas de longa duração, valor este que pode ser de até 10000 vezes maior que às concentrações de repouso. De fato foi demonstrado que a musculatura esquelética ativa é a principal fonte de síntese e secreção de IL-6. Entre os fatores que incrementam a liberação de IL-6 durante o exercício estão a: diminuição dos estoques de glicogênio muscular, produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) dentro da célula muscular, mudanças na homeostase do íon cálcio e a própria contração da célula muscular esquelética. Atualmente, a IL-6 é considerada uma miocina (citocina proveniente de tecido muscular) com múltiplos efeitos metabólicos e imunitários.

Resumidamente, a IL-6 no fígado estimula a glicogenólise, liberação de glicose e a produção e liberação de proteína-C reativa (PCR). No tecido adiposo a IL-6 pode estimular a lipólise. Ativando o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, a IL-6 induz a liberação de cortisol, conhecido por seus efeitos imunossupressores. Em linfócitos T e

macrófagos/monócitos, a IL-6 circulante estimula a produção de IL-10 e IL-1ra, respectivamente. Moléculas estas, com ação anti-inflamatória (Fischer, 2006).

Outro efeito da atividade física prolongada foi demonstrada por Lancaster e colaboradores (2005a) ao analisarem a expressão de receptores para padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), em monócitos. Foram analisados os receptores do tipo *Toll-like* (TLRs) 1, 2 e 4, os quais tiveram suas expressões diminuídas por várias horas em monócitos do sangue periférico após 90 minutos de corrida a 65% do  $VO_{2máx}$  no calor (34°C). Porém não houve mudança na expressão de TLR 9.

Os TLRs são proteínas transmembrana com importante função no reconhecimento de moléculas presentes em patógenos. Contudo, podem também ser ativados por sinais endógenos de perigo ou estresse celular como as proteínas de choque térmico (HSPs) (Gleeson e colaboradores, 2006). A ativação de TLRs promove indução de cascatas de sinalização que culminarão na produção de citocinas e espécies moleculares com funções iniciadoras da resposta inflamatória necessária para eliminação do antígeno (Akira, 2003).

Homodímeros TLR2 e os heterodímeros TLR2-TLR1 e TLR2-TLR6 medeiam respostas a lipoproteínas bacterianas, peptídeo-glicanos, ácido lipoteicoico e zymozan; o TLR3 a RNA dupla fita, marcador de infecção viral; o TLR4 ao lipopolissacarídeo bacteriano (LPS); o TLR 5 a proteína flagelina de bactérias; o TLR7 a RNA fita simples; e o TLR9 a DNA de bactérias, entre outros TLRs (Gleeson e colaboradores, 2006).

Os monócitos do sangue periférico produzem menos IL-6 após estímulo com LPS quando coletados de indivíduos após 90 minutos de corrida a 65% do  $VO_{2máx}$  ou 2 h após o fim da sessão de exercício, o que se apóia na menor expressão de TLRs nestas células. A diminuição da expressão de TLR2 e TLR4 pós-exercício mostrou-se também estar associada à diminuição da expressão do complexo principal de histocompatibilidade-II (MHC-II) e de moléculas co-estimulatórias como CD80 e CD86 (Lancaster e colaboradores, 2005a).

Entre os sinais de perigo liberados por células estão as HSPs, que é uma família de

proteínas que contêm representantes com expressão constitutiva ou induzida por situações de estresse. Sua classificação é baseada em seus pesos moleculares, ex: HSP110, HSP90, HSP70, HSP60, HSP40, etc. HSPs são proteínas com funções essenciais para manutenção da homeostase celular. Elas interagem com proteínas recém sintetizadas e/ou desnaturadas. Previnem a agregação de proteínas que não atingiram sua conformação correta e facilitam o alcance do dobramento adequado das proteínas recém sintetizadas. Além disso, promovem a renaturação de proteínas desnaturadas e também auxiliam o transporte intracelular de proteínas. Desta maneira as HSPs são conhecidas também como tipos de chaperoninas.

O termo proteínas de choque térmico não é colocado hoje como totalmente adequado, visto que vários outros tipos de estresse, além do térmico, podem induzir sua expressão. Entre esses estão as mudanças de pH, o estresse oxidativo e mecânico, bem como a depleção de substratos energéticos (Lancaster e Febbraio, 2005).

Experimentos em humanos mostraram que a HSP72, membro induzido da família HSP70, é liberada ativamente pelas células quando os indivíduos estão em situação de exercício. Walsh e colaboradores (2001) foram os primeiros a demonstrar que após 60 min de exercício a 70% do  $VO_{2máx}$  as concentrações séricas de HSP72 estão aumentadas expressivamente. Segundo observações desses autores e de investigações subseqüentes, este incremento nas concentrações séricas ocorre sem correlação positiva com o aparecimento de marcadores de lesão celular, sendo os tecidos hepato-esplâncnicos as principais fontes da secreção ativa de HSPs via exossomos (Lancaster e Febbraio, 2005; Walsh e colaboradores, 2001; Febbraio e colaboradores, 2002).

A liberação de HSP72 parece ser mediada pela inervação adrenérgica nos tecidos secretantes, visto que, antagonistas  $\beta_1/\beta_2$ , como propranolol, não inibem sua elevação sérica enquanto antagonistas adrenérgicos inespecíficos (ex: labetalol) e  $\alpha_1$  específicos (ex: prazosin) inibem o incremento das concentrações extracelulares de HSP72. Em adição, foi demonstrado que a adrenalectomia ou hipofisectomia não possuem efeito sobre a liberação de HSP72 (Johnson e colaboradores, 2005). Fehrenbach

e colaboradores (2005) demonstraram que o aumento na concentração HSP72 sistêmica, durante o exercício, é dependente da sua duração e intensidade.

Uma das características observadas logo ao início de qualquer atividade física é a mudança das contagens dos leucócitos sanguíneos. A leucocitose acontece logo nos primeiros minutos de exercício físico. Esta leucocitose caracteriza-se principalmente por neutrofilia (Silva e Nunes, 2006), linfocitofilia e aumento de células NK (Nagatomi, 2006).

Como estes fatos estão bem documentados na literatura a capacidade funcional destas células parece propiciar um melhor campo para investigação. Neutrófilos do sangue demonstram diminuição da responsividade ao estímulo por LPS por até várias horas após exercício. Responsividade esta caracterizada pela menor produção de EROs e degranulação deficitária (Robson e colaboradores, 1999).

Durante o exercício, moderado a intenso, as contagens de células NK sanguíneas aumentam temporariamente, porém, aproximadamente 1 hora após a sessão, a contagem atinge valores correspondentes a metade dos valores de repouso. Quando sessões de exercício intenso e prolongado são realizadas existem diminuições da contagem e da atividade lítica de células NK pós-exercício que podem perdurar por até aproximadamente 24h (Nagatomi, 2006; Shepard e Shek, 1999).

Trinta minutos de corrida em esteira a 80% do  $VO_{2máx}$  promove aumento do número de linfócitos sanguíneos em apoptose e também a expressão do receptor CD95 (Faz/APO 1). A ligação do CD95 ao seu ligante promove início da apoptose. Foi demonstrado também que após 30 minutos de corrida a 60% do  $VO_{2máx}$ , o número de células apoptóticas e a expressão de CD95 nos linfócitos é bem menor quando comparada a corrida a 80% do  $VO_{2máx}$  (Mooren e colaboradores, 2002).

A linfocitofilia que ocorre durante a prática de atividade física intensa ou prolongada é seguida por linfocitopenia característica, iniciada logo ao fim da sessão. Esta linfocitopenia pode perdurar por até 24h após a atividade e pode vir acompanhada pela diminuição da razão CD4+/CD8+ (Nagatomi, 2006). Estudos que investigaram a capacidade proliferativa de linfócitos T (CD3+) após

sessões agudas de exercício demonstraram que após estímulo com mitógenos, como concanavalina A (ConA) ou fitohemaglutinina (PHA), esta propriedade está prejudicada após sessões intensas por longos períodos (Green e colaboradores, 2003).

Com base nos inúmeros efeitos do exercício prolongado (>1,5h) moderado a intenso (55-75%  $VO_{2máx}$ ) sobre algumas funções das células imunitárias, muitos autores classificam o exercício como potencial causador de imunodepressão ou supressão. Contudo, as justificativas fisiológicas para estas modificações são ainda pouco discutidas e compreendidas.

### **Investigando as modificações imunitárias pós-exercício**

O exercício físico é um enorme desafio aos mecanismos de homeostase. Vários tecidos e células intensificam seus esforços para manter o ambiente interno com as características desejadas ao funcionamento adequado do todo. Para as células e tecidos imunitários, esta afirmação também é verdadeira. Desta maneira todo o conjunto procura se ajustar às diferentes mudanças no ambiente interno, tais como: alterações do pH, quantidade de água disponível, controle osmótico, modificações endócrinas e disponibilidade de substratos energéticos ou reguladores.

A busca do agente etiológico causador dos sintomas de infecções do trato respiratório superior, em atletas, revelou que outros podem ser os fatores desencadeadores desses sintomas. A inspiração de ar seco, frio ou com poluentes, aliada a desidratação da mucosa faringiana, situação esta desencadeada em parte pelo aumento da frequência respiratória, pode causar inflamação das vias aéreas superiores de característica não infecciosa (Gleeson, 2007).

Tentativa de identificar o agente causador de infecções do trato respiratório superior foi realizada recentemente por Spence e colaboradores (2007), utilizando 32 atletas de elite, 31 triatletas e ciclistas recreacionais e 20 sedentários como controle, os quais foram acompanhados por 5 meses dentro do período de treinamento e competição dos atletas de elite. Trinta e sete episódios de doenças do trato respiratório superior foram reportados por 28 indivíduos.

Destes indivíduos, foram coletadas amostras de diferentes porções do trato respiratório superior para verificação do patógeno(os) causador(es) da infecção. Contudo, somente em 11 dos 37 episódios, com maior incidência no grupo elite, foi identificado o agente etiológico, onde o Rinovírus foi o patógeno respiratório mais comum. A severidade dos sintomas e a diminuição da capacidade funcional foram maiores nos episódios que tiveram patógenos associados, principalmente entre o terceiro e quarto dia de infecção. De maneira geral, os resultados confirmaram a alta incidência de sintomas de infecções do trato respiratório superior nos atletas de elite, quando comparados aos recreacionais, durante as estações de treinamento e competição. O dado mais impressionante obtido neste estudo foi a ausência de agentes patogênicos em aproximadamente 70% dos casos de aparecimento dos sintomas de infecções do trato respiratório superior.

Outro grupo, de pesquisadores da Austrália e Nova Zelândia, fez um estudo similar, porém utilizando 70 atletas, das mais diferentes modalidades, acompanhados por 14 meses. Neste estudo, médicos deram diagnóstico positivo de infecções do trato respiratório superior para aproximadamente 89% dos atletas que exibiram os sintomas de infecções do trato respiratório superior durante o acompanhamento. Contudo, somente 57% dos casos foram confirmados após análises laboratoriais para identificar o patógeno (Cox e colaboradores, 2008).

Como trabalhos recentes demonstraram divergências entre diagnósticos clínicos de infecções do trato respiratório superior e confirmação de infecção, novas hipóteses surgem para tentar explicar a ocorrência de inflamação das vias aéreas superiores nos atletas onde não se encontrou nenhum dos mais comuns agentes causadores de infecções do trato respiratório superior (Bermon, 2007). Reunindo os eventos e comportamentos das células imunitárias após exercícios intensos de longa duração e considerando os trabalhos recentes que demonstraram potencial ocorrência de inflamação nas vias aéreas superiores, sem a presença de agente etiológico (o que causa o aparecimento dos sintomas de infecções do trato respiratório superior), pode-se sugerir que a diminuição da funcionalidade de

algumas células e a alterada expressão de citocinas específicas pode ter como objetivo principal inibir uma resposta contra os próprios tecidos, desencadeada pelos sinais de perigo secretados, principalmente, em situações de exercício extremo.

Além da IL-6, a musculatura esquelética exercitada expressa e secreta outros tipos de citocinas e quimiocinas (ex: IL-1 $\beta$ , TNF, IL-8, etc.) (Akerstrom e colaboradores, 2005). Assim, como outros tecidos, a musculatura esquelética é auxiliada pelo sistema imunitário para realizar o reparo das suas células e estrutura após micro ou macro lesões. Logo após o término de sessões de exercício, há infiltração progressiva de células imunitárias em tecidos musculares, primeiramente neutrófilos, com posterior migração de macrófagos de diferentes linhagens (Tidball, 2005).

Akerstrom e colaboradores (2005), demonstraram que nas células musculares esqueléticas houve aumento da expressão de IL-8 após 3h de exercício em ergômetro a 60% do  $VO_{2máx}$ . Interleucina esta, que entre outras funções, possui grande capacidade quimiotática para leucócitos.

Em revisão recente, Tidball (2005) apontou para dois papéis funcionais por trás da ação de células imunitárias em tecidos como a musculatura esquelética. No primeiro momento, o início da inflamação, pela ação de células fagocíticas (neutrófilos e macrófagos) produtoras de espécies reativas de oxigênio, são potenciais agravantes das lesões. Contudo, essa resposta, por mais que possa parecer contraditória, é seguida pela secreção de fatores de crescimento, pelas células imunitárias, necessários ao adequado reparo e desenvolvimento do tecido muscular.

De maneira geral, a inflamação se inicia após uma lesão subletal e termina após o reparo, estando envolvida em vários processos como a angiogênese, cicatrização, remodelação/regeneração de tecidos e formação de tecidos conjuntivos. Adicionalmente, o complexo processo envolvido na inflamação também pode manter patógenos invasores sobre controle (Quintana e Cohen, 2005).

Dentro deste contexto, a secreção de fatores anti-inflamatórios pode ter como principal função atenuar a face potencialmente agravante de lesões, caracterizado pela ação das células inflamatórias.

HSPs ativam a resposta de células imunitárias por interagirem com grande variedade de receptores de membrana em vários representantes da imunidade inata e adaptativa. Esta interação desencadeia os processos de resposta imunitária contra células tumorais, células infectadas por vírus, inflamações assépticas (na ausência de patógenos) ou sépticas (na presença de patógenos) e dos fenômenos de indução de tolerância a antígenos (Quintana e Cohen, 2005).

Como já comentado os TLRs são receptores com importantes funções no reconhecimento de sinais de perigo (moléculas de patógenos ou sinais de alarme). Particularmente, os receptores TLR2 e TLR4 possuem como ligantes proteínas das famílias HSP60, HSP70 e HSP90 (Asea, 2005). A ativação de células apresentadoras de antígenos (macrófagos e/ou células dendríticas) por HSPs induz a produção de mediadores inflamatórios que podem iniciar a resposta inflamatória, o que é observado em várias situações como infarto do miocárdio e aterosclerose (Quintana e Cohen, 2005).

Populações de linfócitos com grande importância no controle das respostas imunitárias são as de linfócitos reguladores. Existem vários tipos de linfócitos com a capacidade de ação regulatória. Entre estes tipos estão: Células reguladoras tipo I (Tr1), as células Treg CD4+CD25+, as células T-helper3 (Th3), células T CD8+ regulatórias (Treg CD8+) (Taylor e colaboradores, 2006) e recentemente também foi descrita a existência de linfócitos B reguladores (Mizoguchi e Bhan, 2006). O ponto comum entre as funções destas células está na modulação da resposta de células da imunidade adaptativa ou inata contra antígenos exógenos ou endógenos induzindo anergia, tolerância periférica e/ou supressão ativa da resposta a antígeno específico. Linfócitos reguladores possuem como característica marcante a alta produção do fator de crescimento e transformação beta (TGF- $\beta$ ) e IL-10 (Taylor e colaboradores, 2006). Como comentado anteriormente, a IL-10 é uma das principais interleucinas em altas concentrações pós-exercício (Petersen Pedersen, 2006).

Alguns autores já demonstraram que a população de linfócitos T que está no sangue periférico pós-exercício é constituída em grande parte por células expressando

CD45RO+ (característicos de linfócitos de memória) (Ibfejt e colaboradores, 2002). Simpson e colaboradores (2007), demonstraram, recentemente, que os linfócitos presentes na circulação periférica logo ao final da sessão aguda de exercício intenso, aproximadamente 30 minutos, de corrida em esteira a 80% do  $VO_{2máx}$ , são linfócitos T CD45RO+ que expressam os marcadores CD57 e o *killer cell lectin-like receptor G1* (KLRG1).

Estes marcadores são característicos de linfócitos senescentes, os quais possuem ausência ou limitada capacidade de se proliferar após estímulos por mitógenos. O KLRG1 é um tipo de receptor capaz de bloquear a função efetora de linfócitos T citotóxicos (CD3+CD8+) e de células natural killer (NK). Esses mesmos autores, também demonstraram que houve aumento no número de células NK (CD56+) expressando KLRG1 após a sessão de exercício, sem alteração nos valores totais de células NK. Complementando a análise dos linfócitos que migraram para o sangue periférico portando os marcadores de membrana CD57 e KLRG1, foi demonstrado no mesmo estudo que estas células possuem telômeros encurtados.

Tendo em vista os resultados recentes de investigações como as de Simpson e colaboradores (2007), as conclusões de trabalhos anteriores que utilizaram como parâmetro a proliferação de linfócitos do sangue para avaliar a imunidade de indivíduos pós-exercício podem ser colocadas em discussão. Após a observação de Simpson e colaboradores (2007), fica claro o porquê dos resultados de muitos dos ensaios de linfoproliferação utilizando mitógenos para linfócitos T encontrando baixas taxas de resposta quando os linfócitos foram obtidos de indivíduos pós-sessões agudas e intensas de exercício. Os linfócitos T coletados do sangue periférico pós-exercício não são células que terão sua funcionalidade imunitária testada a partir de sua capacidade mitogênica, porém talvez possam responder de maneira distinta expressando receptores e fatores de coativação em sua membrana ou secretando citocinas específicas. Muitos dos estudos realizados até então tentaram subdividir as populações de linfócitos T utilizando os marcadores de membrana CD4 e CD8.

Contudo como Simpson e colaboradores (2007), também demonstraram,

as populações de células CD4 e CD8, que estão no sangue após sessão aguda de exercício, não são as mesmas que estão presentes no repouso. Desta maneira, estes dois marcadores acabam não servindo como único caráter diferenciador das células que estão no sangue periférico nessa situação. Este fato é ilustrado pela presença de linfócitos T CD4+CD57+KLRG1+ e linfócitos T CD8+CD57+KLRG1+ nas amostras coletadas dos indivíduos pós-exercício. Fenótipos estes distintos dos linfócitos T CD4+ e CD8+ presentes na situação pré-exercício.

Gleeson (2007) coloca em revisão recente uma importante observação. Segundo o autor, apenas 0,2% das células imunitárias estão na circulação sanguínea em certo momento esporádico. O restante está infiltrado nos tecidos, nos órgãos linfóides primários e/ou secundários. Sendo assim, avaliar o parâmetro "status imunitário" de um indivíduo qualquer pode ser tarefa difícil quando em posse somente do comportamento das células sanguíneas.

### Sinais de perigo e estresse metabólico

Os mecanismos que regem o controle e funcionamento do sistema imunitário ainda são motivos de intensivas pesquisas. Por mais que avanços sejam alcançados dia a dia, ainda existem dúvidas sobre os mecanismos de reconhecimento do próprio, do não próprio e do envio de sinais de perigo estritamente processados com participação de células imunitárias e não imunitárias. De fato, experimentos em animais *knockout* e/ou transgênicos e distúrbios desencadeados em doenças auto-imunes têm demonstrado que há uma barreira tênue entre auto-tolerância (ausência de resposta imunitária a antígenos próprios) e a doença auto-imune (reconhecimento do próprio como nocivo) (Taylor e colaboradores, 2006).

O "modelo de perigo" (*the danger model*), proposto por Matzinger (2002), coloca que, mais do que responder a antígenos exógenos, o sistema imunitário responde a sinais de perigo enviados por células em situações de estresse. Este modelo enquadra muitas observações que pareciam inexplicáveis quando seguido o modelo defendido até então, denominado "próprio e não-próprio" (*self and non-self model*). O modelo de perigo engloba situações como o

reconhecimento de células tumorais, que podem não expressar antígenos estranhos, e a existência de várias populações de linfócitos auto-reativos em indivíduos considerados saudáveis.

Investigações recentes reforçam a ideia de que o estresse metabólico, principalmente baixas concentrações de glicogênio muscular e alta produção de espécies reativas de oxigênio, decorrentes de sessões de exercício intenso e prolongado, são os principais fatores promotores de boa parte das modificações nas funções imunitárias. A ligação entre estoques de carboidratos musculares e produção de espécies reativas de oxigênio, sobre a função imunitária, foi testada intensamente por alguns grupos ao redor do mundo. A produção de espécies reativas de oxigênio e a depleção de substratos energéticos são conhecidos fatores desencadeadores da liberação de HSPs durante o exercício. HSPs funcionam como sinalizadores de perigo em situações de estresse celular (Asea, 2005). Comprovações desta relação podem ser encontradas em alguns trabalhos utilizando suplementações com carboidratos e anti-oxidantes em indivíduos submetidos a variados protocolos de exercício.

Pedersen e colaboradores (2004) e Febbraio e colaboradores (2003), advogam que a ingestão de carboidratos, durante a prática de exercício, é fator limitante para a liberação de IL-6 pelo músculo esquelético, sendo a disponibilidade de substrato energético (glicogênio muscular) um dos principais fatores promotores da liberação de parte dos indutores do efeito imunomodulador. Suplementação com 300 mg de tocoferóis ( $\gamma$ ,  $\alpha$  e  $\delta$ ) e 300 mg de flavonóides (heperitina e quercetina) por 14 dias também diminuiu a liberação de IL-6 pós-exercício excêntrico (Philips e colaboradores, 2003). Em adição, Fisher e colaboradores (2004), também demonstraram que a suplementação com antioxidantes diminuiu a liberação de IL-6 em protocolo com exercício praticado por 3h.

Febbraio e colaboradores (2004), mostraram que a ingestão de glicose atenua a liberação de IL-6 e também de HSP72 e HSP60 durante 2h de ciclismo a 60% do  $VO_{2máx}$ . Em outros trabalhos, Fisher e colaboradores (2006) e Febbraio e colaboradores (2002) demonstraram, respectivamente, que a não ingestão de

antioxidantes (vitaminas C e E) e a baixa disponibilidade de glicogênio muscular estão relacionadas a elevadas concentrações séricas e musculares de HSPs. Curiosamente, a suplementação com carboidratos também diminui a expressão de mediadores antiinflamatórios tais como IL-10 e IL-1ra e atenua a diminuição da produção de IFN- $\gamma$  e IL-2, pós-exercício (Lancaster e colaboradores, 2003; Nieman e colaboradores, 2004). McAnult e colaboradores (2007), demonstraram que a administração de soluções carboidratadas (6%) durante 2,5 h de ciclismo a 75% do  $VO_{2pico}$  diminui a concentração de marcadores de estresse oxidativo, tais como os F2-isoprostanos. Como comentado anteriormente, EROs são indutores da expressão de HSPs (Asea, 2005). Com base nos resultados dos estudos apontados acima, pode-se construir relação entre disponibilidade de carboidratos e liberação de sinais de estresse celular. A disponibilidade de carboidratos previne a sinalização (via espécies reativas de oxigênio e interleucinas) para produção de sinais de perigo (HSPs). Este evento também é observado quando administrados antioxidantes que atenuem as concentrações de espécies reativas de oxigênio aumentadas em situações de redução da disponibilidade de carboidratos.

### **Imunossupressão ou homeostase?**

Se colocarmos em evidência os eventos que acontecem pós-exercício e os indicativos que existem para preveni-los, pode-se aventar nova hipótese que explique as razões para as modificações nas funções e populações de células imunitárias sanguíneas.

Considerando que HSPs são sinais de perigo e células imunitárias podem responder a estes sinais destruindo a sua fonte de liberação, tais como as células infectadas por vírus e as células tumorais (Quintana e Cohen, 2005; Asea, 2005), o que aconteceria se células saudáveis comesçassem a enviar sinais de perigo repentinamente e as células imunitárias respondessem a estes sinais ativando vias inflamatórias? Seguindo esta seqüência de eventos, o indivíduo iniciaria uma resposta inflamatória generalizada contra seus próprios tecidos saudáveis. Este exemplo faz uma suposição superficial do que pode ocorrer se um indivíduo não conseguir inibir, principalmente, suas células e vias

inflamatórias quando praticando exercício em intensidade e/ou duração suficiente para liberar grandes concentrações de HSPs.

Nesta perspectiva, a diminuição da fagocitose pelos fagócitos, o decréscimo na produção de espécies reativas de oxigênio por células imunitárias, a diminuição da expressão de TLRs para HSPs (ex: TLR4), a inibição da produção e liberação de IFN- $\gamma$ , a diminuição da atividade de células NK e o aumento de populações de linfócitos reguladores no sangue periférico, pode revelar importante resposta homeostática de proteção a tecidos saudáveis expressando sinais de perigo.

Se a resposta de imunorregulação, decorrente do exercício, tem como principal objetivo hipotético inibir a inflamação em tecidos específicos, o que está acontecendo com os indivíduos que apresentam sinais de infecções do trato respiratório superior? A resposta a esta questão ainda não pode ser totalmente conclusiva, porém trabalhos recentes auxiliam o levantamento de hipóteses. Os sintomas apresentados por estes indivíduos mostram que existe inflamação nas vias aéreas superiores, da mesma forma que acontece quando se existe infecção por patógenos nesses tecidos. Contudo, é importante lembrar que evidências suportam a idéia de que os sintomas podem não estar associados a agentes patogênicos (Spence e colaboradores, 2007; Cox e colaboradores, 2008).

Entre os desencadeadores de inflamação em vias aéreas superiores estão: o contato do epitélio respiratório com ar frio, partículas em suspensão e/ou agentes oxidantes com potencial efeito estressante sobre as células desse tecido (Davis e colaboradores, 2003). Bonsignore e colaboradores (2001), Bonsignore e colaboradores (2003) e Morici e colaboradores (2004) demonstraram aumento na contagem de neutrófilos no escarro de maratonistas, nadadores e remadores, não asmáticos, pós-exercício. Adicionalmente, também foi demonstrado aumento da contagem de macrófagos no escarro de remadores pós-exercício (Morici e colaboradores, 2004).

A presença de células características dos processos inflamatórios (neutrófilos e macrófagos) em abundância no trato respiratório superior pós-exercício pode sugerir que justamente o indivíduo incapaz de inibir suas vias pró-inflamatórias, frente aos

sinais de estresse e perigo, será um provável candidato a apresentar os sintomas de infecções do trato respiratório superior. Estes sintomas provêm da inflamação causada pela ação de células imunitárias que não tiveram sua ação inibida, ao necessário, para preservar a integridade das células do tecido residente. Neste caso os tecidos do trato respiratório superior. Recentemente foram mostrados resultados que suportam esta hipótese.

Cox e colaboradores (2007), conduziram investigações nas quais foram estudados atletas denominados “saúdáveis” (apresentavam menos de 2 ITRS/ano) e “propensos a doenças” (mais que 4 ITRS/ano). Neste trabalho foram mensuradas concentrações sanguíneas de citocinas em repouso e pós-exercício. Interessantemente, os indivíduos propensos a infecções do trato respiratório superior apresentaram menores concentrações de IL-10 e IL-1ra, citocinas anti-inflamatórias, pré e pós-exercício. Estes resultados corroboram a idéia da provável existência de indivíduos com dificuldade de inibir a resposta inflamatória, possivelmente ativada pelas células direcionadas ao trato respiratório superior durante a após protocolos de exercício específicos.

Matzinger (2002) advoga que a resposta efetora promovida pelo sistema imunitário parece ser tecido específica. Esta especificidade é caracterizada pela promoção da resposta imunitária, contra a injúria (lesão/estresse) ou agente agressor, prejudicando minimamente a estrutura e função do tecido onde está instalada. Exemplo desta relação é defendido também pelo autor em questão. Segundo Matzinger (2002), a pele possui como seu principal tipo de resposta imunitária, hipersensibilidade do tipo tardia, a qual vem acompanhada de edema, vasodilatação, influxo de macrófagos e neutrófilos em conjunto com a liberação de citocinas inflamatórias como IFN- $\gamma$  e TNF. Em mucosas (ex: trato respiratório), este tipo de resposta é evitada, principalmente devido ao seu poder destrutivo sobre este tipo de tecido. Contudo, nos indivíduos incapazes de regular homeostaticamente a função de células residentes na mucosa respiratória, o resultado pode ser inflamação instalada após o exercício e o aparecimento de sintomas similares ao de infecção.

Resumidamente, evitar a inflamação em compartimentos e tecidos específicos possui como principal objetivo, manter a integralidade funcional. Esta integralidade pode estar sendo quebrada por desbalanços na regulação imunitária em alguns indivíduos submetidos a estresse intenso, caracterizando o aparecimento dos sintomas de infecções do trato respiratório superior observados em grande parte dos estudos em imunologia do exercício até a presente data. Essa regulação imunitária parece ser estabelecida em parte quando quantidades de carboidratos endógenos estão adequadas, contribuindo para menor da produção de espécies reativas de oxigênio o que induz, por conseqüência, menor expressão de sinais de perigo (HSPs) decorrentes dos tecidos em resposta ao estresse metabólico do exercício proferido.

## REFERÊNCIAS

- 1- Akerstrom, T.C.; Steensberg, A.; Keller, P.; Keller, C.; Penkowa, M.; Pedersen, B.K. Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle. *J Physiol* 2005; 563, 507–16.
- 2- Akira, S. Toll-like Receptor Signaling. Toll-like receptor signaling. *J Biol Chem*. 2003 Oct 3;278(40):38105-8
- 3- Asea, A. Stress Proteins and Initiation of Immune Response: Chaperokine activity of Hsp72. *Exerc Immunol Rev*. 2005;11:34-45.
- 4- Bermon, S. Airway inflammation and upper respiratory tract infection in athletes: is there a link? *Exerc Immunol Rev*. 2007;13:6-14.
- 5- Bonsignore, M.R.; Morici, G.; Riccobono, L.; Insalaco, G.; Bonanno, A.; Profita, M.; Paternò, A.; Vassalle, C.; Mirabella, A.; Vignola, A.M. Airway inflammation in nonasthmatic amateur runners. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001 Sep;281(3):L668-76.
- 6- Bonsignore, M.R.; Morici, G.; Riccobono, L.; Profita, M.; Bonanno, A.; Paternò, A.; Di Giorgi, R.; Chimenti, L.; Abate, P.; Mirabella, F.; Maurizio Vignola, A.; Bonsignore, G. Airway Cells after Swimming Outdoors or in the Sea in Nonasthmatic Athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(7):1146-52..

- 7- Cox, A.J.; Gleeson, M.; Pyne, D.B.; Callister, R.; Hopkins, W.G.; Fricker, P.A. Clinical and laboratory evaluation of upper respiratory symptoms in elite athletes. *Clin J Sport Med.* 2008;18(5):438-45.
- 8- Cox, A.J.; Pyne, D.B.; Saunders, P.U.; Callister, R.; Gleeson, M. Cytokine Responses to Treadmill Running in Healthy and Illness-Prone Athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(11):1918-26.
- 9- Davis, J.M.; Murphy, E.A.; Brown, A.S.; Carmichael, M.D.; Ghaffar, A.; Mayer, E.P. Effects of moderate exercise and oat beta-glucan on innate immune function and susceptibility to respiratory infection. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004a;286(2):R366-72.
- 10- Davis, J.M.; Murphy, E.A.; Brown, A.S.; Carmichael, M.D.; Ghaffar, A.; Mayer, E.P. Effects of oat beta-glucan on innate immunity and infection after exercise stress. *Med Sci Sports Exerc* 2004b;36:1321-27.
- 11- Davis, M.S.; Schofield, B.; Freed, A.N. Repeated Peripheral Airway Hyperpnea Causes Inflammation and Remodeling in Dogs. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(4):608-16.
- 12- Ekblom, B.; Ekblom, O.; Malm, C. Infectious episodes before and after a marathon race. *Scand J Med Sci Sports* 2006;16: 287-93.
- 13- Febbraio, M.A.; Mesa, J.L.; Chung, J.; Steensberg, A.; Keller, C.; Nielsen, H.B.; Krstrup, P.; Ott, P.; Secher, N.H.; Pedersen, B.K. Glucose ingestion attenuates the exercise-induced increase in circulating heat shock protein 72 and heat shock protein 60 in humans. *Cell Stress Chaperones.* 2004; 9 (4): 390-6.
- 14- Febbraio, M.A.; Ott, P.; Nielsen, H.B.; Steensberg, A.; Keller, C.; Krstrup, P.; Secher, N.H.; Pedersen, B.K. Exercise induces hepatosplanchnic release of heat shock protein 72 in humans. *J Physiol* 2002;544: 957-62.
- 15- Febbraio, M.A.; Steensberg, A.; Keller, C.; Starkie, R.L.; Nielsen, H.B.; Krstrup, P.; Ott, P., Secher, N.H.; Pedersen, B.K. Glucose ingestion attenuates interleukin-6 release from contracting skeletal muscle in humans. *J Physiol.* 2003;1;549(Pt 2):607-12.
- 16- Febbraio, M.A.; Steensberg, A.; Walsh, R.; Koukoulas, I.; van Hall, G.; Saltin, B.; Pedersen, B.K. Reduced glycogen availability is associated with an elevation in HSP72 in contracting human skeletal muscle. *J Physiol.* 2002;1;538(Pt 3):911-7.
- 17- Fehrenbach, E.; Niess, A.M.; Voelker, K.; Northoff, H.; Mooren, F.C. Exercise intensity and duration affect blood soluble HSP72. *Int J Sports Med* 2005;26: 552-7.
- 18- Fischer, C.P. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev.* 2006;12: 6-33.
- 19- Fischer, C.P.; Hiscock, N.J.; Basu, S.; Vessby, B.; Kallner, A.; Sjöberg, L.B.; Febbraio, M.A.; Pedersen, B.K. Vitamin E isoform-specific inhibition of the exercise-induced heat shock protein 72 expression in humans. *J Appl Physiol.* 2006;100(5):1679-87.
- 20- Fischer, C.P.; Hiscock, N.J.; Penkowa, M.; Basu, S.; Vessby, B.; Kallner, A.; Sjöberg, L.B.; Pedersen, B.K. Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle. *J Physiol.* 2004;15;558(Pt 2):633-45.
- 21- Fitzgerald, L. Overtraining increases the susceptibility to infection. *Int. J Sports Med* 1991; 12(Suppl 1):S5-8.
- 22- Gleeson, M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol* 2007;103(2):693-9.
- 23- Gleeson, M.; McFarlin, B.; Flynn, M. Exercise and Toll-like receptors. *Exerc Immunol Rev.* 2006;12:34-53.
- 24- Gleeson, M.; Pyne, D.B.; Austin, J.P.; Lynn Francis, J.; Clancy, R.L.; McDonald, W.A.; Fricker, P.A. Epstein-Barr virus reactivation and upper-respiratory illness in elite swimmers. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34:411-17.
- 25- Green, K.J.; Croaker, S.J.; Rowbottom, D.G. Carbohydrate supplementation and exercise-induced changes in T-lymphocyte function. *J Appl Physiol.* 2003;95(3):1216-23.

- 26- Hanley, D.F. Medical care of the US Olympic Team. *JAMA* 1976;236:147-8.
- 27- Heath, G.W.; Ford, E.S.; Craven, T.E.; Macera, C.A.; Jackson, K.L.; Pate, R.R. Exercise and the incidence of upper respiratory tract infections. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:152-7.
- 28- Ibfelt, T.; Petersen, E.W.; Bruunsgaard, H.; Sandmand, M.; Pedersen, B.K. Exercise-induced change in type 1 cytokine-producing CD8+ T cells is related to a decrease in memory T cells. *J Appl Physiol* 2002;93: 645-48.
- 29- Johnson, J.D.; Campisi, J.; Sharkey, C.M.; Kennedy, S.L.; Nickerson, M.; Fleshner, M. Adrenergic receptors mediate stress-induced elevations in extracellular Hsp72. *J Appl Physiol* 2005;99: 1789-95.
- 30- Jokl, E. The immunological status of athletes. *J Sports Med. Phys. Fitness*. 1974;14:165-7.
- 31- Lancaster, G.I.; Febbraio, M.A. Mechanisms of stress-induced cellular HSP72 release: implications for exercise-induced increases in extracellular HSP72. *Exerc Immunol Rev*. 2005;11:46-52.
- 32- Lancaster, G.I.; Halson, S.L.; Khan, Q.; Drysdale, P.; Jeukendrup, A.E.; Drayson, M.T.; Gleeson, M. The effects of acute exhaustive exercise and intensified training on type 1/type 2 T cell distribution and cytokine production. *Exerc Immunol Rev* 2004;10: 91-106.
- 33- Lancaster, G.I.; Jentjens, R.L.; Moseley, L.; Jeukendrup, A.E.; Gleeson, M. Effect of pre-exercise carbohydrate ingestion on plasma cytokine, stress hormone, and neutrophil degranulation responses to continuous, high-intensity exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2003;13(4):436-53.
- 34- Lancaster, G.I.; Khan, Q.; Drysdale, P.; Wallace, F.; Jeukendrup, A.E.; Drayson, M.T.; Gleeson, M. The physiological regulation of toll-like receptor expression and function in humans. *J Physiol* 2005a;563(3): 945-55.
- 35- Lancaster, G.I.; Khan, Q.; Drysdale, P.T.; Wallace, F.; Jeukendrup, A.E.; Drayson, M.T.; Gleeson, M. Effect of prolonged strenuous exercise and carbohydrate ingestion on type 1 and type 2 T lymphocyte distribution and intracellular cytokine production in humans. *J Appl Physiol* 2005b;98: 565-71.
- 36- Matthews, C.E.; Ockene, I.S.; Freedson, P.S.; Rosal, M.C.; Merriam, P.A.; Hebert, J.R. Moderate to vigorous physical activity and the risk of upper-respiratory tract infection. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34: 1242-48.
- 37- Matzinger, P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*. 2002; 12; 296(5566):301-5.
- 38- McAnulty, S.; McAnulty, L.; Nieman, D.; Morrow, J.; Dumke, C.; Utter, A. Carbohydrate Effect: Hormone and Oxidative Changes. *Int J Sports Med*. 2007;28(11):921-7.
- 39- Mizoguchi, A.; Bhan, A.K. A Case for Regulatory B Cells. *J Immunol*. 2006 Jan 15;176(2):705-10.
- 40- Mooren, F.C.; Blöming, D.; Lechtermann, A.; Lerch, M.M.; Völker, K. Lymphocyte apoptosis after exhaustive and moderate exercise. *J Appl Physiol* 2002;93:147-53.
- 41- Morici, G.; Bonsignore, M.R.; Zangla, D.; Riccobono, L.; Profita, M.; Bonanno, A.; Paternò, A.; Di Giorgi, R.; Mirabella, F.; Chimenti, L.; Benigno, A.; Vignola, A.M.; Bellia, V.; Amato, G.; Bonsignore, G. Airway Cell Composition at Rest and after an All-out Test in Competitive Rowers. *Med Sci Sports Exerc*. 2004 Oct;36(10):1723-9.
- 42- Nagatomi, R. The implication of alterations in leukocyte subset counts on immune function. *Exerc. Immunol. Rev*. 2006;12: 54-71.
- 43- Nieman, D.C. Exercise, infection and immunity. *Int J Sports Med* 1994;15: S131-41.
- 44- Nieman, D.C.; Davis, J.M.; Brown, V.A.; Henson, D.A.; Dumke, C.L.; Utter, A.C.; Vinci, D.M.; Downs, M.F.; Smith, J.C.; Carson, J.; Brown, A.; McAnulty, S.R.; McAnulty, L.S. Influence of carbohydrate ingestion on immune changes after 2 h of intensive resistance training. *J Appl Physiol*. 2004;96(4):1292-8.

- 45- Northoff, H.; Berg, A.; Weinstock, C. Similarities and differences of the immune response to exercise and trauma: the IFN- $\gamma$  concept. *Can J Physiol Pharmacol* 1998;76: 497-504.
- 46- Pedersen, B.K.; Steensberg, A.; Fischer, C.; Keller, C.; Keller, P.; Plomgaard, P.; Wolsk-Petersen, E.; Febbraio, M. The metabolic role of IL-6 produced during exercise: is IL-6 an exercise factor? *Proc Nutr Soc.* 2004;63(2):263-7.
- 47- Peters, E.M.; Goetzsche, J.M.; Grobbelaar, B.; Noakes, T.D. Vitamin C supplementation reduces the incidence of post-race symptoms of upper respiratory tract infection in ultramarathon runners. *Am J Clin Nutr* 1993;57: 170-4.
- 48- Peters, E.M.; Goetzsche, J.M.; Joseph, L.E.; Noakes, T.D. Vitamin C as effective as combinations of anti-oxidant nutrients in reducing symptoms of upper respiratory tract infections in ultramarathon runners. *S A J Sports Med* 1996;11: 23-27.
- 49- Petersen, A.M.; Pedersen, B.K. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57 Suppl 10:43-51.
- 50- Phillips, T.; Childs, A.C.; Dreon, D.M.; Phinney, S.; Leeuwenburgh, C. A Dietary Supplement Attenuates IL-6 and CRP after Eccentric Exercise in Untrained Males. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(12):2032-7.
- 51- Quintana, F.J.; Cohen, I.R. Heat Shock Proteins as Endogenous Adjuvants in Sterile and Septic Inflammation. *J Immunol.* 2005;175(5):2777-82.
- 52- Robson, P.J.; Blannin, A.K.; Walsh, N.P.; Castell, L.M.; Gleeson, M. Effects of exercise intensity, duration and recovery on in vitro neutrophil function in male athletes. *Int J Sports Med* 1999; 20: 128-35.
- 53- Ronsen, O.; Pedersen, B.K.; Oritsland, T.R.; Bahr, R.; Kjeldsen-Kragh, J. Leukocyte counts and lymphocyte responsiveness associated with repeated bouts of strenuous endurance exercise. *J Appl Physiol* 2001;91:425-34.
- 54- Shephard, R.J.; Shek, P.N. Effects of exercise and training on natural killer cell counts and cytolytic activity: a meta-analysis. *Sports Med* 1999;28: 177-95.
- 55- Silva, A.I. da; Nunes, E.A. Contagem leucocitária em árbitros profissionais antes e após partidas oficiais de futebol. *Fitness & Performance Journal* 2006;5(2):65-69.
- 56- Simpson, R.J.; Florida-James, G.D.; Cosgrove, C.; Whyte, G.P.; Macrae, S.; Pircher, H.; Guy, K. High-intensity exercise elicits the mobilization of senescent T lymphocytes into the peripheral blood compartment in human subjects. *J Appl Physiol* 2007;103: 396-401.
- 57- Spence, L.; Brown, W.J.; Pyne, D.B.; Nissen, M.D.; Sloots, T.P.; McCormack, J.G.; Locke, A.S.; Fricker, P.A. Incidence, etiology, and symptomatology of upper respiratory illness in elite athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(4):577-86.
- 58- Taylor, A.; Verhagen, J.; Blaser, K.; Akdis, M.; Akdis, C.A. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor- $\beta$ : the role of T regulatory cells. *Immunology.* 2006;117(4):433-42.
- 59- Tidball, J.G. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288: R345-53.
- 60- Walsh, R.C.; Koukoulas, I.; Garnham, A.; Moseley, P.L.; Hargreaves, M.; Febbraio, M.A. Exercise increases serum Hsp72 in humans. *Cell Stress Chaperones* 2001;6: 386-93.
- 61- Weidner, T.G.; Anderson, B.N.; Kaminsky, L.A.; Dick, E.C.; Schurr, T. Effect of a rhinovirus caused upper respiratory illness on pulmonary function test and exercise responses. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29:604-609.

Recebido para publicação em 04/03/2009  
Aceito em 20/04/2009