

# EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE O SISTEMA IMUNE DE MULHERES PÓS-MENOPAUSADAS: REVISÃO SISTEMÁTICA



ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA  
SYSTEMATIC REVIEW ARTICLE  
ARTÍCULO DE REVISIÓN SISTEMÁTICA

PHYSICAL EXERCISE EFFECTS ON THE IMMUNE SYSTEM IN POSTMENOPAUSAL WOMEN:  
SYSTEMATIC REVIEW

EFFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO SOBRE EL SISTEMA INMUNE EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS:  
REVISIÓN SISTEMÁTICA

Matheus Pintanel Freitas<sup>1</sup>  
(Educador Físico)

Francieli Moro Stefanello<sup>1</sup>  
(Farmacêutica e Bioquímica)

Nicole Gomes Gonzales<sup>1</sup>  
(Educadora Física)

César Augusto Häfele<sup>1</sup>  
(Educador Físico)

Airton José Rombaldi<sup>1</sup>  
(Educador Físico)

1. Universidade Federal de Pelotas,  
Pelotas, RS, Brasil.

## Correspondência:

Av. Brasil, 582, Bairro Fragata,  
Pelotas, RS, Brasil. 96025-000.  
matheus.pintanel@hotmail.com

## RESUMO

As mulheres na menopausa sofrem mudanças endócrinas que acarretam uma série de disfunções, inclusive a atenuação da resposta imune. Nesse sentido, realizou-se uma revisão sistemática da literatura que objetivou buscar ensaios clínicos randomizados (ECR) que verificassem o efeito do exercício físico na imunomodulação em mulheres pós-menopausadas. Utilizaram-se as bases de dados eletrônicas Medline/PubMed, SciELO, Scopus, Lilacs e Bireme, com as seguintes palavras-chave: humans, immune system, physical activity, exercise, physical fitness, postmenopause e postmenopausal period. Utilizou-se como critério de exclusão dos títulos e resumos, os artigos que deixavam claro não tratar do efeito do exercício/atividade física sobre o sistema imune e artigos que estudaram mulheres com câncer e/ou diabetes. Foram incluídos sete artigos para análise. As intervenções duraram de seis meses a 19,9 anos, com amostras variando de 18 a 421 pessoas. Todos os estudos utilizaram o exercício aeróbico moderado como intervenção. Apenas um estudo utilizou medida subjetiva para avaliar o sistema imune, sendo que os demais estudos utilizaram medidas bioquímicas diretas. Com relação ao efeito do exercício sobre a imunomodulação, 57,1% dos ECR concluíram que o exercício físico atuou positivamente sobre o sistema imune de mulheres menopausadas e nenhum mostrou efeito negativo. A proteína C reativa e a contagem de células imunológicas foram as mais pesquisadas, com quatro estudos cada, nos quais, apenas um de cada variável mostrou associação significativa na diminuição desses parâmetros. Três estudos pesquisaram a variável interleucina-6 e dois, a amiloide A, sem demonstrar associação significativa; dos dois estudos que avaliaram imunoglobulinas, apenas um mostrou associação para o aumento da imunoglobulina A. Concluiu-se que é pouco provável que o exercício aeróbico prejudique o sistema imune de mulheres menopausadas e é necessária a realização de novos ECR que objetivem verificar as mudanças na imunomodulação dessa população e que abranjam diferentes volumes e tipos de exercício físico.

**Descritores:** imunidade; atividade motora; pós-menopausa; inflamação; leucócitos.

## ABSTRACT

*Menopausal women undergo endocrine changes that cause multiple disorders, including attenuation of the immune response. In this sense, a systematic review of the literature was conducted aiming to find randomized controlled trials (RCTs) which had studied the effect of physical exercise on immune modulation in postmenopausal women. Electronic databases of Medline/PubMed, SciELO, Scopus, Lilacs, and Bireme were used with the following keywords: humans, immune system, physical activity, exercise, physical fitness, postmenopause and postmenopausal period. The exclusion criteria for titles and abstracts were any article that clearly did not address the effect of exercise/physical activity on the immune system and those that investigated women with cancer and/or diabetes. Seven articles were included for analysis. Interventions lasted from six months to 19.9 years, with samples ranging from 18 to 421 subjects. All studies used moderate aerobic exercise as intervention. Only one study used subjective measure to evaluate the immune system and the remaining studies used direct biochemical measurements. Regarding the effect of exercise on immune modulation, 57.1% of the RCT concluded that physical exercise acted positively on immune system of menopausal women and showed no negative effect. C-reactive protein and immune cell count were the most researched variables, with four studies each, where only one in each variable was significantly associated with decrease in these parameters. Three studies investigated the variable interleukin-6 and two investigated the serum amyloid A, showing no significant association; of the two studies evaluating immunoglobulins, only one showed an association with increased immunoglobulin A. We concluded that it is no likely that aerobic exercise impairs the immune system in postmenopausal women, and is necessary to perform new RCTs to study the changes in immune modulation in this population and to address different volumes and types of exercise.*

**Keywords:** immunity; motor activity; postmenopause; inflammation; leukocytes.

## RESUMEN

*Las mujeres menopáusicas sufren cambios endocrinos que causan una serie de trastornos, incluyendo la atenuación de la respuesta inmune. El objetivo de este estudio fue llevar a cabo una revisión sistemática de los ensayos controlados aleatorios (ECA) en la literatura que han estudiado el efecto del ejercicio sobre la inmunomodulación en las mujeres posmenopáusicas. Se utilizaron las bases de datos electrónicas Medline/PubMed, SciELO, Scopus, Liliacs y Bireme con las siguientes palabras clave: humans, immune system, physical activity, exercise, physical fitness, postmenopause y postmenopausal period. De acuerdo con los criterios de exclusión para los títulos y resúmenes, los artículos que no abordaran el efecto de la actividad física/ejercicio físico sobre el sistema inmunológico y los artículos que estudiaron mujeres con cáncer y/o diabetes fueron excluidos. Siete artículos se incluyeron para el análisis. Las intervenciones duraron entre seis meses y 19,9 años, con muestras desde 18 hasta 421 personas. Todos los estudios utilizaron el ejercicio aeróbico moderado como una intervención. Sólo un estudio utilizó medida subjetiva para evaluar el sistema inmune, y los estudios restantes utilizaron mediciones bioquímicas directas. En cuanto a los efectos del ejercicio sobre la inmunomodulación, 57,1% de los ECA llegó a la conclusión de que el ejercicio actuó positivamente sobre el sistema inmunológico de las mujeres menopáusicas y no hubo ningún efecto negativo. La proteína C reactiva y el recuento de células inmunes fueron los más investigados, con cuatro estudios de cada uno, en los cuales sólo uno de cada variable se asoció de manera significativa a la disminución en estos parámetros. Tres estudios investigaron la variable interleucina-6 y dos, la amiloide A, sin demostrar asociación significativa; de los dos estudios que evaluaron las inmunoglobulinas, sólo uno se asoció al aumento de la inmunoglobulina A. Se concluyó que es improbable que el ejercicio aeróbico afecte negativamente el sistema inmunológico de las mujeres menopáusicas. Es necesaria la realización de nuevos ECA que tengan como objetivo verificar los cambios en la inmunomodulación de esta población y que cubran efectos de diferentes volúmenes y tipos de ejercicio.*

**Descriptor:** *inmunidad; actividad motora; posmenopausia; inflamación; leucocitos.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1517-869220162205148071>

Artigo recebido em 03/04/2015 aprovado em 11/07/2016.

## INTRODUÇÃO

É consenso na literatura que a prática de atividade física tem uma forte relação com a saúde. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que a inatividade física é fator de risco para as doenças crônicas não transmissíveis<sup>1</sup>, as quais, são a principal causa de morte no mundo, sendo responsáveis por 63% do total de mortes globais no ano de 2008<sup>1</sup>. No ano de 2012, determinou-se que se 25% da inatividade física fosse eliminada no mundo, 1,3 milhões de mortes por ano poderiam ser prevenidas<sup>2</sup>.

Alguns estudos têm abordado o efeito da atividade/exercício físico sobre o sistema imunológico<sup>3,4</sup>, o qual é responsável pela defesa do organismo contra bactérias, vírus e fungos e macromoléculas estranhas ao organismo, além de combater o crescimento anormal de células cancerosas<sup>5</sup>.

O sistema imune responde de forma aguda ao exercício aeróbico moderado aumentando as funções imunes naturais por algumas horas<sup>6</sup>. No mesmo sentido, os efeitos crônicos desse tipo de exercício implicam na melhora da imunidade<sup>7</sup>, pois aumentam a atividade citotóxica das células *Natural Killer* (NK) e atenuando a redução das funções das células T relacionadas com a idade e na produção associada de citocinas<sup>8,9</sup>.

Por outro lado, o exercício resistido parece ter efeitos agudos diferentes daqueles proporcionados pelo exercício aeróbico, pois estudo recente constatou que 24 horas após uma sessão de treinamento resistido, a contagem sérica total de leucócitos, monócitos, neutrófilos e linfócitos estavam normais<sup>4</sup>, indicando que esse tipo de exercício pode não alterar agudamente a imunidade de adultos jovens. Indo ao encontro dessa informação, há evidência indicando que o treinamento resistido parece não fazer efeito a longo prazo<sup>10</sup>.

Porém, as mudanças endócrinas que acometem mulheres na menopausa acarretam uma série de disfunções, inclusive a atenuação da resposta imune<sup>11,12</sup>, e são escassas as informações a respeito dos efeitos dos diferentes tipos de exercícios físicos sobre a imunomodulação nessa população. Por esta razão, este estudo objetiva revisar a literatura de forma sistemática para analisar os efeitos de diferentes tipos de treinamento na imunomodulação em mulheres na pós-menopausa.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura que teve como estratégia de pesquisa a busca por ensaios clínicos randomizados (ECR) que objetivassem verificar o efeito do exercício físico na imunomodulação em mulheres pós-menopausadas, nas bases de dados bibliográficos Medline/PubMed, SciELO, Scopus, LILACS e Bireme. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: Humans; Immune system; Physical activity; Physical fitness; Exercise; Postmenopause; Postmenopausal period; Humanos; Sistema imunológico; Pós-menopausa; Atividade física; Aptidão física e Exercício.

A busca foi realizada em inglês para a pesquisa no Medline/PubMed e Scopus, português no SciELO e LILACS e ambos idiomas na Bireme, com as seguintes combinações: 1) Humans; Immune System; Physical Activity; Postmenopause e seus equivalentes em português; 2) Humans; Immune System; Exercise; Postmenopause e seus equivalentes em português; 3) Humans; Immune System; Physical Fitness; Postmenopause e seus equivalentes em português; 4) Humans; Immune System; Physical Activity; Postmenopausal Period; 5) Humans; Immune System; Exercise; Postmenopausal Period e 6) Humans; Immune System; Physical Fitness; Postmenopausal Period.

Todos os artigos foram exportados para o *software* gerenciador de referências EndNote, sendo excluídos os duplicados. Em seguida, foram feitas as análises do título e, posteriormente, do resumo para aplicação dos critérios de exclusão. Por último, realizou-se a leitura de todas referências dos artigos inclusos nesta revisão, na tentativa de encontrar novos estudos para compor a amostra. As referências dos artigos encontrados também foram lidas a fim de incrementar a busca de trabalhos relacionados ao tema.

A busca de artigos foi realizada por pesquisadores independentes e quando surgiam dúvidas referentes aos estudos, um terceiro pesquisador foi consultado. Foi definido como critério de exclusão dos títulos e resumos, os artigos que deixavam claro não tratar do efeito do exercício/atividade física sobre o sistema imune e artigos que estudaram mulheres com câncer e/ou diabetes. A busca ocorreu no período entre agosto e novembro de 2013.

## RESULTADOS

Foram encontrados, após pesquisa por todas as combinações de palavras-chave supracitadas e com filtro para ECR, 26 artigos no *Medline/PubMed*, dois no *Scopus* e nenhum nas demais bases de dados, totalizando 28 estudos. Destes, 21 eram duplicados, restando sete manuscritos para a leitura dos títulos.

Após leitura dos títulos, um artigo foi excluído pois avaliou o efeito da suplementação com proteína de soja na concentração de linfócitos de mulheres na menopausa. Dos seis estudos que se qualificaram para leitura crítica dos resumos, dois foram excluídos por não se tratarem de ECR, restando quatro manuscritos para leitura das referências<sup>13-16</sup>.

Três artigos adicionais foram encontrados a partir do referencial teórico vasculhado<sup>17-19</sup>. Porém, após leitura das referências dos mesmos, nenhum outro artigo foi incluído. Com isso, sete ECR foram incluídos nesta revisão (Figura 1).

Como pode-se observar na tabela 1, as intervenções duraram de seis meses<sup>15,19</sup> a 19,9 anos<sup>16</sup>, com amostras variando de 18<sup>16</sup> a 421<sup>19</sup> pessoas. Todos os estudos utilizaram o exercício aeróbio moderado como intervenção. Apenas um estudo utilizou medida subjetiva para avaliar o sistema imune<sup>18</sup>, que incluía questionários autoaplicáveis, nos quais os participantes do estudo deveriam relatar o número de episódios de alergias, infecções do trato respiratório superior (resfriados e gripes) e outras infecções, que tenham ocorrido nos últimos três meses. Os demais utilizaram medidas bioquímicas objetivas, as quais estão expressas na Tabela 1.

No que se refere aos resultados, notamos que as variáveis proteína C-reativa (PCR)<sup>14,15,17,19</sup> e a contagem de células imunológicas<sup>13-16</sup> foram as mais pesquisadas, com quatro estudos cada, onde, destes, apenas um em cada variável mostrou associação significativa no sentido de diminuição desses parâmetros. Dentre os que verificaram a contagem de células, dos três que avaliaram a concentração de leucócitos<sup>14-16</sup>, apenas um mostrou decréscimo significativo de sua concentração, porém a amostra apresentava um quadro de inflamação sistêmica<sup>15</sup>. Dos dois estudos que avaliaram a concentração de neutrófilos<sup>14,15</sup>, um relatou queda significativa em sua concentração<sup>15</sup>. Além desses, três estudos pesquisaram a variável interleucina-6 (IL-6)<sup>14,15,17</sup> e dois a amiloide A<sup>14,17</sup>, sem demonstrar associação significativa. Dos dois estudos que avaliaram imunoglobulinas<sup>13,16</sup>, apenas um mostrou associação para o aumento

da imunoglobulina A (IgA)<sup>16</sup>. Todos as outras variáveis objetivas não tiveram mudanças significativas em virtude da prática de exercícios físicos e foram pesquisadas em apenas um estudo.

Considerando o efeito do exercício sobre a imunomodulação, notamos que 57,1% dos ECR concluíram que o exercício físico atuou positivamente no sistema imune de mulheres menopausadas e que nenhum mostrou efeito negativo.

## DISCUSSÃO

Dos sete estudos incluídos nesta revisão, quatro concluíram que o exercício físico atuou positivamente na imunidade de mulheres na menopausa<sup>15-18</sup> e nenhum relatou efeitos negativos, indicando que, provavelmente, o exercício físico moderado não prejudica o sistema imune dessa população. É importante salientar que a imunidade é um sistema complexo composto de um grupamento de células, hormônios e moduladores interativos<sup>5</sup>, e, provavelmente, nem todos eles respondem ao exercício físico. Nesse sentido, os parâmetros imunitários serão discutidos individualmente.

Dos quatro manuscritos que avaliaram PCR em função do exercício físico<sup>14,15,17,19</sup>, apenas um mostrou diferença significativa, demonstrando redução nos níveis dessa proteína<sup>17</sup>. Estudo de delineamento muito semelhante no que se refere ao tipo, duração e intensidade do exercício, características da amostra, critérios de inclusão e exclusão e duração da intervenção não demonstrou essa associação<sup>14</sup>. Essa discrepância pode ser explicada pelo fato do estudo de Imayama et al.<sup>14</sup> ter um tamanho de amostra com poder suficiente somente para detectar as mudanças no desfecho primário (estrone no soro) e nos desfechos secundários (hormônios sexuais adicionais, metabolismo da glicose, densidade da mamografia, composição corporal, qualidade de vida e hemograma completo, incluindo contagem de leucócitos e neutrófilos), que não incluíram os níveis de PCR. Além disso, como todos os estudos foram realizados com exercício aeróbio em que pelo menos um grupo estava acima da recomendação de atividade física (>150 min/semanais), as pesquisas que não obtiveram associação<sup>15,19</sup> tiveram seis meses de intervenção, enquanto que o estudo de Campbell et al.<sup>17</sup> teve duração de 12 meses, sugerindo que volumes totais maiores de treinamento sejam necessários para reduzir a concentração de PCR em mulheres menopausadas.

Considerando que a PCR é um marcador inflamatório<sup>20,21</sup>, reduções em seus níveis séricos representam uma melhora no quadro de inflamação sistêmica, visto que, níveis acima de 8 mg/L caracterizam essa condição<sup>22</sup>. Com exceção do estudo de Johannsen et al.<sup>15</sup>, o qual não informou os níveis de linha base da PCR, os demais estavam com valores normais, o que pode explicar o motivo da falta de associação com o exercício. Porém, como o estudo de Campbell et al.<sup>17</sup> interviu por um tempo prolongado, o sistema de controle inflamatório pode ter se modificado cronicamente melhorando ainda mais seu nível de homeostase, reduzindo os níveis dessa proteína. Como nenhum estudo utilizou treinamento resistido, concorrente e intervalado de alta intensidade em mulheres eutróficas, não está claro o efeito desses modelos de treinamento sobre as concentrações de PCR nessa população.

No que se refere à concentração de leucócitos, apenas um dos estudos apresentou uma modificação significativa<sup>15</sup>, ocorrendo um decréscimo na concentração de glóbulos brancos (no grupo que fez 50% a mais que a recomendação de atividade física) e, como a amostra dessa pesquisa apresentava um quadro de inflamação sistêmica, a redução da concentração de leucócitos indica uma melhora inflamatória, visto que diante de qualquer infecção no organismo a quantidade dessas células no sangue tende a aumentar. O fato de que uma pessoa saudável apresenta entre 4.001 e 10.000 leucócitos/mm<sup>3</sup> de sangue (valores abaixo de 4.001 caracterizam condição de leucopenia

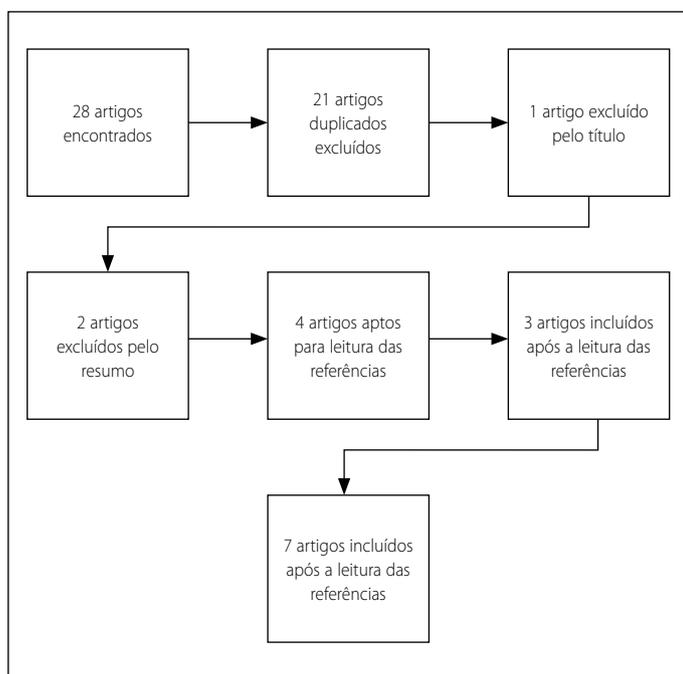


Figura 1. Fluxograma dos estágios de seleção dos artigos que compuseram o estudo.

**Tabela 1.** Características dos estudos incluídos na revisão de acordo com o nome do primeiro autor, número de participantes no estudo, duração do estudo, tipo de exercício físico utilizado nas intervenções, os parâmetros avaliados, os principais resultados e as conclusões sobre a imunidade.

Estudo	Local de realização do estudo	Amostra/ Duração do estudo	Tipo de exercício/ volume	Parâmetros avaliados	Principais resultados	Conclusão
Campbell et al. 2008 <sup>13</sup>	Seattle, USA	115 mulheres menopausadas sedentárias com sobrepeso ou obesidade/12 meses.	Aeróbio de intensidade moderada (60-75% da FCM) ≥ 45 min por dia, 5 dias por semana.	Citotoxicidade das células NK, proliferação dos linfócitos T, contagem de linfócitos T, linfócitos B, células NK e fenótipos, e imunoglobulinas.	Atividade citotóxica das células NK e proliferação dos linfócitos-T não diferiram entre o grupo experimental e controle. Demais variáveis também não mostraram nenhum padrão claro de associação.	12 meses de exercício aeróbio não teve efeito na função imune.
Imayama et al. 2012 <sup>14</sup>	Seattle, USA	204 mulheres menopausadas com sobrepeso ou obesidade*/12 meses.	Aeróbio de intensidade moderada à vigorosa (70-85% da FCM)/ 225 min por semana	PCR, amilóide A sérica, IL-6, e contagem de leucócitos e neutrófilos.	Não houve redução na PCR, amilóide A sérica, IL-6, níveis de leucócitos e níveis de neutrófilos, quando comparado ao grupo controle.	12 meses de exercício aeróbio não teve efeito na função imune.
Johannsen et al. 2012 <sup>15</sup>	Dallas, USA	390 mulheres menopausadas sedentárias com sobrepeso ou obesidade/ 6 meses.	Aeróbio a 50% do VO <sub>2</sub> pico/Na RAF (8 KKS), 50% abaixo da RAF (4 KKS) e 50% acima da RAF (12 KKS)	Contagem total de leucócitos e em suas subfrações (linfócitos, monócitos, neutrófilos, basófilos e eosinófilos), IL-6, TNF-α e PCR.	Houve uma redução dose-dependente, com uma significativa redução no grupo 12 KKS, na contagem total de leucócitos e nos neutrófilos. Foi observada uma redução mais acentuada desses parâmetros nas mulheres com alta contagem de leucócitos na linha base. Não houveram modificações significativas nos demais parâmetros.	6 meses de exercício aeróbio diminuiu o quadro inflamatório de maneira dose-dependente.
Karadeniz et al. 2002 <sup>16</sup>	Manisa, TR	18 mulheres menopausadas/19,9 anos	Aeróbio/7,2 h por semana	Contagem de leucócitos, linfócitos T e B e IgA.	Houve um aumento significativo na IgA. Não houveram modificações significativas nos demais parâmetros.	19,9 anos de exercício físico levou a uma melhora na resposta imune.
Campbell et al. 2009 <sup>17</sup>	Seattle, USA	115 mulheres menopausadas sedentárias com sobrepeso ou obesidade/12 meses.	Aeróbio de intensidade moderada (60-75% da FCM) ≥ 45min por dia, 5 dias por semana.	PCR, amilóide A sérica e IL-6	Na amostra total houve redução da PCR em 10% no grupo experimental e aumento de 12% no controle, sem alteração nos demais parâmetros. Quando analisadas as obesas ou com obesidade abdominal, houve uma redução mais acentuada da PCR.	12 meses de exercício aeróbio melhorou a função imune de mulheres menopausadas obesas ou com obesidade abdominal.
Chubak et al. 2006 <sup>18</sup>	Seattle, USA	115 mulheres menopausadas sedentárias com sobrepeso ou obesidade/12 meses.	Aeróbio de intensidade moderada (40% da FCM até a semana 7 e de 60-75% da FCM da semana 8 à 12)/45min por dia, 5 dias por semana.	Número de ITRS nos últimos 3 meses, perguntado por questionário a cada 3 meses.	O grupo controle tinha 3 vezes mais risco de ter resfriados em comparação com o grupo experimental. O risco para ITRS não diferiu entre os grupos.	12 meses de exercício aeróbio melhorou discretamente a função imune.
Stewart et al. 2010 <sup>19</sup>	Louisiana, USA	421 mulheres menopausadas sedentárias com sobrepeso ou obesidade e com PAS elevada/6 meses.	Aeróbio a 50% do VO <sub>2</sub> pico/Na RAF (8 KKS), 50% abaixo da RAF (4 KKS) e 50% acima da RAF (12 KKS)	PCR	Não houveram modificações significativas na PCR em nenhum dos grupos exercitados quando comparado com o grupo controle.	6 meses de exercício aeróbio não teve efeito na função imune.

NK: Natural Killer; PCR: Proteína C-reativa; IL-6: Interleucina-6; ITRS: Infecções no trato respiratório superior; RAF: Recomendação de atividade física (equivalente à 150 min de atividade física por semana); KKS: kcal/kg/semana; TNF-α: Fator de necrose tumoral alfa; IgA: Imunoglobulina A; RM: repetição máxima; PAS: pressão arterial sistólica; FCM: frequência cardíaca máxima.

\* Estudo distribuiu as mulheres em 4 grupos; como utilizamos nessa revisão somente o grupo do exercício físico e o grupo controle, analisamos o resultado de 204 mulheres menopausadas. A amostra total do estudo foi de 439 mulheres.

e acima de 10.000, leucocitose)<sup>23</sup> pode explicar o porquê dos outros dois estudos não demonstrarem modificação na concentração dessas células<sup>14,16</sup>, pois nenhum deles informou que as mulheres estavam com inflamação sistêmica, sendo que o estudo de Imayama et al.<sup>14</sup> relatou que a média da concentração de leucócitos na linha base era de 5.700 e 5.840 por mm<sup>3</sup> de sangue entre o grupo controle e exercício, respectivamente, caracterizando valores normais.

Similarmente ao observado com a contagem de leucócitos totais, no estudo de Johannsen et al.<sup>15</sup>, em mulheres menopausadas com inflamação sistêmica, o grupo que recebeu um volume de carga de exercício físico 50% acima da recomendação de atividade física diminuiu a concentração de neutrófilos, enquanto que Imayama et al.<sup>14</sup>, em seu estudo com mulheres na menopausa sem inflamação sistêmica, não obteve diferença estatisticamente significativa nessa variável.

Como os neutrófilos são uma subpopulação de leucócitos que chegam primeiramente às áreas de inflamação, a redução observada no estudo de Johannsen et al.<sup>15</sup> pode ser explicada por uma melhora no quadro inflamatório, uma vez que sua concentração normal é acima de 2.000 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue<sup>23</sup>. Considerando que, a média dos grupos controle e exercício na linha base do estudo de Imayama et al.<sup>14</sup> era de 3.260 e 3.400 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue, respectivamente, e que as mulheres não apresentavam quadro de inflamação sistêmica, é esperado que a concentração de neutrófilos se mantenha dentro da normalidade. Porém, no estudo que mediu a contagem de linfócitos, monócitos, basófilos e eosinófilos<sup>15</sup>, mesmo em mulheres com um quadro de inflamação sistêmica, não houve modificações em suas concentrações, indicando que a contagem dessas células não sofre alterações com a prática de exercício aeróbio.

As imunoglobulinas estão ligadas ao sistema imune adquirido (responsável pela memória imunológica)<sup>5,24</sup>. Sendo assim, é provável que necessitem de um tempo maior de intervenção para responder a algum estímulo. Este fato foi demonstrado no estudo de Karadeniz et al.<sup>16</sup>, em que 19,9 anos de 7,2 h por semana de treinamento aeróbio ocasionou um aumento na IgA, o que não ocorreu no outro estudo que verificou essa variável<sup>13</sup>, onde, ao que provavelmente, um ano de intervenção com  $\geq 45$  min por dia, cinco dias por semana de exercício aeróbio, não foi suficiente para produzir qualquer efeito nas imunoglobulinas de mulheres menopausadas.

A IL-6 é uma citocina envolvida na resposta imune inata, o que significa que há uma elevação dos seus níveis séricos em caso de infecção, sendo produzida por monócitos e macrófagos<sup>25</sup>. Também pode estar envolvida na resposta imune adquirida, induzindo os linfócitos B a produzirem imunoglobulinas<sup>26</sup>. Pode ter um papel anti e pró-inflamatório, pois agudamente a IL-6 conduz a uma condição anti-inflamatória<sup>27,28</sup>, mas sob condição crônica induz a uma condição pró-inflamatória<sup>29</sup>. Ademais, altos níveis dessa citocina estão correlacionados com a obesidade<sup>30</sup>, o que pode explicar o fato de que os três estudos que pesquisaram<sup>14,15,17</sup> não encontraram associação entre esse desfecho e a prática do exercício físico, pois as amostras de todos eram compostas por mulheres com sobrepeso/obesidade, indicando que o exercício físico realizado tenha sido insuficiente para diminuir os níveis inflamatórios gerados pela obesidade.

Chubak et al.<sup>18</sup> pesquisaram o número de infecções no trato respiratório superior (ITRS) e de resfriados ocorridas nos últimos três meses, de mulheres pós-menopausadas, com sobrepeso/obesidade, não fumantes, sedentárias e provenientes da região de Seattle, USA, através de um instrumento subjetivo (questionário). Os resultados indicaram que as mulheres menopausadas do grupo controle tinham três vezes mais risco de ter resfriados em comparação com o grupo experimental, porém o risco para ITRS não diferiu entre os grupos. A conclusão dos

autores é que o exercício aeróbio melhora discretamente a função imune. Entende-se que a verificação da eficiência do sistema imune no combate ou prevenção de uma infecção seja a melhor forma de estudá-lo, contudo, esses achados devem ser interpretados com cautela, visto que instrumentos subjetivos estão sujeitos a uma forte limitação que é o viés de memória, o qual, pode distorcer os resultados.

Ademais, o estudo de Campbell et al.<sup>13</sup> não demonstrou influência do exercício físico na citotoxicidade das células NK e na proliferação dos linfócitos-T. Porém, como a citotoxicidade é uma propriedade química celular responsável por destruir outras células, induzindo apoptose celular<sup>29</sup> e a proliferação dos linfócitos-T é o mecanismo pelo qual os linfócitos aumentam de número para combater substâncias não próprias no organismo<sup>29</sup>, é de se esperar que essas variáveis não sofram modificações na ausência de infecções, como foi o caso do estudo citado<sup>13</sup>.

O estudo que investigou as mudanças na concentração de amiloide A sérica também não obteve associação com a prática de exercício físico aeróbio. Sabendo que essa proteína é utilizada como um marcador de atividade inflamatória<sup>31</sup> e a amostra da pesquisa<sup>14</sup> não apresentava um quadro de inflamação sistêmica, a falta de associação dos níveis dessa com o exercício físico pode ser explicada pelo fato que não havia necessidade biológica que seus níveis se modificassem, pois já estavam dentro da normalidade.

OTNF- $\alpha$  é uma das citocinas envolvidas nas respostas inflamatórias e imunes<sup>32</sup>. A presença de lipopolissacarídeos da membrana de bactérias gram negativas<sup>33</sup> estimula sua produção por macrófagos ativadas, linfócitos e monócitos<sup>34</sup>. O estudo de Johannsen et al.<sup>15</sup> não demonstrou uma diminuição na concentração do TNF- $\alpha$  nos diferentes volumes de exercício aeróbio realizado no período de seis meses, indicando que esse tipo de exercício não é capaz de modificar os níveis dessa citocina. O fato pode ser explicado pela redução, ocasionada pelo exercício físico, da contagem de neutrófilos em mulheres menopausadas<sup>15</sup>, sem modificação das demais subpopulações de leucócitos, dentre as quais, as que produzem o TNF- $\alpha$ .

## CONCLUSÃO

Tendo em vista que ECR é o melhor delineamento de estudo para fornecer evidências da efetividade de intervenções e tratamentos na área da saúde, surpreende o número reduzido desse tipo de metodologia de pesquisa com marcadores do sistema imune em mulheres menopausadas. Devido a isso, faz-se necessário a realização de novos ECR para que tenhamos expressivo corpo de evidências a respeito do efeito do exercício físico na imunidade dessa população.

Considerando que o sistema imune é construído por uma interação de diversos fatores, qualquer mudança nos desfechos aqui abordados terá consequências na imunidade geral. Desta forma, podemos concluir que: (1) é necessária a realização de novos ECR que objetivem verificar as mudanças na imunomodulação de mulheres menopausadas que abrangem diferentes volumes e tipos de exercício físico; (2) é pouco provável que o exercício aeróbio atue de forma a prejudicar o sistema imune de mulheres menopausadas; (3) é necessário a realização de novos ECR para confirmar se o exercício físico tem uma ação benéfica na imunidade dessa população; e (4) é necessário que os próximos estudos pesquisem em amostras com os parâmetros séricos de imunidade já alterados em linha base, para que possam verificar o efeito da intervenção sobre os mesmos ou que verifiquem o funcionamento do sistema imune perante uma infecção antes e após a intervenção.

---

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

---

**CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES:** Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito. MPF (0000-0001-7993-3978)\* e AJR (0000-0002-6707-814X)\* foram responsáveis pela idealização do projeto de pesquisa, lideraram a escrita do manuscrito, discussão dos resultados e auxiliaram na busca dos artigos. FMS (0000-0001-5945-3723)\*, NGG (0000-0002-5739-1706)\* e CAH (0000-0001-6974-7071)\* lideraram a busca dos artigos, auxiliaram na discussão dos resultados, revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito. \*ORCID (*Open Researcher and Contributor ID*).

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.
2. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380(9838):219-29.
3. Davidson SR, Burnett M, Hoffman-Goetz L. Training effects in mice after long-term voluntary exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(2):250-5.
4. Brunelli DT, Caram K, Nogueira FR, Libardi CA, Prestes J, Cavaglieri CR. Immune responses to an upper body tri-set resistance training session. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014;34(1):64-71.
5. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Fisiologia do Exercício: nutrição, energia e desempenho humano*. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
6. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol*. 2007;103(2):693-99.
7. Makras P, Koukoulis GN, Bourikas G, Papatheodorou G, Bedevis K, Menounos P, et al. Effect of 4 weeks of basic military training on peripheral blood leucocytes and urinary excretion of catecholamines and cortisol. *J Sports Sci*. 2005;23:825-34.
8. Mackinnon LT. Chronic exercise training effects on immune function. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(Suppl 7):S369-76.
9. Jonsdottir IH, Hoffmann P, Thorén P. Physical exercise, endogenous opioids and immune function. *Acta Physiol Scand*. 1997;640(Suppl)47-50.
10. Nieman DC, Henson DA, Herring JL, Sampson C, Suttles J, Conley M, et al. Natural killer cell cytotoxic activity in weight trainers and sedentary controls. *J Strength Cond Res*. 1994;8(4):251-4.
11. Olsen NJ, Kovacs WJ. Gonadal steroids and immunity. *Endocr Rev*. 1996;17(4):369-84.
12. Medeiros SF, Oliveira VN, Yamamoto MMW. *Epidemiologia clínica do climatério*. *Reprod Clim*. 2003;18(1):79-86.
13. Campbell PT, Wener MH, Sorensen B, Wood B, Chen-Levy Z, Potter JD, et al. Effect of exercise on in vitro immune function: a 12-month randomized, controlled trial among postmenopausal women. *J Appl Physiol* (1985). 2008;104(6):1648-55.
14. Imayama I, Ulrich CM, Alfano CM, Wang C, Xiao L, Wener MH, et al. Effects of a caloric restriction weight loss diet and exercise on inflammatory biomarkers in overweight/obese post menopausal women: a randomized controlled trial. *Cancer Res*. 2012;72(2):e31319.
15. Johannsen NM, Swift DL, Johnson WD, Dixit VD, Earnest CP, Blair SN, et al. Effect of different doses of aerobic exercise on total white blood cell (WBC) and WBC subfraction number in postmenopausal women: results from DREW. *PLoS One*. 2012;7(2):e31319.
16. Karadeniz G, Buyukyazi G, Gunduz T, Kutlu N, Ozbakkaloglu B. Does chronic exercise alter immune parameters in postmenopausal women? *Int J Immunother*. 2002;18(3-4):99-104.
17. Campbell PT, Campbell KL, Wener MH, Wood BL, Potter JD, McTiernan A, et al. A yearlong exercise intervention decreases CRP among obese postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(8):1533-9.
18. Chubak J, McTiernan A, Sorensen B, Wener MH, Yasui Y, Velasquez M, et al. Moderate-intensity exercise reduces the incidence of colds among postmenopausal women. *Am J Med*. 2006;119(11):937-42.
19. Stewart LK, Earnest CP, Blair SN, Church TS. Effects of different doses of physical activity on C-reactive protein among women. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(4):701-7.
20. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet*. 1997;349(9050):462-6.
21. Ridker PM. C-reactive protein and the risks of future myocardial infarction and thrombotic stroke. *Eur Heart J*. 1998;19(1):1-3.
22. Shine B, de Beer FC, Pepys MB. Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein. *Clin Chim Acta*. 1981;117(1):13-23.
23. Simpósio sobre Leucopenia, São Roque, SP, 1987. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 1987;9:57-160.
24. Rosa LFPBC, Vaisberg MW. Influências do exercício na resposta imune. *Rev Bras Med Esporte*. 2002;8(4):167-72.
25. Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine – 40 years in immunology. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:1-21.
26. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood*. 1989;74(1):1-10.
27. Xing Z, Gaudie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, Lei XF, et al. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest*. 1998;101(2):311-20.
28. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Møller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(2):E433-7.
29. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia celular e molecular*, 5 ed., Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
30. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):911-20.
31. Gayer CRM, Pinheiro GRC, Andrade CAF, Freire SM, Coelho MGP. Avaliação da proteína amiloide A sérica na atividade clínica da artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol*. 2003;43(4):199-205.
32. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1975;72(9):3666-70.
33. Lino Y, Toriyama M, Ogawa H, Kawakami M. Cholesteatoma debris as an activator of human monocytes. Potentiation of the production of tumor necrosis factor. *Acta Otolaryngol*. 1990;110(5-6):410-5.
34. Bingham III CO. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: pivotal cytokines involved in bone degradation and inflammation. *J Rheumatol*. 2002;29(Suppl 65):3-9.