

O sistema imunológico (I): Conceitos gerais, adaptação ao exercício físico e implicações clínicas

Alfredo Córdova Martínez¹ e Melchor Alvarez-Mon²

RESUMO

A atividade física está associada a variações do comportamento fisiológico, psicológico e do sistema neuroendócrino. A prática desportiva regular (não competitiva) produz diversos benefícios para a saúde; no entanto, os esportes de competição geram uma grande ansiedade que é acompanhada por diversas alterações neuroendócrinas e cardiovasculares que contribuem para distúrbios do sistema imunológico. A qualidade e a intensidade dessas alterações parecem depender da intensidade e duração do exercício, podendo modificar a atividade, a resposta metabólica e a liberação de neurotransmissores e hormônios.

O “estresse” produzido pelo exercício físico intenso e sustentado é acompanhado por um aumento da descarga de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), que exercem influência sobre uma série de processos fisiológicos, representando um fator a mais na modulação da imunidade. As alterações da função imunológica podem ser acompanhadas por alterações gerais e tissulares locais que cursam com patologia inflamatória. Em consequência ao estado inflamatório gerado pelo exercício, as alterações da função imunológica são seguidas por modificações sistêmicas caracterizadas por hipertermia, astenia, predisposição a infecções, fadiga e alterações tissulares, que conduzem a uma redução do desempenho desportivo.

1. Departamento de Bioquímica, Biología Molecular e Fisiología. Área de Fisiología. E.U. Fisioterapia de Soria. Campus Universitario de Soria. Soria, Espanha.
2. Serviço de Medicina Interna. Doenças do Sistema Imunológico e Oncologia. Departamento de Medicina. Hospital Universitario “Príncipe de Asturias”. Universidade de Alcalá. Espanha.

Endereço para correspondência:

Alfredo Córdova Martínez
C/ Nicolás Rabal, 17
Area de Fisiología
E.U. Fisioterapia de Soria
42003 – Soria – Espanha

A realização de regimes de imunomodulação nesses desportistas pode prevenir e auxiliar na recuperação da inflamação e dano tissular.

Palavras-chave: Estresse. Exercício. Imunoglobulinas. Imunomodulação. Linfócitos. Sistema imunológico.

1. INTRODUÇÃO

O sistema imunológico é constituído por uma complexa rede de células e moléculas dispersas por todo o organismo e se caracteriza biologicamente pela capacidade de reconhecer especificamente determinadas estruturas moleculares ou antígenos e desenvolver uma resposta efetora diante destes estímulos, provocando a sua destruição ou inativação. Portanto, representa um sistema eficaz de defesa contra microrganismos que penetrem no organismo ou contra a transformação maligna de células. Esta função de defesa é essencial contra o desenvolvimento de infecções e tumores. Esta capacidade de defesa do sistema imunológico se fundamenta na ativação das células efetoras – que incluem os linfócitos e as apresentadoras de antígenos ou acessórias – e na produção de anticorpos¹. Indubitavelmente, a geração inadequada destas respostas efetoras pode produzir efeitos deletérios para o organismo, provocando reações inflamatórias e dano orgânico em maior ou menor intensidade². Estudos recentes indicam que a realização de exercícios de intensidade moderada pode estimular a eficiência do sistema imunológico, enquanto que o estresse gerado pelo treinamento de alta intensidade dos atletas pode alterar a sua função³.

A atividade física está associada com variações do comportamento fisiológico, psicológico e do sistema neuroendócrino⁴. Diversos estudos observaram que em consequência da realização de exercícios ocorrem variações dos leucócitos³, da distribuição das populações linfocitárias⁵ e da função imu-

Traduzido, com permissão por escrito, do original: Martínez AC, Alvarez-Mon M. El sistema inmune (I): Conceptos generales, adaptación al ejercicio físico e implicaciones clínicas. Arch Med Deporte 1999;69:47-54.

nológica (neutrófilos, células acessórias, células citotóxicas espontâneas ou *Natural Killer*, linfócitos T e B)⁶. A qualidade e a intensidade dessas alterações parecem depender da intensidade e da duração do exercício, que podem modificar a intensidade, a atividade, a resposta metabólica e a liberação de neurotransmissores e hormônios^{6,8-10}.

A prática regular de exercícios (de caráter não competitivo ou competitivo) traz diversos benefícios entre os quais se pode destacar: benefícios ao nível do sistema cardiovascular, da função respiratória e do tônus muscular; diminuição do estresse, melhora do estado de ânimo e favorecimento da estabilidade emocional; promoção de um melhor controle metabólico, otimização da massa corporal, etc., todos esses fatores resultando em uma maior produtividade no trabalho e para atividades do cotidiano^{3,11,12}. Há ainda outras conseqüências complexas como a facilitação da função imunológica e a maior resistência dos desportistas a infecções.

De fato, os esportes de competição geram uma grande ansiedade que é acompanhada por alterações neuroendócrinas e cardiovasculares, que contribuem por sua vez para o surgimento de distúrbios do sistema imunológico^{3,12-16}. Os atletas submetidos a um treinamento de alta intensidade e grande volume apresentam uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de infecções leves; qualquer doença infecciosa, por mais clinicamente leve que seja, está associada com uma queda de desempenho em atletas (tabela 1)^{7,17}.

2. ESTRUTURA DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

O sistema imunológico compreende as vias principais através das quais o ser humano responde se adaptando aos desafios exógenos e endógenos. Está formado por uma série de células e moléculas, distribuídas pelo organismo, imprescindíveis para a sua defesa frente a infecções e/ou situações que comprometam a sua integridade⁴. As proteínas do sistema imunológico representam 20 a 25% da concentração de total de proteínas plasmáticas e o seu componente celular representa aproximadamente 15% das células corporais.

2.1. Componente celular

O componente celular do sistema imunológico está formado por diferentes populações linfocitárias e por células aces-

sórias que possuem características morfológicas e funcionais muito heterogêneas (tabela 2).

A característica biológica essencial e que distingue este sistema é a capacidade que alguns dos seus componentes possuem de reconhecer de forma específica determinados fragmentos celulares ou antígenos^{4,18}. A natureza química desses antígenos é muito variável e a sua origem pode ser tanto exógena quanto endógena. Em maior ou menor intensidade, são produzidas, de forma simultânea, interações com outros sistemas, nos quais podem ser observadas alterações morfológicas e funcionais.

2.2. Componente solúvel

2.2.1. Imunoglobulinas

O componente molecular próprio do sistema imunológico é formado pelas imunoglobulinas (sistema de imunidade hu-

TABELA 2
Propriedades dos linfócitos B e T

| Propriedade | Linfócitos B | Linfócitos T |
|---|--|---|
| Local de diferenciação | Medula óssea | Timo |
| Resposta após a união ao antígeno (agente agressor) | Aumenta de tamanho e se multiplica repetidamente para produzir células plasmáticas, que liberam anticorpos específicos | Aumenta de tamanho e se multiplica repetidamente, liberando citocinas |
| Produção de anticorpos | Sintetiza e libera anticorpos específicos | Estimula os linfócitos B para produzir anticorpos específicos |
| Tipo de imunidade produzida | Mediada por anticorpos | Mediada por células |
| Atividade citotóxica | Nenhuma | As células T ativadas destroem as células com antígenos de superfície |
| Fator que influencia na resposta ao antígeno | Macrófagos e linfócitos T | Macrófagos |
| Funções básicas | Liberação de anticorpos específicos (imunoglobulinas) | – Secreção de toxinas específicas. – Estimula a produção de anticorpos específicos por células B. – Estimula a atividade fagocítica dos macrófagos. – Produz a imunidade mediada por células |

TABELA 1

Alterações fisiopatológicas produzidas pelo exercício intenso

- Alterações metabólicas e hidroeletrólíticas
- Distúrbios neurológicos
- Alterações neuroendócrinas
- Tendência a lesão celular e inflamação muscular
- Alterações do sistema imunológico com aumento do risco de doenças

moral). Estas moléculas são um produto da diferenciação dos linfócitos B em células plasmáticas. A sua produção é induzida pela exposição das células B a um antígeno, que é reconhecido de forma específica. Todas as células B derivadas da que foi estimulada pelo antígeno secretam imunoglobulinas, cuja região de interação com o antígeno é semelhante^{3,4,18,20}. As regiões constantes das imunoglobulinas são limitadas e pode-se identificar cinco tipos: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Cada clone de células B pode secretar os diferentes tipos (tabela 3).

A resistência às infecções é devida em parte à presença de níveis séricos suficientes de imunoglobulinas tanto em nível plasmático quanto tissular. As concentrações dessas moléculas também são importantes nas mucosas, principalmente os de IgA secretora. As imunoglobulinas séricas aumentam durante a fase de recuperação de infecções. A resistência à reinfeção é atribuída geralmente à presença adequada de níveis de antígeno específico de imunoglobulinas no soro ou nas secreções respiratórias^{18,19}.

2.2.2. Complemento

O sistema complemento é um conjunto de proteínas séricas que são sintetizadas principalmente no fígado e que ao serem ativadas interagem entre si de forma seqüencial, originando uma série de reações em cascata com produção de diferentes fragmentos protéicos^{18,19}, que são capazes de provocar diferentes efeitos biológicos, entre os quais podemos destacar a destruição de membranas celulares, o aumento da atividade fagocitária celular e a indução de reações inflamatórias^{18,19,21}.

2.2.3. Citocinas

O estado funcional dos linfócitos e das células acessórias é regulado preferencialmente por uma série de moléculas não antígeno-específicas ou citocinas, que incluem principalmente as linfocinas e as monocinas. As linfocinas e as monocinas são moléculas produzidas respectivamente por linfócitos ou monócitos e que regulam a proliferação e a diferenciação das células do sistema imunológico. Estas moléculas são liberadas pela ativação dos linfócitos e dos monócitos, atuando sobre receptores de membrana e dando lugar à blastogênese e/ou à produção de células efetoras^{3,18,21}.

A composição bioquímica destas moléculas é independente do antígeno que induz a ativação celular, de tal modo que

para cada uma delas a sua estrutura é a mesma nos diferentes linfócitos ou células acessórias que as sintetizam. Comprovou-se recentemente que nem a síntese e nem os efeitos das linfocinas e monocinas são limitadas ao sistema imunológico. Dessa forma, estas moléculas podem regular a função das células de outros órgãos e tecidos, englobando-se no conceito geral de citocinas. Por outro lado, também é evidente na atualidade que o estado funcional das células do sistema imunológico está modulado por células pertencentes aparentemente a outros sistemas, como o nervoso e o endócrino^{3,18,21}.

Foi incorporado às citocinas outro grande grupo de mediadores representados pelas quimiocinas, moléculas que regulam o tráfego leucocitário e a distribuição tissular destas células²².

3. FATORES QUE MODIFICAM OS MECANISMOS IMUNOLÓGICOS: EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO

3.1. Fatores gerais

São vários os fatores capazes de modificar o comportamento do sistema imunológico, como a idade, os fatores genéticos, metabólicos, ambientais, anatômicos, fisiológicos, nutricionais e microbiológicos^{18,21}.

Nos indivíduos mais jovens e nos idosos é observada uma maior suscetibilidade às infecções, que está relacionada com a capacidade imunológica limitada nessas faixas etárias^{18,21,23-26}. O apogeu funcional do sistema imunológico é adquirido após o nascimento, durante um período mais ou menos longo de vida. Por outro lado, o envelhecimento provoca modificações estruturais e funcionais em diferentes sistemas celulares, incluindo o imunológico. Mas além disso, os fatores genéticos são importantes na eficácia da resposta imunológica e demonstraram estar relacionados em determinados níveis de suscetibilidade a certas infecções na população²⁷.

Existem ainda outros fatores metabólicos que condicionam a depressão de alguns sistemas hormonais e originam uma maior suscetibilidade às infecções. Nesse sentido, são exemplos os níveis reduzidos de secreção hormonal pancreática, supra-renal e tireoidiana^{16,18}.

TABELA 3
Propriedades das imunoglobulinas (Ig) humanas

| Tipos de Ig | IgG (85%) | IgA (8%) | IgM | IgD | IgE |
|--|--|-----------------------|----------|----------------------|---------------------|
| Peso molecular (x10 ⁻³) | 150 | 150-600 | 900 | 180 | 190 |
| % do total de Ig | 85% | 8% | 7 | < 1 | < 1 |
| Concentração sérica (mg·dl ⁻¹) | 1.300 | 350 | 100 | 3 | 0,01 |
| Vida média (dias) | 21 | 6 | 5 | 3 | 2,5 |
| Função | Fixa o complemento (C) Ativa a fagocitose | Proteção de secreções | Fixa (C) | Reconhecimento de Ag | Atividade reacional |

Os fatores nutricionais também estão relacionados com reduções da capacidade imunológica²⁸⁻³⁰. Os efeitos prejudiciais dos déficits dietéticos específicos, de minerais, aminoácidos e vitaminas do complexo B estão implicados no desenvolvimento da imunidade adquirida, tanto humoral quanto celular²⁸⁻³⁰. Entretanto, em determinadas circunstâncias uma redução da ingestão de proteínas pode originar uma potenciação da resposta imunológica. A deficiência de ferro está associada a um aumento da prevalência de infecções, e o déficit de zinco e magnésio estão relacionados com quedas de imunidade²⁹⁻³². Em indivíduos malnutridos foram descritas reduções da produção de interleucina-1, bem como dos fatores do complemento e uma redução importante da elevação das proteínas de fase aguda em processos infecciosos e inflamatórios³³.

3.2. Efeitos do exercício sobre o sistema imunológico

Tanto o “estresse” psicológico quanto o produzido pelo exercício físico são acompanhados por um aumento da descarga de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), que exercem influência sobre uma série de processos fisiológicos, sendo um fator a mais na modulação da imunidade^{16,34,35}. A resposta ao “estresse” se reflete em modificações bioquímicas, endocrinológicas, hematológicas, fisiológicas, etc., que pretendem levar o organismo à sua situação homeostática ideal.

A hipertermia provocada pelo exercício estimula a síntese de mediadores imunológicos (citocinas), que são capazes de produzir um aumento das proteínas da fase aguda e da proliferação de linfócitos (células específicas da imunidade)^{6,7,23,36}. O sistema imunológico pode se alterar secundariamente ao “estresse” e desencadear repercussões metabólicas, sistêmicas e locais, implicadas nessa redução do desempenho físico.

As alterações da função imunológica podem ser acompanhadas por alterações gerais e tissulares locais que cursam com doença inflamatória²¹. Diversos estudos realizados sobre a influência do exercício físico agudo sobre o sistema imunológico mostraram um aumento do número de leucócitos circulantes (leucocitose)⁵⁻⁸. O grau de leucocitose parece estar relacionado com diversas variáveis entre as quais se encontra

o grau de “estresse” sofrido pelo indivíduo^{3,6}. Observou-se que a leucocitose é proporcional à concentração plasmática das catecolaminas, que aumenta com a intensidade e duração do exercício físico^{15,37,38}.

Com o exercício físico, além de variar o número de linfócitos no sangue, é modificada também a sua função⁸. A controvérsia sobre as características dessas variações linfocitárias é grande, mas a maioria dos autores descreve um efeito supressor do exercício sobre as células T (tabela 4).

Foram detectadas também alterações dos níveis séricos das imunoglobulinas, assim como na capacidade funcional das células B¹⁷. Estes achados deixam clara a existência de modificações do sistema imunológico após vários meses de atividade desportiva intensa.

4. REGULAÇÃO NEUROENDÓCRINA DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

Parece clara a relação entre o sistema imunológico e o neuroendócrino. Tanto é assim que há células imunocompetentes que contêm uma importante concentração de peptídeos, hormônios e receptores, associados classicamente com o tecido neuronal e/ou endócrino^{16,21,37,39,40} (tabela 5).

A intervenção dos fatores metabólicos, psicológicos e destas células imunocompetentes é produzida em conseqüência aos distúrbios provocados pelo exercício físico intenso. A res-

TABELA 4
Efeitos do exercício intenso e sustentado sobre o sistema imunológico

- Leucocitose
- Granulocitose
- Redução de imunoglobulinas
- Redução de linfócitos NK (*natural killer*)
- Aumento de citocinas
- Redução do complemento
- Aumento das proteínas reacionais da fase aguda
- Redução da proteína C reativa

TABELA 5
Alguns hormônios e neuropeptídeos encontrados em células imunocompetentes

| Hormônio | Origem |
|--|---|
| Hormônio corticotrófico (ACTH) | Linfócitos B |
| Hormônio do crescimento (GH) | Linfócitos T |
| Hormônio estimulante da tireóide (TSH) | Células T |
| Prolactina | Células mononucleares |
| Gonadotrofina coriônica (HCG) | Células T |
| Encefalinas | Linfócitos B |
| Peptídeo intestinal vasoativo (VIP) | Leucócitos mononucleares |
| Somatostatina | Leucócitos mononucleares e polimorfonucleares |
| Hormônio antidiurético | Timo |
| Oxitocina | Timo |

posta mais imediata ao esforço é o aumento da atividade simpática, que provoca um grande aumento das catecolaminas circulantes³.

As catecolaminas possuem o seu papel na modulação imunológica com o exercício, já que provocam leucocitose e linfocitose, afetando também a sua distribuição e função de suas respectivas populações celulares⁶. Em geral, a descarga de catecolaminas, como resposta ao componente de “estresse” originado pela atividade física de alta intensidade, se comporta como elemento imunossupressor^{6,7,23}. Além disso, como se estimulou todo o eixo simpaticoadrenal, se produz uma liberação de corticosteróides, que também se comportam como imunossupressores^{6,41}. Os corticosteróides produzem uma redução da proliferação de linfócitos, uma redução da produção de interleucina-2 (IL-2) e uma diminuição dos receptores para IL-2. Estes efeitos dependem da intensidade e duração do exercício, já que a liberação de corticosteróides e seus níveis circulantes está relacionada com a duração e a intensidade do exercício.

Por outro lado, a secreção adrenocortical, em resposta ao componente inflamatório do exercício, produz uma ativação das células imunocompetentes^{16,42}. Estas células, por sua vez, são diretamente afetadas pelo hormônio do crescimento (GH) e a prolactina³⁹. Os linfócitos apresentam receptores para o GH, observando-se que deficiências desse hormônio provocam um estado imunodeficiente (por atrofia do timo), que é reversível quando se realiza o tratamento com o GH³⁹. A prolactina se une a receptores específicos de vários tipos de linfócitos, sendo a sua proliferação estimulada por citocinas e a sua secreção por linfócitos, constituindo por sua vez um fator de crescimento para as células linfóides⁴³. Por outro lado, as citocinas possuem um importante efeito neuroimunomodulador, como se observa na resposta inflamatória³⁹. De fato, em pacientes com distúrbios não endócrinos, as citocinas atuam na ativação do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal e provocam inibição dos eixos hipofisário-tireoidiano e hipofisário-gonadal^{16,39}.

Outros componentes que interferem na regulação do sistema imunológico são as prostaglandinas, principalmente a E₂ (PGE₂), produzidas e liberadas pelos monócitos e neutrófilos^{20,44,45}.

5. SIGNIFICADO DAS ALTERAÇÕES DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

O sistema imunológico é capaz, não somente de proteger o organismo pela detecção e bloqueio de componentes estranhos, mas também de atuar como comunicador de informações ao cérebro e ao sistema neuroendócrino. Por essa razão, e como consequência do estado inflamatório gerado pelo exercício, as alterações da função imunológica são acompanhadas por modificações sistêmicas caracterizadas por hipertermia, astenia, predisposição a infecções, fadiga e alterações tissulares, que levam a uma redução do desempenho desportivo⁴⁶.

Recentemente, vários estudos realizados em atletas de elite demonstraram que o treinamento diário de alto nível, ao longo da temporada de competição, provoca marcadas alterações no sistema imunológico, tanto em condições basais quanto durante o exercício máximo^{6,7,47}. As alterações imunológicas observadas nos atletas parecem poder estar associadas com reduções da capacidade de resistência e do desempenho. Estes dados sugerem que alterações do sistema imunológico podem estar implicadas no mecanismo de fadiga muscular^{15,31}.

No nosso grupo de trabalho observamos que atletas em plena atividade de treinamento e competição apresentam modificações importantes na distribuição linfocitária e no seu estado de ativação⁴⁷. Esta alteração do sistema imunológico pode produzir danos tissulares e uma redução do desempenho. A etiologia destas lesões pode se relacionar com a infiltração tissular de células do sistema imunológico com capacidade inflamatória, ou pelos efeitos das citocinas e quimiocinas sobre células residentes nos tecidos. A relação entre os níveis de enzimas hepáticas e musculares que reflitam um comprometimento desses tecidos e alterações do sistema imunológico observadas em atletas contribuem para apoiar esta relação patogênica.

Estas variações imunológicas observadas nos desportistas podem estar relacionadas com a patogenia das lesões musculares e no estado sistêmico de inflamação^{23,31}. Por sua vez, as alterações tissulares podem perpetuar e ampliar a disfunção do sistema imunológico que estaria inicialmente desencadeada por variações hormonais, metabólicas e neuropsicológicas¹⁶.

6. CONCLUSÃO

Atualmente não são conhecidos com exatidão os efeitos do exercício físico agudo ou crônico sobre o sistema imunológico e tampouco estão definidos os mecanismos implicados na produção dessas variações linfocitárias de caráter funcional e/ou estrutural. De fato, foram observadas diferentes alterações metabólicas, endocrinológicas e neuropsicológicas induzidas pelo exercício agudo que podem agir sobre os componentes celulares do sistema imunológico. Se ainda acrescentamos o desconhecimento sobre os mecanismos imunomoduladores que o exercício crônico induz sobre o sistema imunológico, o conhecimento destas variações imunológicas induzidas pela atividade física regular a longo prazo, tanto durante uma temporada de competição quanto durante um exercício em suas fases aeróbica e anaeróbica, pode permitir a instauração de medidas terapêuticas que evitem as complicações associadas à prática de esportes de alto nível e favoreçam a melhora do desempenho dos atletas. A instauração de regimes de imunomodulação nesses atletas pode prevenir e auxiliar a recuperação da inflamação e do dano tissular. Nossos resultados apóiam este planejamento preventivo dos efeitos deletérios do esporte.

REFERÊNCIAS

- Prieto A, Reyes E, Sanz E, Alvarez-Mon M. Activación de las subpoblaciones de linfocitos a sus funciones efectoras. *Medicine* 1997;51:2263-7.
- Prieto A, Pérez A, Reyes E, Alvarez-Mon M. Tolerancia y autoinmunidad. *Medicine* 1997;51:2303-8.
- Córdova A. La fatiga muscular en el rendimiento deportivo. Madrid: Ind. ed. Síntesis, 1997.
- Córdova A. Compendio de fisiología para ciencias de la salud. Madrid: Ind. ed. Interamericana-McGraw-Hill, 1994.
- Córdova A, Sada G, Villarrubia V, Alvarez-Mon M. Effects of training on serum zinc in CD+3 and CD+19 lymphocytes in sportsmen along a season. In: Collery Ph, Cobella J, Domingo JL, Etienne JC, Llobet JM, editors. *Metal ions in biology and medicine*. Paris: John Libbey, 1996; 667-9.
- Keats D, Cameron K, Morton AR. Exercise and the immune response. *Sports Med* 1988;5:248-67.
- Shephard RJ, Rhind S, Pang N. Exercise and the immune system. Natural killer cells. Interleukins and related responses. *Sports Med* 1994; 18:341-69.
- Shinkai S, Shore S, Shek PN, Shephard RJ. Acute exercise and immune function. Relationship between lymphocyte activity and changes in subset counts. *Int J Sports Med* 1992;13:452-61.
- Nash MS. Exercise and immunology. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26: 125-7.
- Galbo H. Hormonal and metabolic adaptation to exercise. Stuttgart: Verlag, 1983.
- Marco JC, Rodriguez H, Navas JF, Córdova A. La fatiga psicológica en el deportista. *Selección* 1995;4:129-36.
- Córdova A, Navas FJ, Seco J. Aspectos metabólicos de la fatiga muscular durante el ejercicio. *Arch Med Dep* 1995;48:283-91.
- Bunt JC. Hormonal alterations due to exercise. *Sports Med* 1986;3: 331-45.
- Kelley KW. Stress and immune function: a bibliographic review. *Ann Rech Vet* 1980;11:445-78.
- Laperriere A, Ironson G, Antoni MH, Schneiderman N, Klimas N, Fletcher MA. Exercise and psychoneuroimmunology. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:182-90.
- Reighlin S. Neuroendocrine-immune interactions. *N Engl J Med* 1993; 329:1246-53.
- Pedersen BK, Helle Bruunsgaard H. How physical exercise influences the establishment of infections. *Sports Med* 1995;19:393-400.
- Bellanti JA. *Immunology III*. Philadelphia: Saunders, 1985.
- Carrol MC. The role of complement and complement receptors in induction and regulation of immunity. *Ann Rev Immunol* 1998;16:545-68.
- Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL. The effects of acute and chronic exercise on immunoglobulins. *Sports Med* 1991;11:183-201.
- Sigal LH, Ron Y. *Immunology and inflammation. Basic mechanisms and clinical consequences*. New York: McGraw-Hill, 1994.
- Prieto A, Pérez A, Reyes E, Alvarez-Mon M. Moléculas coestimuladoras, tanto solubles como de membrana implicadas en la presentación antigénica y en la respuesta inmune. *Medicine* 1997;51:2255-62.
- Mazzeo RS. The influence of exercise and aging on immune function. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:586-92.
- Córdova A. Nutrición y envejecimiento: papel de los oligoelementos en la nutrición del anciano. Valladolid: Universidad de Valladolid (en prensa).
- Sancho L, De La Hera A, Nogales A, Martínez C, Alvarez-Mon M. Induction of NK activity in newborns. *N Engl J Med* 1986;314:57-8.
- Alés Martínez J, Alvarez-Mon M, Merino F, et al. Decreased TcR CD3 + cell numbers in healthy aged humans. Evidence that T cell defects are masked by a reciprocal increase in TcR CD3 CD+ natural killer cells. *Eur J Immunol* 1988;8:1827-30.
- Watson RR, Eisinger M. *Exercise and disease*. Boca Raton: CRC, 1992.
- Shephard RJ, Pang N. Immunological hazards from nutritional imbalance in athletes. *Exerc Immunol Rev* 1998;4:22-48.
- Córdova A, Alvarez-Mon M. Serum magnesium and immune parameters after maximal exercise in elite sportmen. Are they related? *Magnesium Bul* 1996;18:1-5.
- Bogden JD, Oleske JM, Lavenhar MA, et al. Effects of one year of supplementation with zinc and other micronutrients on cellular immunity in the elderly. *J Am Col Nutr* 1990;9:214-25.
- Córdova A, Alvarez-Mon M. Behaviour of zinc in physical exercise: a special reference to immunity and fatigue. *Neurosci Biobehav Rev* 1995;19:439-45.
- Ksnig D, Weinstock C, Keul J, Northoff H, Berg A. Zinc, iron, and magnesium status in athletes. Influence on the regulation of exercise-induced stress and immune function. *Exerc Immunol Rev* 1998;4: 2-21.
- Snyder BK, Sigal LH. Nutrition and immunity. In: Sigal LH, Ron Y, editors. *Immunology and inflammation. Basic mechanisms and clinical consequences*. New York: McGraw-Hill, 1994:509-18.
- Jensen M, Fossum C. Effects of acute physical stress on immune competence in pigs. *Am J Vet Res* 1993;54:596-601.
- Selye H. *Stress in health*. Boston: Butterworth Inc., 1976.
- Verde TJ, Scott GT, Moore RW, Pang S, Shephard RJ. Immune responses and increased training of the elite athlete. *J Appl Physiol* 1992; 73:1494-9.
- Blalock JE. Neuroendocrine peptide receptors on cells of the immune system. In: *Neuroimmunoenocrinology*. 2nd ed. Basel, Switzerland: Karger, 1992:84-105.
- Lin SY, Jan MS, Chen HI. The effect of chronic and acute exercise on immunity in rats. *Int J Sports Med* 1992;14:86-92.
- Payan DG, McGillis JP, Goetz EJ. *Neuroimmunology*. *Adv Immunol* 1986;39:299-323.
- Blalock JE. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol Rev* 1989;69: 1-32.
- Ferry A, Weill BL, Rieu M. Immunomodulations induced in rats by exercise on a treadmill. *J Appl Physiol* 1990;69:1912-5.
- Alvarez-Mon M, Kehrl JH, Fauci AS. A potential role for adrenocorticotropin in regulating human B lymphocyte functions. *J Immunol* 1985; 135:3823-6.
- Kelley KW, Arkins S, Li YM. Growth hormone, prolactin, and insulin-like growth factors: new jobs for old players. *Brain Behav Immunol* 1992;6:317-26.
- Kappel M, Tvede N, Galbo H, et al. Evidence that the effect of physical exercise on NK cell activity is mediated by epinephrine. *J Appl Physiol* 1991;70:2530-4.
- Pedersen BK. Influence of physical activity on the cellular immune system: mechanisms of action. *Int J Sports Med* 1991;12:S23-9.
- Ferry A. Influences de l'exercice musculaire sur le système immunitaire: exemples d'immunomodulation. *Sci Sports* 1989;4:25-40.
- Córdova A, Sada G, Villarrubia V, Alvarez-Mon M. Effects of training on serum zinc in CD+3 and CD+19 lymphocytes in sportsmen along a season. In: Collery Ph, Cobella J, Domingo JL, Etienne JC, Llobet JM, editors. *Metal ions in biology and medicine*. Paris: John Libbey, 1996; 667-9.

Traduzido para a língua portuguesa por:
José Kawazoe Lazzoli
Editor-Chefe da Revista Brasileira de Medicina do Esporte
Primeiro-Secretário da Sociedade de Medicina Desportiva do Rio de Janeiro
Professor do Departamento de Morfologia da Universidade Federal Fluminense,
Niterói, RJ
Diretor do ERGOCENTER – Instituto Petropolitano de Ergometria, Petrópolis, RJ