

Influências do exercício na resposta imune

Luiz Fernando Pereira Bicudo Costa Rosa¹ e Mauro W. Vaisberg²

RESUMO

O estudo da relação entre o exercício e a resposta imune teve grande impulso a partir da metade da década de 70, tendo como principais áreas de interesse o estudo da infecção de vias aéreas superiores em atletas submetidos a grandes esforços, o exercício como modelo de estresse e a resposta do treinamento como resposta adaptativa frente a situações de estresse. A descrição da interação entre os sistemas imune e neuroendócrino foi de importância capital no desenvolvimento desses estudos. O exercício gerando um desvio da homeostase orgânica leva à reorganização das respostas de diversos sistemas, entre eles o sistema imune. É adequado dividir a resposta ao exercício em resposta aguda, resposta transitória ao estresse e resposta de adaptação crônica, na qual o treinamento capacita o organismo a lidar com o estímulo estressante de maneira mais adequada. Ambas as respostas afetam os diversos componentes do sistema imune, tanto a resposta inata em seu componente celular compreendendo neutrófilos, macrófagos e células *natural killer*, como em seu componente humoral, proteínas de fase aguda, sistema do complemento e enzimas, como o sistema imune adaptativo, em seu componente celular (linfócitos T e B), como no componente humoral (anticorpos e citocinas). Apesar das incorreções que cometemos quando das generalizações, podemos dizer que, de modo geral, o exercício de intensidade moderada, praticado com regularidade, melhora a capacidade de resposta do sistema imune, enquanto o exercício de alta intensidade

praticado sob condições estressantes provoca um estado transitório de imunodepressão.

Palavras-chave: Exercício. Sistema imune. Linfócitos. Neutrófilos. Macrófagos. Células Natural Killer.

ABSTRACT

Exercise influence on immune response

The study of the influence of exercise on immune response is a field in constant grow since the 1970s. The main areas studied are infection of upper respiratory airways in athletes submitted to extenuating exercises, the exercise as a model of stress and the effects of training as an adaptive mechanism to cope with stress. Exercise promotes an imbalance in organic homeostasis, and all of the systems, including the immune system, must adequate their function to this new situation. The responses to exercise can be expressed as acute response, a transitory response to stress and chronic adaptive response, when training provides better conditions for the organism to cope with stress. In both situations the components of the immune system, the cellular and humoral arms of the innate and adaptive systems, are affected by exercise. Not as a rule, one can say that moderate exercise is associated with a better function of the immune system and high intensity exercise in stressful situations is associated with a transitory state of immunodepression.

Key words: *Exercise. Immune system. Lymphocytes. Neutrophils. Macrophages. Natural killer cells.*

1. Professor Associado do Departamento de Histologia –ICB/USP – São Paulo.

2. Médico da Disciplina de Imunologia – Unifesp/EPM – São Paulo.

Recebido em: 27/11/01

Segunda versão recebida em: 4/4/02

Aceito em: 18/5/02

Endereço para correspondência:

Mauro W. Vaisberg

Disciplina de Imunologia Unifesp/EPM

Rua Botucatu, 862 – Edifício Ciências Biomédicas, 4º andar

04023-062 – São Paulo, SP

E-mail: maurovaisberg@uol.com.br

INTRODUÇÃO

Há pouco mais de 100 anos, em 1893, foi publicado o primeiro artigo relatando alterações encontradas em células do sangue após a prática de exercício físico¹. Até o início da década de 70 foi pouco expressiva a produção científica relacionando exercício e sistema imune, porém, a partir dessa época, houve aumento exponencial dos trabalhos nesse campo.

A explosão de conhecimentos na área de imunologia a partir da metade da década de 70, associada a alto desen-

volvimento tecnológico, permitiu mais ampla investigação do exercício em algumas áreas fundamentais, a saber, no estudo das causas de infecções de vias aéreas superiores que ocorrem em atletas submetidos a esforços extenuantes, no estudo do exercício como modelo de estresse e no estudo da influência do exercício crônico como resposta adaptativa frente a situações de estresse. Este último tipo de pesquisa assume grande importância no estudo da resposta imune de indivíduos que praticam esporte, mesmo sem cunho profissional, com repercussões, inclusive, do ponto de vista da saúde pública.

Teve importância capital no desenvolvimento dessa área a descrição, feita por Besedovsky *et al.*², da interação entre as respostas dos sistemas neuroendócrino e imunológico. Hoje sabemos que o sistema imunológico produz hormônios, neuropeptídeos, neurotransmissores e receptores para esses fatores, assim como o sistema neuroendócrino produz citocinas e seus receptores, ocorrendo regulação intra e intersistemas por esses fatores solúveis^{3,4}.

Nesta revisão tentaremos, de maneira sucinta e acessível àqueles que não estão familiarizados com a imunologia, analisar como o exercício influencia a resposta do sistema imune e quais os fatores envolvidos, principalmente os hormonais.

O sistema imunológico é dividido em dois grandes ramos: o sistema inato e o adaptativo. O sistema inato caracteriza-se por responder aos estímulos de maneira não específica. O sistema imune adaptativo caracteriza-se por responder ao antígeno de modo específico, apresentando memória. O primeiro é composto por células: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e células *natural killer*, e por fatores solúveis: sistema complemento, proteínas de fase aguda e enzimas. O segundo é composto por células: linfócitos T e B e por fatores humorais, as imunoglobulinas. Essa divisão é didática e elementos do sistema inato podem agir como efetores do sistema adaptativo.

O exercício físico gera um desvio do estado de homeostase orgânica, levando à reorganização da resposta de diversos sistemas, entre eles o sistema imune. Assim, os componentes acima citados da resposta imune vão sofrer modificações de acordo com o estímulo recebido⁵.

Apesar de o exercício ser genericamente classificado como um estímulo estressante⁶, parece-nos mais adequado dividir a resposta ao exercício em dois componentes: resposta aguda e adaptação crônica¹. A resposta aguda é reação transitória a estresse, enquanto o estímulo crônico gera a resposta de adaptação crônica ao exercício, que habilita o organismo a tolerar de maneira mais adequada o estresse.

Os mecanismos que modulam a resposta imune ao exercício podem ser divididos em três grupos: hormonais^{7,8}, metabólicos⁹ e mecânicos¹⁰.

Entre os hormônios que, durante o exercício, atuam no sistema imune, os principais são as catecolaminas (epinefrina), o cortisol, hormônio do crescimento (GH) e peptídeos opióides (endorfinas), cujas ações serão citadas adiante.

Entre os fatores metabólicos e mecânicos, devemos citar a glutamina⁹, aminoácido fundamental no metabolismo de células musculares e de células do sistema imune, a hipóxia, hipertermia⁸ e a lesão muscular gerando processo inflamatório localizado¹⁰.

SISTEMA IMUNE NA RESPOSTA AGUDA AO EXERCÍCIO

As alterações da resposta imune, temporárias, causadas por uma sessão de exercício são conhecidas como resposta aguda ao exercício. As principais alterações encontradas são as descritas adiante, devendo-se, no entanto, ressaltar que pequenas mudanças nos sistemas experimentais podem provocar alterações significativas das respostas, que podem dar margem a resultados conflitantes.

Leucócitos

Exercício de alta intensidade (acima de 60% do $\dot{V}O_2\text{max}$) se associa a uma alteração bifásica dos leucócitos circulantes. No pós-exercício imediato é visto um incremento de 50 a 100% do número total de leucócitos, aumento que se dá principalmente às custas de linfócitos, neutrófilos e em menor proporção de monócitos¹. Após um período de recuperação, de cerca de 30 minutos, é detectada queda acentuada do número de linfócitos, que pode ser de 30 a 50% do nível pré-exercício, que perdura por três a seis horas, queda do número de eosinófilos e persistência da neutrofilia^{11,12}.

Essas alterações decorrem da secreção de epinefrina e cortisol. Atividades com intensidade acima de 60% do $\dot{V}O_2\text{max}$ provocam aumento agudo de secreção desses hormônios e aumento da densidade dos receptores β_2 -adrenérgicos^{13,14}. As concentrações de epinefrina caem rapidamente após o exercício, em contraste com o cortisol, cuja secreção tem início mais lento, porém permanece elevado na circulação por mais de duas horas após o exercício¹.

Neutrófilos

A resposta dos neutrófilos polimorfonucleares a uma sessão única de exercício está na dependência da intensidade deste. A neutrofilia vista logo após o exercício é decorrente da demarginação provocada por alterações hemodinâmicas, associada à ação de catecolaminas. Várias horas após o exercício ocorre um segundo pico de neutrofilia, conseqüente à mobilização de células da medula óssea em resposta à elevação das concentrações plasmáticas de cortisol¹⁵.

Com relação à resposta funcional ao exercício, o trabalho moderado associa-se a aumento de função do neutrófilo. Aumento das funções quimiotática e fagocítica é descrito, bem como da capacidade microbicida, embora a literatura traga relatos contraditórios¹⁶.

O exercício de máxima intensidade está associado a diminuição funcional da maioria das atividades de neutrófilos. No entanto, a evidência de que o exercício progressivo até a exaustão aumenta a capacidade fagocítica, associada ao achado de aumento de atividade de elastase no plasma, indicando degranulação, sugere que a supressão relatada de funções neutrofílicas possa estar relacionada a um período refratário pós-exercício¹⁷.

Monócito/macrófago

O estresse do exercício parece ter efeito estimulante na maioria das funções das células da série monócito/macrófago.

O exercício agudo provoca monocitose transitória, decorrente da ação de catecolaminas. Exercício exaustivo durante a inflamação diminui o número de macrófagos recrutados para o sítio inflamatório¹⁵.

Com relação à função, são descritos aumentos de parâmetros de várias funções, como quimiotaxia, fagocitose e atividade citotóxica, possivelmente associados à secreção aumentada de cortisol, prolactina e tiroxina^{1,18}. Foi demonstrado também aumento da capacidade tumoricida dos macrófagos peritoneais, provavelmente decorrente da maior produção de TNF α e de óxido nítrico. Devemos ressaltar que a importância dessa atividade antitumoral na resistência a tumores não é conhecida e que alguns estudos não mostram esta atividade de maneira tão evidente^{1,19}.

O exercício exaustivo está associado à diminuição da expressão do MHC de classe II, estrutura fundamental na apresentação do antígeno, assim como à queda de função antiviral de macrófagos alveolares. Essas alterações associam-se ao aumento das concentrações plasmáticas de catecolaminas²⁰.

Células *natural killer*

As células *natural killer* (NK), população de origem linfóide, são aquelas que demonstram maiores alterações frente ao exercício. No período imediato pós-esforço essas células apresentam aumento de 150 a 300% em número no sangue periférico, sendo provável que esta resposta se deva à maior densidade de receptores β -adrenérgicos em sua superfície celular. Esse aumento é transitório e após 30 minutos há retorno aos níveis pré-exercício, provavelmente por ação do cortisol. Atividade física de longa duração (acima de 90 minutos) associa-se a menor aumento do número de células NK, talvez por já ocorrer influência do cortisol¹.

Com relação à atividade funcional, após exercício de alta intensidade ocorre aumento de 40 a 100% da atividade citotóxica de célula NK (NKCA). Epinefrina e cortisol têm influência apenas na redistribuição da célula. Quanto à alteração funcional, é provável que esta resposta ocorra por ação de endorfinas¹.

Com a interrupção do esforço, após um período de uma a duas horas, há queda para valores de 25 a 40% do inicial da atividade citotóxica total do compartimento sanguíneo. Tal achado é motivo de controvérsia. Uma explicação possível seria a queda do número de células. Outras possibilidades seriam a secreção de prostaglandinas por neutrófilos e macrófagos ou influência hormonal²¹. Estudos recentes sugerem que, embora ocorra queda da atividade citotóxica total, na verdade é mantido aumento da atividade citotóxica por célula²².

Subpopulações linfocitárias

O linfócito T supressor/citotóxico (CD8) apresenta aumento de 50 a 100% após o exercício agudo. Linfócito T auxiliador/indutor (CD4) e linfócito B mostram poucas alterações com o exercício. Com relação à capacidade funcional, é relatada diminuição da proliferação linfocitária após exercícios de alta intensidade, persistindo esta resposta por várias horas após uma maratona²³.

A inibição da proliferação linfocitária é decorrente, principalmente, da ação da epinefrina e do cortisol. A administração de epinefrina *in vivo* está associada à redução de responsividade de linfócitos a mitógenos. *In vitro*, a estimulação de receptores β_2 -adrenérgicos por epinefrina pode inibir a proliferação linfocitária²⁴, a secreção de IL-2 e a expressão de receptores para IL-2²⁵. Cortisol também parece inibir a proliferação por ação direta na célula e por inibição da produção de IL-2¹⁹. Um mecanismo adicional de inibição do linfócito pode ser a ação sobre monócitos, diminuindo a expressão do MHC de classe II, portanto, a capacidade de atuação como célula acessória^{1,26}.

Imunoglobulinas

Após exercício de alta e média intensidade, tem sido descrito aumento das imunoglobulinas séricas. Alguns autores explicam tal achado pela contração do volume plasmático que se segue ao exercício, porém trabalhos nos quais esse parâmetro era corrigido ainda apresentavam aumento. Outra explicação apresentada é a de que o aumento de imunoglobulinas seria decorrente do afluxo de proteínas do extra para o intravascular, representadas principalmente por linfa rica em imunoglobulinas²⁷.

A produção *in vitro* de imunoglobulinas apresentava-se suprimida após exercício intenso em indivíduos não treinados, enquanto em atletas bem condicionados, o exercí-

cio, mesmo de alta intensidade, não provocava qualquer alteração²⁷. O mesmo padrão de resposta ocorria no estudo da resposta à vacinação, em que sujeitos não condicionados vacinados e submetidos a exercício intenso não apresentavam produção de anticorpos, enquanto atletas imunizados com toxóide tetânico imediatamente após uma maratona apresentaram produção normal do anticorpo após 14 dias²⁸.

Os estudos relacionando IgA secretória e exercício mostram comportamento diferente em relação às outras imunoglobulinas. É vista diminuição de até 50% dos valores basais em atletas de elite após esforço intenso. Esta queda está relacionada ao achado de maior incidência de infecções de vias aéreas superiores em atletas submetidos a grandes esforços²⁹.

Citocinas e proteínas de fase aguda

O exercício de alta intensidade está associado à lesão de células musculares e, por consequência, ao aparecimento da chamada resposta de fase aguda, que envolve o sistema do complemento, neutrófilos, macrófagos, citocinas e proteínas de fase aguda, que perdura por dias e, provavelmente, tem a finalidade de eliminar tecido lesado¹⁰. É relatado aumento de proteínas de fase aguda, como α 1-antitripsina, elastase e neopterina³⁰.

Com relação a citocinas, embora não exista um consenso com relação aos achados, são relatados aumento plasmático de IL-1 e IL-6 e aumento da excreção urinária de IL-1 β , do receptor solúvel de IL-2, IL-6, IFN- γ e de TNF- α , estando estes achados relacionados à intensidade do exercício^{5,31}. Por outro lado, a produção de citocina *in vitro* em geral está diminuída, com exceção de IFN- γ , que se apresenta aumentada³².

Considerações finais acerca da influência do exercício agudo na resposta imune

As alterações acima descritas referem-se à resposta ao exercício agudo, podendo ser entendidas como uma resposta ao estresse. Fica bem claro que, embora sejam transitórias, tais alterações podem assumir importância em decorrência da queda de algumas funções da resposta imune frente a exercícios de alta intensidade. No entanto, mesmo frente a estímulo de alta intensidade, a resposta de neutrófilos e macrófagos se mantém ou até mesmo se mostra aumentada.

ADAPTAÇÃO CRÔNICA AO EXERCÍCIO E A RESPOSTA IMUNE

Procuramos nesta sessão sintetizar as modificações provocadas no sistema imunológico em função da prática regular do exercício. Voltamos a ressaltar a existência de al-

guns resultados conflitantes na literatura em função de diferentes modelos adotados. No entanto, procuramos colocar os achados em que há um consenso entre os diferentes autores.

O exercício vai afetar várias linhagens celulares conforme detalhamos a seguir.

Neutrófilos

A resposta de neutrófilos ao exercício crônico está na dependência da intensidade do treinamento. Assim, o exercício moderado acarreta aumento dessas células, que se mantém mesmo durante o repouso. Exercício de alta intensidade provoca queda do número de neutrófilos. Quanto à capacidade funcional, existe uma controvérsia grande na literatura e, enquanto alguns autores demonstram diminuição da produção dos reativos intermediários do oxigênio e diminuição da capacidade microbicida, outros autores demonstram maior capacidade quimiotática e da fagocitose. Esses dados, embora contraditórios, não são excludentes e podem decorrer de diferenças metodológicas^{1,15,33}.

Monócito/macrófago

Da mesma forma que no exercício agudo, na resposta crônica ao exercício ocorre aumento da atividade do macrófago³⁴. Embora sejam poucos os estudos feitos com essa célula, em modelos experimentais murinos foi demonstrado que macrófagos esplênicos de animais treinados aumentam a resposta proliferativa de esplenócitos a Con-A. Da mesma forma, o treinamento resultou em aumento da atividade metabólica, atividade enzimática lisossomal e atividade fagocítica de macrófagos peritoneais^{1,15,35,36}.

Células NK

A alteração funcional da célula NK é bastante evidente, ocorrendo aumento da atividade citotóxica (NKCA), tanto em atletas idosos³⁷ como em jovens³⁸. Mulheres idosas treinadas têm aumento de 57% da NKCA em relação a mulheres sedentárias³⁷. Tais achados foram relacionados à diminuição da taxa de gordura corporal e também a aumento da secreção de β -endorfinas. Esta relação com opiáceo foi confirmada por modelo experimental⁷.

Linfócitos

A resposta proliferativa da célula T a mitógeno é maior no idoso treinado quando comparada com indivíduos não treinados^{39,40}. Modelos experimentais confirmam esse achado, demonstrando que ratos submetidos a treinamento em esteira a 75% do $\dot{V}O_{2max}$ cinco vezes por semana apresentaram resposta proliferativa similar à de ratos jovens^{1,5}.

Repercussão da prática regular do exercício na resposta imune

A prática regular do exercício provoca alterações, tanto da imunidade inata como da adaptativa. Estudos epidemiológicos sugerem que indivíduos que se exercitam têm menor incidência de infecções bacterianas e virais e também menor incidência de neoplasias^{5,41,42}.

INFECÇÃO E EXERCÍCIO

O exercício de média intensidade está associado a diminuição de episódios de infecção, possivelmente decorrente da melhoria de funções de neutrófilo, macrófago e células NK⁴³. Porém, o exercício, quando praticado além de determinado limite, se associa a aumento da incidência de doenças infecciosas, notadamente das vias aéreas superiores (IVAS). Tal associação é tema recorrente de estudos, devido à importância que assume no esporte profissional^{44,45}.

Entre as várias hipóteses feitas para explicar tal ocorrência, devemos citar a teoria da curva em “J” de Niemann e Canarella, a teoria da janela aberta de Pedersen e Ullum e o modelo neuroendócrino de Smith e Wiedeman, que propõem, sob enfoques distintos, a existência de período de imunossupressão após exercício de alta intensidade^{1,45}.

CONCLUSÕES

O benefício do esporte para a saúde do indivíduo é um conceito arraigado no imaginário popular. Embora não

possa ser aceito como verdade absoluta, esta idéia tem sua comprovação em dados epidemiológicos citados no início deste artigo, evidenciando menor incidência de doenças bacterianas e virais, assim como menor incidência de neoplasias na população que pratica exercícios físicos⁴⁷. Dados obtidos em modelos experimentais demonstram que animais treinados têm menor proliferação ou mesmo bloqueio da progressão de células tumorais injetadas, assim como melhor evolução em alguns modelos de infecção^{34,46,47}, sugerindo que o exercício, quando praticado dentro de limites fisiológicos, acarreta benefícios para todos os sistemas orgânicos, incluindo-se aqui o sistema imune.

A superação da barreira do fisiológico, levando o indivíduo a um estado de *overtraining*, visto tanto em modelos experimentais⁴⁸ como em humanos⁴⁴, provoca distúrbios, notadamente infecções de vias aéreas superiores, principalmente em atletas de alta *performance*, tanto em períodos de treinamento intenso como de competição, podendo, no entanto, ocorrer em atletas recreacionais que se submetam a grandes esforços. Habitualmente, tal fato não ocorre com o atleta que pratica o exercício dentro de limites que não sejam um “estresse” orgânico e psíquico constantes.

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

REFERÊNCIAS

1. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL. The immune response to exercise. *Semin Hematol* 1994;31:166-79.
2. Besedovsky H, del Ray A, Sorkin E, Da Prada M, Burri R, Honneger C. The immune response evokes changes in brain noradrenergic neurons. *Science* 1983;221:564-6.
3. Blalock JE. The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunol Today* 1994;15:504-11.
4. Ottaway CA, Husband AJ. The influence of neuroendocrine pathways on lymphocyte migration. *Immunol Today* 1994;15:511-7.
5. Shephard RJ, Shek PN. Potential impact of physical activity and sport on the immune system – A brief review. *Br J Sports Med* 1994;28:247-55.
6. Cannon JG, Meydani SN, Fielding RA. Acute phase response in exercise. Part II: associations between vitamin E, cytokines, and muscle proteolysis. *Am J Physiol* 1991;260:R1235-40.
7. Jonsdottir IH, Hoffman P, Thorèn P. Physical exercise, endogenous opioids and immune function. *Acta Physiol Scand* 1997;640:47-50.
8. Pedersen KB, Klokke M, Kappel M. Possible role of hyperthermia and hypoxia in exercise-induced immunomodulation. In: Pedersen KB, editor. *Exercise immunology*. New York: Chapman & Hall, 1997:61-73.
9. Curi R, Newsholme P, Pithon-Curi TC, Pires-de-Melo M, Garcia C, Homem-de-Bittencourt Jr. PI, Guimarães ARP. Metabolic fate of glutamine in lymphocytes, macrophages and neutrophils. *Braz J Med Biol Res* 1999;32: 15-21.
10. Evans WJ, Calmon JG. The metabolic effect of exercise-induced muscle damage. *Exerc Sports Sci Rev* 1991;19:99-125.
11. Kendall A, Hoffman-Goetz L, Houston M. Exercise and blood lymphocyte subset responses: intensity, duration, and subject fitness effects. *J Appl Physiol* 1990;69:251-60.
12. Gabriel H, Urhausen A, Kinderman W. Circulating leucocyte and lymphocyte subpopulations before and after intensive endurance exercise to exhaustion. *Eur J Appl Physiol* 1991;63:449-57.
13. Khan MM, Samsoni P, Silverman ED. Beta-adrenergic receptors on human suppressor, helper, and cytolytic lymphocytes. *Biochem Pharmacol* 1986;35:1137-42.
14. Maisel AS, Harris T, Rearden CA. β -adrenergic receptors in lymphocyte subsets after exercise: alterations in normal individuals and patients with congestive heart failure. *Circulation* 1990;82:2003-10.
15. Mackinnon, LT. Immunity in athletes. *Int J Sports Med* 1997;18:S62-8.
16. Smith J, Telford RD, Mason IB, Weideman MJ. Exercise, training, and neutrophil microbicidal activity. *Int J Sports Med* 1990;11:179-87.
17. Dufaux B, Order U. Plasma elastase, alpha-1-antitrypsin, neopterin, tumor necrosis factor, and soluble interleukin-2 receptor after prolonged exercise. *Int J Sports Med* 1989;10:434-8.
18. Costa Rosa LFBP, Safi DA, Curi R. Effect of hypo and hyperthyroidism on macrophages function and metabolism in rats. *Cell Biochem Funct* 1995;13:141-7.

19. Newsholme P, Costa Rosa LFBB, Curi R. The importance of macrophage fuel metabolism to its function. *Cell Biochem Funct* 1996;14:1-10.
20. Ceddia MA, Woods JA. Exhaustive exercise decreases macrophage antigen presentation to T-lymphocytes. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:S5-19.
21. Mackinnon LT, Chick TW, van As A. Effects of prolonged intense exercise on natural killer cell number and function. *Exercise Physiology Current Selected Research* 1988:77-89.
22. Nieman DC, Miller AR, Henson DA. The effect of high versus moderate intensity exercise on natural killer cell cytotoxic activity. *Med Sci Sports Med* 1993b;25:1126-34.
23. Nehlsen-Cannarella SL, Nieman DC, Jessen J. The effects of acute moderate exercise on lymphocyte function and serum immunoglobulins. *Int J Sports Med* 1991;12:391-8.
24. Costa Rosa LFBB. Effect of adrenaline upon lymphocyte metabolism and function. A mechanism involving cAMP and hydrogen peroxide. *Cell Biochem Funct* 1997;15:103-12.
25. Van Tits LJ, Michel MC, Grosse-Wilde H. Catecholamines increase lymphocyte beta-2-adrenergic receptors via a beta-2-adrenergic, spleen-dependent process. *Am J Physiol* 1990;258:191-202.
26. Azevedo RB, Costa Rosa LFBB, Lacava ZGM, Curi R. Effects of sexual steroidal hormones on lymphocytes and macrophages metabolism. *Cell Biochem Funct* 1997;15:293-8.
27. Poortmans JR. Serum protein determination during short exhaustive physical activity. *J Appl Physiol* 1970;30:190-2.
28. Brunsgaard H, Hartkopp A, Mohr T, Konradsen H, Heron I, Mordhorst CH, et al. In vivo cell-mediated immunity and vaccination response following prolonged, intense exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:1176-81.
29. Mackinnon LT, Chick TW, van As A, Tomasi TB. The effect of exercise on secretory and natural immunity. *Adv Exp Med Biol* 1987;216:869-76.
30. Smith DJ, Roberts D. Effects of high volume and/or intense exercise on selected blood chemistry parameters. *Clin Biochem* 1994;27:435-40.
31. Sprenger H, Jacobs C, Main M, Gressner AM, Prinz H, Weseman W, et al. Enhanced release of cytokines interleukin-2 receptors, and neopterin after long distance running. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;63:188-94.
32. Northoff H, Weinstock C, Berg A. The cytokine response to strenuous exercise. *Int J Sports Med* 1994;15:S167-71.
33. Costa Rosa LFBB, Safi DA, Medeiros MHG, Curi R, Bechara EJJ. Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in muscle and lymphoid organs of sedentary and exercised-trained rats. *Physiol Behav* 1995;56:1095-9.
34. Costa Rosa LFBB, Safi DA, Bechara EJJ, Curi R. Hormonal regulation of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in rat macrophages *Biochem Pharmacol* 1995;50:2093-8.
35. Costa Rosa LFBB, Curi R, Murphy C, Newsholme P. The synergistic effect of adrenaline and PMA or bacterial LPS on stimulation of pathways of macrophage lipid, glucose and glutamine metabolism and secretion of H₂O₂. Evidence for adrenaline induced enhancement of triacylglycerol hydrolysis, inhibition of glucose-6-phosphate dehydrogenase and activation of NADPH + dependent "malic" enzyme. *Biochem J* 1995;310:709-15.
36. Costa Rosa LFBB, Belmonte MA, Seelaender MCL. The effect of training on macrophage metabolism and function. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:S280.
37. Crist DM, Mackinnon LT, Thompson RF. Physical exercise increases natural cellular-mediated tumor cytotoxicity in elderly women. *Gerontology* 1989;35:66-71.
38. Berk LS, Nieman DC, Youngberg WS. The effect of long endurance running on natural killer cells in marathoners. *Med Sci Sports Exerc* 1990;22:207-12.
39. Pedersen KB, Nieman DC. Exercise immunology: integration and regulation. *Immunol Today* 1998;19:204-6.
40. Nieman DC, Berk LS, Simpson-Westenberg M. Effects of long endurance running on immune system parameters and lymphocyte function in experienced marathoners. *Int J Sports Med* 1989;10:317-23.
41. Hoffman-Goetz L. Exercise, natural immunity, and tumor metastasis. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:157-63.
42. Shepard RJ. Exercise in the prevention and treatment of cancer, an update. *Sports Med* 1993;15:258-80.
43. Nieman DC. Exercise immunology: practical applications. *Int J Sports Med* 1997;18:S91-100.
44. Peters EM. Exercise, immunology and upper respiratory tract infections. *Int J Sports Med* 1997;18:S69-77.
45. Bassit R, Santos RVT, Caperuto EC, Rogeri PS, Martins-Jr. E, Vaisberg M, et al. BCAA supplementation and the immune response of long-distance athletes. *Med Sci Sports Med. – International Society of Exercise and Immunology* 2001;33:22.
46. Newsholme EA, Newsholme P, Phil D, Curi R, Challoner E, Ardawi MS. A role for the muscle in the immune system and its importance in surgery, trauma, sepsis and burns. *Nutrition* 1988;4:261-8.
47. Bacurau RFP, Belmonte M, Seelaender MCL, Costa Rosa LFBB. The role of moderate exercise training on the metabolism of macrophages and lymphocytes from tumor-bearing rats. *Int J Sports Med* 2000;21:S80.
48. Santos RVT, Bacurau RFP, Navarro F, Costa Rosa LFBB. Characterization of physiological and immunological changes in rats with overtraining. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:S59.