

IMPORTÂNCIA DOS EFEITOS FISIOLÓGICOS DO EXERCÍCIO NA PROMOÇÃO DA SAÚDE

Importance of the physiological effects of exercise on health promotion

Fábio Santos Lira^{1,2*}, José Rosa Neto³, Gustavo Duarte Pimentel⁴, Erico Chaga Caperuto^{5,6}, Marco Tulio de Mello², Bruno Rodrigues^{6,7}, Schérolin de Oliveira Marques¹, Cláudio Teodoro de Souza¹, Ronaldo Vagner Thomatiele dos Santos^{2,8}

¹Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Brasil.

²Departamento de Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo, Brasil.

³Departamento de Fisiologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, Brasil.

⁴Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Ciências Médica, Universidade Estadual de Campinas, Brasil.

⁵Departamento de Biociências, Universidade Presbiteriana Mackenzie, Brasil.

⁶Departamento de Educação Física, Universidade São Judas Tadeu, Brasil.

⁷Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil.

⁸Departamento de Biociências, Universidade Federal de São Paulo, Campus Baixada Santista, Brasil

Endereço para Correspondência:

*Fábio Santos Lira, Laboratório de Fisiologia e Bioquímica do Exercício, Endereço: Av. Universitária, 1105, Bairro Universitário, Criciúma, SC, Brasil, CEP: 88806-000.

E-mail: fabiolira@unesc.net

Órgãos e instituições financiadoras:

Este estudo foi financiado pela FAPESP # 2007/00073-7.

Resumo

O exercício físico crônico realizado com intensidade e volume adequado, associado com suficiente tempo de recuperação, promove adaptações em diversos sistemas fisiológicos. Enquanto o exercício físico intenso e exaustivo é considerado um agente imunossupressor importante, este aumenta a incidência de infecções do trato respiratório superior. Em contrapartida, o exercício físico crônico moderado está associado com a prevenção de doenças, e é preconizado no tratamento complementar de muitas doenças crônicas. Os efeitos do exercício físico crônico ocorrem em consequência do treinamento físico induzir várias adaptações bioquímicas, fisiológicas e psicológicas benéficas. Mais recentemente, o efeito do exercício físico agudo e o treinamento sobre o sistema imunológico têm sido discutidos, e muitos estudos sugerem a importância do sistema imunológico na prevenção e recuperação parcial em situações fisiopatológicas. Atualmente, existem duas hipóteses importantes que podem explicar os efeitos do exercício físico e do treinamento sobre o sistema imunológico, e seus possíveis efeitos sobre a promoção da saúde. Estas hipóteses são: (1) o efeito do exercício físico sobre os hormônios e citocinas, (2) efeitos do exercício físico em modular a concentração de glutamina. Nesta revisão, discutiremos a hipótese que o exercício físico pode modular a função imunológica e a importância deste em relação a várias doenças, bem como ele pode perturbar a homeostase.

Palavras-chave: exercício físico; glutamina; inflamação; imunossupressão.

Abstract

Chronic physical exercise with adequate intensity and volume associated with sufficient recovery promotes adaptations in several physiological systems. While intense and exhaustive exercise is considered an important immunosuppressor agent and increases the incidence of upper respiratory tract infections [URTI], moderate chronic exercise has been associated with significant disease protection and is a complementary treatment of many chronic diseases. The effects of chronic exercise occur because physical training can induce several physiological, biochemical and psychological adaptations. More recently, the effect of acute exercise and training on the immunological system has been discussed, and many studies suggest the importance of the immune system in prevention and partial recovery in pathophysiological situations. Currently, there are two important hypotheses

that may explain the effects of exercise and training on the immune system, and its possible effects on health promotion. These hypotheses link [I] the effect of exercise upon hormones and cytokines [II] because exercise can modulate glutamine concentration. In this review, we discuss the hypothesis that exercise may modulate immune functions and the importance of exercise in respect to several diseases as well as how it may disrupt homeostasis.

Key-words: physical exercise, glutamine, inflammation, immunosuppression.

INTRODUÇÃO

Nos últimos 30 anos, o interesse nos aspectos práticos do exercício físico tem crescido. Este aumento no interesse pode ser decorrente do resultado de grandes avanços científicos nas últimas décadas, demonstrando que o exercício físico crônico desempenha um papel importante na prevenção de inúmeras doenças crônicas degenerativas (Costa, 2004; Wood et al. 2006), além de atuar como terapêutico no tratamento de várias condições fisiopatológicas (Costa, 2004). O exercício físico tradicional ou de forma alternativa, como a prática do yoga pode melhorar a qualidade de vida de pessoas saudáveis, bem como pessoas que sofrem de alguma doença crônica (Ullman, 2009).

O exercício físico agudo, assim como outros agentes estressantes, promove uma quebra homeostática, o que estimula alterações psicológicas, metabólicas, bioquímicas, hormonais e fisiológicas. Desta forma, o desenvolvimento de programas de treinamento físico pode promover várias adaptações em alguns sistemas fisiológicos, tais como o cardíaco, muscular, imunológico e outros, pois as alterações solicitadas pelo exercício físico reforçam a comunicação entre os diversos sistemas fisiológicos (Costa, 2004).

Costa (2004) discute os possíveis efeitos do exercício físico sobre o sistema imunológico, e como esta interação pode contribuir para a prevenção e tratamento de doenças, principalmente doenças crônicas. Apesar da morte prematura do Dr. Costa Rosa em maio de 2005, o grupo do Professor Costa Rosa foi influenciado por suas ideias, e continuou realizando vários estudos sobre a importância da imunologia do exercício físico na promoção da saúde e prevenção de doenças. Nesta revisão, discutiremos a importância

da glutamina sobre os efeitos do exercício físico sobre o sistema imune e os efeitos do exercício físico sobre o sistema imunológico durante algumas condições fisiopatológicas, especialmente durante a inflamação.

Exercício e Sistema Imunitário

Classicamente, o sistema imunitário é considerado um sistema de defesa, no entanto, estudos recentes têm demonstrado uma forte interação entre o sistema imunitário e vários outros sistemas fisiológicos. Essa interação multidirecional é possível porque existem receptores de citocinas em diversas células, e as células imunes apresentam receptores de hormônios e outras substâncias, tais como aminoácidos e glicose, que pode atuar sobre o sistema imunitário. Desta forma, o sistema imunitário também pode modular a produção e secreção hormonal, bem como a homeostase corporal (Nieman, 2007).

Os primeiros estudos sobre os efeitos do exercício físico sobre o sistema imunitário foram registrados em 1900 e demonstraram a ocorrência de leucocitose acentuada em roedores e seres humanos após o exercício físico (Wake et al., 1953; Charvat et al., 1957). No entanto, nos últimos 30 anos tiveram um impacto significativo na área de imunologia do exercício, pois aproximadamente 75% dos trabalhos foram publicados desde 1990 (Nieman, 2007).

O sistema imunitário tem vários componentes humorais e celulares em diferentes compartimentos do corpo (Nagatomi, 2006), e pode ser dividido em imunidade inata e adaptativa. A resposta inata é composta por macrófagos, neutrófilos, células matadora natural (*natural killer*), e fatores complementares, como defensinas. Além disso, a resposta inata constitui a primeira linha de defesa contra agentes estranhos (Woods et al., 2006). Vários estudos sugerem que alterações do sistema imune inato esta exacerbada em resposta ao exercício físico. O sistema imune adaptativo é composto por linfócitos e fatores secretados, tais como anticorpos, parece ser pouco afetado pelos esforços atléticos (Nieman, 2007), apesar do fato de que alguns trabalhos têm relatado alterações na proliferação de linfócitos e concentração de imunoglobulina A (IgA) salivar (Woods et al., 2006; Nieman, 2007).

Vários estudos apresentam evidências que o exercício físico crônico moderado (ou seja, treinamento físico) diminui a incidência de infecções, como o resfriado, muito comum durante treinamento intenso, em contraste, está associado ao aumento de infecções do

Exercício na Saúde, na Doença e no Esporte

trato respiratório superior (Nagatomi, 2006). O efeito positivo do exercício físico em outras doenças também foi reconhecido, há evidências crescentes de que um estilo de vida que inclui atividade física oferece proteção contra muitas doenças (Haskell et al., 2007).

O exercício físico atua sobre o sistema imunitário promovendo várias alterações. As células mais afetadas incluem linfócitos, macrófagos e neutrófilos, enquanto pouco se sabe sobre os efeitos sobre os eosinófilos e basófilos. As alterações mais comuns em função das células do sistema imunitário após exercício físico extenuante incluem: diminuição da função dos neutrófilos, diminuição da função dos linfócitos, como a produção de imunoglobulinas por células B, diminuição da proliferação de linfócitos quando as células são desafiadas por um mitógeno (ex. lipopolissacarídeos), e diminui em função dos macrófagos, tais como fagocitose e a produção de peróxido de hidrogênio (Costa, 2004; Nagatomi, 2006; Nieman, 2007; Woods et al., 2006). Adicionalmente, ocorrem mudanças após o exercício físico, alterações nas proteínas solúveis, incluindo a diminuição da concentração de IgA no plasma e saliva; grandes alterações no perfil das citocinas, incluindo um aumento de 100 vezes na produção de interleucina-6, e uma produção aumentada de mediadores anti-inflamatórios (Woods et al., 2006; Nieman, 2007).

Essas alterações são transitórias e a maioria destas alterações retorna aos valores basais algumas horas após o exercício físico, no entanto, existem algumas mudanças em longo prazo na resposta imune de atletas (Nieman, 2007). Vários fatores modulam a magnitude dos efeitos do exercício físico sobre o sistema imunitário, tais como o tipo, duração e intensidade do exercício físico, bem como a aptidão, a idade do sujeito e do estado nutricional (Costa, 2004).

O exercício físico pode ser considerado um imunodepressor potente quando realizado em uma intensidade elevada, resultando em imunossupressão e aumento na incidência de infecções. No entanto, se o exercício físico é realizado com intensidade moderada e recuperação suficiente, sua ação pode resultar em melhora da resposta imune (Costa, 2004; Woods et al., 2006).

Vários mecanismos podem estar envolvidos na modulação do efeito do exercício físico sobre o sistema imunitário, incluindo alterações induzidas sobre hormônios do estresse (Nieman, 2007), e alterações sobre o metabolismo celular da glutamina (Costa, 2004; Castell, 2003), alterações da temperatura corporal, aumento do fluxo sanguíneo, apoptose de linfócitos e desidratação (Nieman, 2007).

Ao longo dos últimos anos, duas linhas independentes de investigação surgiram e tentam estabelecer uma ligação entre exercício físico e sistema imunitário. Uma dessas linhas de pesquisa envolve alterações na concentração de glutamina plasmática e seu metabolismo (Costa, 2004; Castell, 2003), e a outra linha de raciocínio considera as alterações dos hormônios neuroendócrinos, especialmente as catecolaminas, cortisol e outros, induzida por exercícios físicos como o mecanismo de deficiência parcial do sistema imunitário (Nieman, 2007; Akerstrom e Pedersen, 2007).

Glutamina, resposta imune e exercício físico

A glutamina é um aminoácido condicionalmente essencial, que compreende 20% do total dos aminoácidos do plasma, e é ativamente produzido em órgãos como o fígado, rins, pulmões e músculo esquelético (Castell, 2003). O músculo esquelético é o principal tecido envolvido na síntese e armazenamento de glutamina, e é responsável pela liberação de glutamina no sangue, e influencia a concentração plasmática de glutamina, assim como o metabolismo de glutamina em outros tecidos (Castell, 2003).

Linfócitos, macrófagos e neutrófilos são células que se dividem rapidamente e consomem glutamina em altas taxas, mesmo quando em repouso (Akerstrom e Pedersen, 2007). Assim, as concentrações de glutamina adequada permitem maior eficiência da função celular, tais como a proliferação de linfócitos, bem como alta atividade secretora e função fagocitária (Castell, 2003; Nieman, 1997). Além disso, foi demonstrado que a síntese de glutamina dessas células está sob regulação externa pela oferta de glutamina no tecido (Costa, 2004; Castell, 2003; Nieman, 1997). Uma diminuição na concentração de glutamina apresenta uma correlação elevada com aumento de doenças, especialmente infecções do trato respiratório [ITRS] (Castell, 2003; Pedersen; Hoffman-Goetz, 2000). Durante condições fisiopatológicas catabólicas, como o câncer, sepse, SIDA (nome por extenso) e politraumas, a mudança na concentração de glutamina está associada a alterações das funções do sistema imunitário, como a proliferação de linfócitos, fagocitose em macrófagos e produção de citocinas nessas células direciona à imunossupressão (Castell, 2003).

Estudos em seres humanos demonstraram que o exercício físico é inicialmente acompanhado por aumento na liberação de glutamina muscular e, conseqüentemente, um aumento na concentração plasmática de glutamina. Inversamente, uma redução

subsequente na concentração plasmática de glutamina tem sido observada durante o exercício físico exaustivo prolongado em humanos e roedores (Bassit et al., 2000; Santos et al., 2007a; Koyama et al., 1998). No entanto, o período durante o qual a concentração de glutamina no soro permanece reduzida não está bem estabelecido. Após uma prova de maratona, esta diminuição parece ser relativamente transitória, retornando aos valores basais após seis a nove horas. No entanto, os atletas que exibiam a síndrome de *overtraining* (excesso de treinamento) apresentavam baixas concentrações plasmáticas de glutamina, que permaneceu reduzida durante várias semanas (Bassit et al., 2000; Koyama et al., 1998).

O mecanismo pelo qual essa diminuição na concentração plasmática de glutamina ocorre durante o exercício físico prolongado e durante o período de recuperação não é bem compreendido. Durante o exercício físico prolongado, tem sido sugerido que a menor concentração plasmática de glutamina é promovida pelo aumento da captação de glutamina em vários tecidos, principalmente o fígado e os rins, enquanto que outras hipóteses sugerem que mudanças na liberação de glutamina no músculo esquelético por causa de uma deficiência parcial na síntese de glutamina no músculo esquelético (Negro et al., 2008; Newsholme; Calder, 1997). Em nosso laboratório, observamos uma redução de 50% da atividade da glutamina sintetase do músculo sóleo 24 h após a última sessão de exercício físico em ratos submetidos a treinamento físico moderado, sugerindo que o exercício físico diminui a síntese de glutamina no músculo esquelético durante a recuperação, e que esta diminuição pode contribuir para a diminuição da concentração de glutamina (Dos Santos et al., 2009).

Esta diminuição da glutamina plasmática se correlaciona com aumento dos sintomas de ITRS (Costa, 2004; Bassit et al., 2000; Bassit et al., 2002; Parry-Billings et al., 2002), devido ao comprometimento das funções celulares do sistema imunitário (Castell, 2003; Costa, 2004; Santos et al., 2007; Dos Santos et al., 2009; Bacurau et al., 2002). Parry-Billings et al. (2002) sugeriram que pequenas reduções (cerca de 10%) na concentração plasmática de glutamina são suficientes para promover o comprometimento das células do sistema imunitário, porque o consumo de glutamina por estas células pode ser diminuído. Em contraste, avaliações recentes sugerem que a magnitude da queda observada na concentração plasmática de glutamina após o exercício físico não é suficiente para comprometer a função imune celular (Hiscock e Pedersen, 2002; Moreira et al., 2007), ou

não é o único mecanismo (Costa, 2004; Hiscock e Pedersen, 2002). No entanto, estudos realizados com macrófagos e linfócitos de ratos treinados demonstraram que o exercício físico promove um aumento no consumo de glutamina após o exercício, bem como a importância da manutenção da concentração de glutamina na modulação da função celular durante e após o exercício físico (Haskell et al., 2007; Santos et al., 2007). Estes resultados de nosso laboratório e de outros estudos sugerem que a manutenção da concentração de glutamina durante e após o exercício físico é importante para a preservação da função imunológica e na diminuição do período da "janela aberta" (Bacurau et al., 2002; Bassit et al., 2000; Bassit et al., 2002; Koyama et al., 1998).

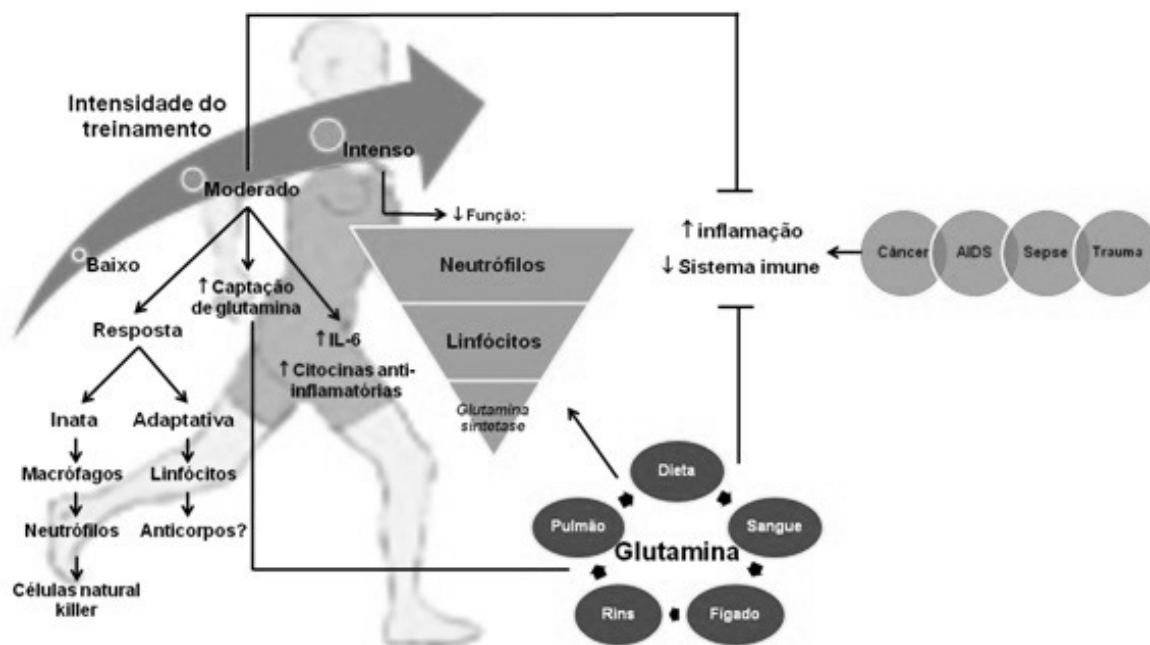


Figura 1. Efeitos benéficos do exercício físico moderado e da glutamina sobre a modulação da inflamação e sistema imune.

Exercício físico no tratamento de doenças crônicas

O exercício físico é uma modalidade de tratamento não farmacológico para várias doenças (Pedersen e Saltin, 2006) Além disso, é uma intervenção prazerosa e de baixíssimo custo, sem efeitos colaterais. Investigações a partir da década de 1960 mostraram os benefícios do exercício físico crônico sobre o tratamento de várias doenças, incluindo doenças cardíacas (Ullman, 2009; Warburton et al., 2007; McGavock et al.,

2004), diabetes tipo 2 (McGavock et al., 2004), desnutrição (Dos Santos et al., 2004), transplante renal (Riess et al., 2006), hipertensão arterial (Cornelissen e Fagard, 2005), obesidade (Strohacker e McFarlin, 2010), distúrbios psicológicos (Pedersen e Saltin, 2006), distúrbios do sono (Santos et al., 2007b) e outras doenças inflamatórias (Mathur e Pedersen, 2008; Nicklas et al., 2008).

Estudos mostram que, mesmo atividades de baixo nível físico, combinado com treino mental diário e dieta adequada, têm efeitos efetivos na prevenção de doenças e é realçada quando é acompanhada de atividade mental e bem-estar psicológico (Jennen e Uhlenbruck, 2004), uma vez que podem induzir a modificação do comportamento para uma vida saudável (Willison et al., 2005). No entanto, apesar dos resultados animadores, o maior problema com programas de exercícios físicos é que estes não são bem definidos, incluindo a sobrecarga de exercícios físicos adequados (intensidade e volume de exercício) (Costa, 2004). Na seção seguinte, vamos discutir o efeito do exercício crônico sobre o sistema imunitário, em especial, evidenciando os aspectos sobre a inflamação.

Inflamação

A inflamação é uma resposta do hospedeiro, natural do episódio infeccioso agudo, enquanto que a inflamação crônica tem sido considerada um sinal de infecção crônica. Hoje, sabe-se que a inflamação está associada com a iniciação de muitas doenças crônicas, como alguns cânceros, doenças respiratórias crônicas, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, caquexia, hipertensão e outros (Lira et al., 2009b; Petersen e Pedersen, 2005; Pedersen e Saltin, 2006).

Um estilo de vida sedentário tem uma relação direta com a fisiopatologia da inflamação e acelera o desenvolvimento de doenças crônicas, principalmente doenças cardiovasculares (Mathur e Pedersen, 2008; Nicklas et al., 2008). Por conseguinte, o exercício físico crônico moderado e baixo teor de gordura na alimentação, dieta rica em fibras tem sido sugerido como uma proteção contra doenças crônicas e inflamação (Soliman et al., 2009).

No entanto, a diminuição da inflamação induzida pelo exercício físico é dependente da relação das citocinas pró e anti-inflamatórias. Este equilíbrio pode ser modulado por diversos fatores, incluindo volume e intensidade do exercício, tipo de exercício, *fitness* e tecidos analisados. Vários tecidos, incluindo o músculo esquelético, tecido adiposo e

leucócitos, produzem e liberam citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α e citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 (Lira et al., 2009b; Lira et al., 2009c; Neto et al., 2009; Petersen e Pedersen, 2005; Soliman et al., 2009).

A maioria dos estudos em humanos indica que durante e após o exercício físico prolongado, as concentrações plasmáticas de citocinas [por exemplo, IL-6, IL-10, CSF e TNF] tem pico no final do exercício físico (Lira et al., 2009a; Woods et al., 2006), com exceção de IL-1ra, em que os picos acontecem 1-2 horas após o exercício físico (Pedersen e Hoffman-Goetz, 2000).

Nosso estudo mostrou que oito semanas de treinamento físico moderado em ratos aumentou a relação IL-10/TNF- α nos tecidos adiposo mesentérico e retroperitoneal. No entanto, o depósito mesentérico parecia ser mais sensível aos efeitos de intensidades moderadas de exercício que a gordura retroperitoneal, semelhante ao que acontece em humanos (Lira et al., 2009a). Além disso, recentemente, Soliman et al., (2009), encontraram expressão diminuída de IL-1 β , TNF- α e IL-10 no extensor digital longus [ELD] de ratos treinados, quando comparados a ratos sedentários. No sóleo, IL-1 β , TNF- α , IL-10 e níveis de proteína foram igualmente diminuídos em relação aos ratos sedentários, enquanto a expressão de IL-6 não foi afetada pelo protocolo de treinamento físico. Estes dados mostram que, em ratos saudáveis, oito semanas de treinamento físico aeróbico de baixo a moderado para regula a produção músculo esquelética de citocinas envolvidas no surgimento, manutenção e regulação da inflamação. No entanto, o exercício físico agudo exaustivo (intensidade moderada até a exaustão) apresenta efeito diferente em diferentes tecidos: no músculo, houve um efeito anti-inflamatório, observada em fibras tipo 2, enquanto que no tecido adiposo branco o exercício físico levou a expressão de citocinas pró-inflamatórias induzidas (Lira et al., 2009c).

CONCLUSÃO

Nesta revisão, nós discutimos as melhorias na qualidade de vida estimulada por treinamento físico aeróbico, como o exercício físico modula a função imune de algumas condições patológicas, bem como a importância da concentração de glutamina no plasma nessas condições. A partir de nossos estudos realizados com modelos animais, podemos

Exercício na Saúde, na Doença e no Esporte

concluir que o exercício físico, quando realizado cronicamente, pode reverter a imunossupressão e a inflamação causada pelas condições de catabólicas. Esses resultados demonstram a importância da relação do sistema imunitário e do exercício físico com relação ao abordar potenciais tratamentos para algumas doenças. Portanto, novos estudos são necessários para aprofundar o conhecimento disponível e para avaliar a possibilidade de transferência destes resultados aos seres humanos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Akerstrom TC, Pedersen BK. Strategies to enhance immune function for marathon runners: what can be done? *Sports Med.* 2007; 37(4-5):416-9.

Bacurau RF, Bassit RA, Sawada L, Navarro F, Martins E Jr, Costa Rosa LF. Carbohydrate supplementation during intense exercise and the immune response of cyclists. *Clin Nutr.* 2002;21(5):423-9.

Bassit RA, Sawada LA, Bacurau RF, Navarro F, Costa Rosa LF. The effect of BCAA supplementation upon the immune response of triathletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(7):1214-9.

Bassit RA, Sawada LA, Bacurau RF, Navarro F, Martins E Jr, Santos RV et al. Branched-chain amino acid supplementation and the immune response of long-distance athletes. *Nutr.* 2002;18(5):376-9.

Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension.* 2005;46(4):667-75.

Castell L. Glutamine supplementation in vitro and in vivo, in exercise and in immunodepression. *Sports Med.* 2003;33(5):323-45.

Charvat J, Polak H, Nemeč J. The influence of stress conditions on the motility of human leukocytes. *Int Rec Med Gen Pract Clin.* 1957 Dec;170(12):672-7

Costa RLF. Exercise as a Time-condition Effector in Chronic Disease: a Complementary Treatment Strategy. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2004;1(1):63-70.

Dos Santos Cunha WD, Giampietro MV, De Souza DF, Vaisberg M, Seelaender MC, Rosa LF. Exercise restores immune cell function in energy-restricted rats. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(12):2059-64.

Dos Santos RV, Caperuto EC, De Mello MT, Batista ML Jr, Rosa LF. Effect of exercise on glutamine synthesis and transport in skeletal muscle from rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009;36(8):770-5.

Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*. 2007; 39(1):1423-34.

Hiscock N, Pedersen BK. Exercise-induced immunodepression - plasma glutamine is not the link. *J Appl Physiol*. 2002;93(3):813-22.

Jennen C, Uhlenbruck G. Exercise and Life-Satisfactory-Fitness: Complementary Strategies in the Prevention and Rehabilitation of Illnesses. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2004;1:157-65.

Koyama K, Kaya M, Tsujita J, Hori S. Effects of decreased plasma glutamine concentrations on peripheral lymphocyte proliferation in rats. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1998;77(1-2):25-31.

Lira FS, Rosa JC, Yamashita AS, Koyama CH, Batista ML Jr, Seelaender M. Endurance training induces depot-specific changes in IL-10/TNF-alpha ratio in rat adipose tissue. *Cytokine* 2009a;45(2):80-5.

Lira FS, Rosa JC, Zanchi NE, Yamashita AS, Lopes RD, Lopes AC et al. Regulation of inflammation in the adipose tissue in cancer cachexia: effect of exercise. *Cell Biochem Funct*. 2009b; 27(2):71-5.

Lira FS, Koyama CH, Yamashita AS, Rosa JC, Zanchi NE, Batista ML Jr et al. Chronic exercise decreases cytokine production in healthy rat skeletal muscle. *Cell Biochem Funct*. 2009c; 27(7):458-61.

Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators Inflamm.* 2008;2008:109502.

McGavock JM, Eves ND, Mandic S, Glenn NM, Quinney HA, Haykowsky MJ. The role of exercise in the treatment of cardiovascular disease associated with type 2 diabetes mellitus. *Sports Med.* 2004;34(1):27-48.

Moreira A, Kekkonen RA, Delgado L, Fonseca J, Korpela R, Haahtela T. Nutritional modulation of exercise-induced immunodepression in athletes: asystematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61:443-60.

Nagatomi R. The implication of alterations in leukocyte subset counts on immune function. *Exerc Immunol Rev.* 2006; 12(1):54-71.

Negro M, Giardina S, Marzani B, Marzatico F. Branched-chain amino acid supplementation does not enhance athletic performance but affects muscle recovery and the immune system. *J Sports Med Phys Fitness.* 2008;48(2):347-51.

Neto JC, Lira FS, Oyama LM, Zanchi NE, Yamashita AS, Batista ML Jr et al. Exhaustive exercise causes an anti-inflammatory effect in skeletal muscle and a pro-inflammatory effect in adipose tissue in rats. *Eur J Appl Physiol* 2009;106(5):697-704.

Newsholme EA, Calder PC. The proposed role of glutamine in some cells of the immune system and speculative consequences for the whole animal. *Nutr.* 1997;13(7-8):728-30.

Nicklas BJ, Hsu FC, Brinkley TJ, Church T, Goodpaster BH, Kritchevsky SB et al. Exercise training and plasma C-reactive protein and interleukin-6 in elderly people. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(11):2045-52.

Nieman DC. Immune response to heavy exertion. *J Appl Physiol.* 1997;82(5):1385-94.

Nieman DC. Marathon training and immune function. *Sports Med.* 2007; 37(4-5):412-5.

Parry-Billings M, Budgett R, Koutedakis Y, Blomstrand E, Brooks S, Williams C et al. Plasma amino acid concentrations in the overtraining syndrome: possible effects on the immune system. *Med Sci Sports Exerc.* 1992;24(12):1353-8.

Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev.* 2000;80(3):1055-81.

Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports.* 2006;16(1):3-63.

Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* 2005;98(4):1154-62.

Riess KJ, Gourishankar S, Oreopoulos A, Jones LW, McGavock JM, Lewanczuk RZ et al. Impaired arterial compliance and aerobic endurance in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2006;82(7):920-3.

Santos RV, Caperuto EC, Costa Rosa LF. Effects of acute exhaustive physical exercise upon glutamine metabolism of lymphocytes from trained rats. *Life Sci* 2007a;80(6):573-8.

Strohacker K, McFarlin BK. Influence of obesity, physical inactivity, and weight cycling on chronic inflammation. *Front Biosci (Elite Ed).* 2010;1:98-104.

Santos RV, Tufik S, De Mello MT. Exercise, sleep and cytokines: is there a relation? *Sleep Med Rev.* 2007b;11(3):231-9.

Soliman S, Aronson WJ, Barnard RJ. Analyzing Serum-Stimulated Prostate Cancer Cell Lines After Low-Fat, High-Fiber Diet and Exercise Intervention. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2009;1-7.

Ullman D. A Review of a Historical Summit on Integrative Medicine. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2009;7(4):511-4.

Exercício na Saúde, na Doença e no Esporte

Vgontzas AN, Chrousos GP. Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:15-36.

Wake Rf, Graham Bf, Mcgrath Sd. A study of the eosinophil response to exercise in man. *J Aviat Med.* 1953 Apr;24(2):127-30.

Warburton DE, Taylor A, Bredin SS, Esch BT, Scott JM, Haykowsky MJ. Central haemodynamics and peripheral muscle function during exercise in patients with chronic heart failure. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007;32:318-31.

Willison KD, Mitmaker L, Andrews GJ. Integrating complementary and alternative medicine with primary health care through public health to improve chronic disease management. *J Complem Integrative Med.* 2005;2(1):1-23.

Woods JA, Vieira VJ, Keylock KT. Exercise, inflammation, and innate immunity. *Neurol Clin* 2006;24(3):585-99.