

Exercício físico e sistema imunológico: mecanismos e integrações

Carol Leandro¹
Elizabeth do Nascimento²
Raul Manhães-de-Castro²
José Alberto Duarte¹
Célia M.M.B. de-Castro³

¹ Laboratório de Bioquímica e Morfologia Experimental
Faculdade de Ciências do Desporto e de Educação Física
Universidade do Porto, Portugal

² Laboratório de Fisiologia da Nutrição Naide Teodósio
Departamento de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde (CCS)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Brasil

³ Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA)
Departamento de Medicina Tropical, CCS, UFPE, Brasil

RESUMO

O exercício físico induz alterações transitórias no sistema imunológico. A intensidade, a duração e o tipo de exercício determinam as alterações ocorridas durante e após esforço. Na resposta aguda ao exercício, os sistemas imunológico e neuroendócrino interagem através de sinais moleculares na forma de hormonas, citocinas e neurotransmissores. Consta-se a existência de um verdadeiro sistema de inter e intra-comunicação que participa, como um todo, na coordenação, integração e regulação dos eventos durante o esforço físico. Neste artigo, são relatados estudos evidenciando a influência dos diferentes tipos de exercício físico sobre a concentração e a função de componentes do sistema imunológico. Serão ainda discutidos pontos relevantes da integração entre o sistema nervoso, o sistema endócrino e em particular o sistema imunológico durante o exercício físico.

Palavras-chave: Exercício físico; resposta imune; sistema nervoso; sistema endócrino; sistema imunológico.

ABSTRACT

Physical exercise and immune system: mechanisms and integration processes

Physical exercise induces temporary changes on the immune system. Exercise-induced changes in the immune system are dependent on the intensity, duration and type of physical exercise. In the acute phase response to physical exercise, the neuroendocrine and the immune systems interact through molecular signals in the form of cytokines, hormones, and neurotransmitters. Indeed, there is a system of intra and intercommunication that participates as a whole in the coordination, integration, and regulation of the body during physical effort. In this review, we will discuss some earlier studies which described the influences of different kinds of physical exercise on the concentration and the function of the components of the immune system. Furthermore, we will discuss important points of the interaction between the neuroendocrine and the immune systems during and after exercise.

Keywords: Physical exercise; immune response; nervous system; endocrine system; immune system.

INTRODUÇÃO

Já está bem definido que o exercício físico (EF), enquanto modelo mensurável de indução de stress, provoca alterações funcionais no sistema imunológico (SI)^{7,32,35,74,80}.

Diferentes tipos e cargas de EF podem provocar alterações distintas nos parâmetros imunes³⁵. Alguns estudos vêm demonstrando que o EF moderado (<60% do $VO_{2máx}$) parece estar relacionado ao aumento da resposta dos mecanismos de defesa orgânica^{9,13,57,85,89,59}, enquanto que o EF mais intenso e prolongado (>65% do $VO_{2máx}$) ou o treino excessivo parecem enfraquecê-la^{13,22,29,43,56}.

Na base desta influência poderá estar a inter-relação existente entre o sistema nervoso (SN), o sistema endócrino (SE) e o SI⁵. De fato, durante a actividade física ocorre activação inicial do sistema nervoso simpático (SNS), que estimula a produção e a libertação de catecolaminas, hormonas e neurotransmissores relacionados ao stress³². Além disso, há também activação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) que parece possuir uma relação intrínseca com as componentes do SI, não só pela presença de receptores hormonais em leucócitos, mas também pela relação anatómica observada entre os três sistemas^{26,32}. Esta revisão tem por objectivo abordar os pontos relevantes da influência dos diferentes tipos de EF sobre a concentração e a funcionalidade de algumas componentes do SI. Para uma compreensão mais abrangente, serão relatados também estudos evidenciando a integração entre o SN, o SE e, em particular, o SI, observados durante o EF.

EXERCÍCIO FÍSICO E A IMUNIDADE

Diferentes tipos e cargas de EF podem provocar alterações distintas no SI³⁵. Neste sentido, é importante conhecer como o exercício agudo (carga súbita de EF), moderado (entre 50 a 65% do $VO_{2máx}$) ou intenso (acima de 65% do $VO_{2máx}$) podem influenciar alguns parâmetros da imunidade tanto celular como humoral^{13,35}.

Um estudo pioneiro nessa área foi realizado no início do século XX (1902) por Larrabee (para refs. ver⁵⁷), o qual verificou uma leucocitose em corredores a seguir uma maratona, decorrente, sobretudo, do aumento do número de neutrófilos na circulação. Contudo, a relação entre EF e SI tornou-se mais sólida

da a partir de observações realizadas por pesquisadores acerca do aumento da incidência de infecções do trato respiratório superior (IRTS) em atletas após treinamentos intensos ou prolongados, e/ou competições exaustivas^{29,42,56,77,80}. Os efeitos do EF sobre as componentes do SI são empiricamente conhecidos, apesar de só recentemente estarem a ser estudados os mecanismos subjacentes a estas influências.

De forma geral, o EF agudo provoca um aumento na concentração de leucócitos na circulação⁴⁵. A leucocitose observada durante e após o exercício decorre principalmente do aumento da concentração de neutrófilos^{35,45}. Este aumento parece resultar da migração de células do tecido endotelial para o sangue ou como parte da resposta inflamatória às lesões no tecido muscular^{70, 45,84}.

Os neutrófilos polimorfonucleares (PMN) compreendem a sub-população de leucócitos de maior número na circulação³⁵. Para desempenhar suas funções nos tecidos, os PMN migram na direcção de partículas a serem ingeridas (quimiotaxia)⁷⁸. Daí então podem reconhecer, aderir e engolfar muitos micróbios, bactérias e vírus (fagocitose) e descarregar o conteúdo de seus grânulos citoplasmáticos nos vacúolos fagocíticos (desgranulação)⁷⁸. Para além disso, os PMN são mediadores da lesão tecidual durante a inflamação, via libertação de espécies reactivas de oxigénio e outros factores tóxicos (actividade oxidativa)⁷⁹.

Os estudos sobre o efeito do EF moderado na função de PMN ainda são conflitantes. Muitos pesquisadores verificaram que o EF moderado parece auxiliar a quimiotaxia, a desgranulação e a actividade oxidativa dos PMN a seguir 1 hora de EF a 60% $VO_{2máx}$ ^{39,50,60,83,85}. Entretanto, Pyne et al⁷⁹ encontraram uma diminuição na actividade oxidativa de PMN em atletas a seguir 40 minutos de EF aeróbico a 65% do $VO_{2máx}$. Um estudo verificou um aumento na actividade oxidativa de PMN tanto em atletas quanto em sujeitos não-treinados antes e a seguir 1 hora de EF aeróbico a 60% do $VO_{2máx}$ ⁸³. Muns et al⁴⁹ verificaram um aumento da actividade fagocítica dos PMN em homens treinados 24 horas a seguir uma corrida de 20 km a 60% do $VO_{2máx}$. Por outro lado, Ortega et al⁶⁰ não encontraram alteração significativa na actividade fagocítica de PMN imediatamente a seguir 1 hora de bicicleta a 50% do $VO_{2máx}$ em

homens sedentários. A variabilidade do tempo de avaliação da função destas células a seguir o EF, o nível de aptidão física individual e os diferentes protocolos experimentais utilizados podem justificar os diversos resultados encontrados.

Contrariamente ao EF moderado, os estudos referentes à resposta funcional de PMN ao EF intenso parecem mais consistentes. Com excepção da actividade fagocítica e da desgranulação, as funções dos PMN parecem diminuir a seguir um EF intenso^{86,102}. Alguns estudos verificaram que a capacidade oxidativa destas células é temporariamente atenuada durante uma carga aguda de EF intenso (>85% do $VO_{2máx}$) e no período de recuperação^{28,78, 81,83}.

Pedersen e Bruunsgaard⁷² relatam que a imunossupressão observada é apenas evidente quando o EF é intenso e de longa duração (60 min ou mais).

Robson et al⁸² compararam o efeito de um EF a 80% $VO_{2máx}$ (durante 1 hora) com um EF a 55% $VO_{2máx}$ (durante 3 horas) em indivíduos activos. Estes autores verificaram, contudo, que durante e a seguir o esforço houve um aumento similar na contagem de PMN nas duas intensidades⁸². Curiosamente, a diminuição da actividade oxidativa e anti-bactericida destas células foi mais pronunciada a seguir o EF moderado⁸². Assim, as alterações nas funções dos neutrófilos parecem ser dependentes não somente da intensidade, mas também da duração do esforço.

Aliás, as alterações funcionais destas células em resposta a diferentes cargas de EF podem ser clinicamente significativas refletindo um estado de stress ou imunossupressão associados ao EF, assim como um indicativo de *overtraining*.

Outra linhagem de células fagocíticas inclui os mononucleados: monócitos e macrófagos¹⁰². Os monócitos são células disponíveis no sangue periférico que continuamente se diferenciam em macrófagos após migrarem para os tecidos¹⁰². Os macrófagos estão presentes em vários tecidos, órgãos e cavidades¹⁰¹. O EF agudo, independente da intensidade e da duração, parece provocar uma monocitose temporária²¹. Por outro lado, a quantificação de macrófagos nos tecidos em resposta a um EF é relativamente inacessível em humanos²¹.

Os fagócitos mononucleares são importantes células efectoras, altamente regulados por outras células (linfócitos T e B) e por mediadores químicos produ-

zidos pelo SNS e pelo eixo HPA¹⁰¹. Estão envolvidos na fagocitose e na actividade microbicida e antitumoral, manifestam uma função celular acessória como apresentadores de antigénio e promovem o desenvolvimento da imunidade mediada por linfócito^{100,102}. São também uma fonte de citocinas mediadoras das reacções inflamatórias e fisiopatológicas que acompanham a lesão celular¹⁰². Aspectos característicos dos macrófagos incluem a capacidade de aderência, a quimiotaxia, a produção de anião superóxido e a citotoxicidade^{17,103}. Estas células também possuem a capacidade de manifestar efeitos pró e antiinflamatórios sobre a função de outros tipos celulares¹⁰³.

O stress provocado pelo EF parece ter um efeito estimulador na função de macrófagos¹⁰¹. Tanto o EF moderado como o intenso podem aumentar várias funções destas células incluindo a quimiotaxia, a aderência, a produção de anião superóxido, a taxa de metabolismo do nitrogénio, a actividade citotóxica e a capacidade fagocítica^{21,53,62,98,99,102}. Os mecanismos subjacentes a estas respostas ainda permanecem desconhecidos, mas podem estar associados a factores neuroendócrinos^{23,60,63,75,101}. Ademais, ainda são necessários estudos que investiguem a significância fisiológica das alterações funcionais destas células. Em animais, Woods et al⁹⁹ observaram que tanto uma corrida exaustiva num tapete (18-35 m/min, 5% de inclinação, durante 2-4 h) quanto uma moderada (18 m/min, 5% de inclinação, durante 30 min) podem provocar um aumento da citotoxicidade antitumoral de macrófagos peritoneais. Outro estudo observou um aumento no processo fagocítico de macrófagos peritoneais de ratos submetidos à nataçãõ até a exaustão ou submetidos ao treino (90 minutos de nado durante 20 dias)²⁰. Entretanto, Davis et al¹⁵ verificaram recentemente que um EF extenuante de longa duração (2.5-3.5 h) pode provocar diminuição na actividade anti-viral de macrófagos alveolares e aumentar a susceptibilidade de infecções em ratos. Woods et al¹⁰⁰ também verificaram que o EF muito intenso e de curta duração induziu a uma redução na capacidade de apresentação de antigénios por macrófagos peritoneais em camundongos. De forma geral, o EF provoca alterações nestas células, contudo o efeito modulador parece depender do parâmetro a ser avaliado, da

intensidade, do tipo e mais pronunciadamente da duração do exercício. Todavia, a localização tecidual específica do macrófago estudado parece ser mais determinante.

Nos tecidos também são encontradas outros tipos de células do SI³⁶. Os linfócitos teciduais estão em equilíbrio dinâmico com aqueles do sangue e recirculam continuamente através de canais vasculares e linfáticos, de um órgão linfóide para o outro³⁶. O aumento da concentração destas células durante o EF agudo, moderado ou intenso, decorre do recrutamento de todas as suas populações (células *natural killer* (NK), linfócitos T e linfócitos B) para o compartimento vascular, constituindo uma resposta altamente estereotipada^{70,76}. Portanto, durante o exercício, é verificado um aumento de linfócitos em cerca de 50% a 100% em relação ao valor basal⁷⁶. No período de recuperação (30 minutos após o exercício), a contagem de linfócitos diminui de 30% a 50% abaixo dos níveis pré-exercício, permanecendo assim durante 3 a 6 horas⁷⁶.

Dentre as populações de linfócitos, as células NK parecem ser as mais responsivas imediatamente a seguir uma carga súbita de EF⁹⁷. As células NK são conhecidas por desencadearem defesa precoce contra certas infecções intracelulares⁹⁷. Deste modo, elas participam da exterminação de células tumorais e células infectadas por vírus (actividade citolítica), sem necessidade prévia de imunização ou activação⁹⁷.

Exercícios de vários tipos, durações e intensidades induzem o recrutamento de células NK para o sangue, assim como provocam alterações na actividade citolítica destas células^{37,73}. Tvede et al⁹³ estudaram a resposta das populações de linfócitos em ciclistas dinamarqueses durante 1 hora de EF em três diferentes intensidades de esforço (25, 50 e 75% do $VO_{2máx}$). Neste estudo, a linfocitose e posterior linfopenia foram observadas durante o EF a 50% e 75% do $VO_{2máx}$ ⁹³. Foi ainda verificado que a actividade citolítica de células NK e da linfocina activadora de células NK (LAK) aumentou durante todas as instâncias de esforço e foi suprimida 2 horas pós-esforço apenas a seguir o EF a 75% do $VO_{2máx}$ ⁹³.

De fato, a seguir 1 ou 2 horas de EF intenso de longa duração (>75 % durante 1 hora), a concentração de células NK e a actividade citolítica diminuem

em cerca de 25 – 40% do nível basal^{37,73}. E esta redução pode prolongar-se por até 2 – 4 horas a seguir o EF^{72,73}. Um estudo demonstrou que o EF exaustivo de força (*sets* de 10 repetições a 65% de 1-RM até a fadiga) em atletas treinados também provoca uma diminuição na função citolítica das células NK no período de recuperação (2 horas pós-esforço)⁵⁸. Da mesma forma, alguns pesquisadores observaram uma diminuição da actividade citolítica destas células em atletas remadores submetidos a um EF muito intenso de curta duração (6 minutos)⁵⁵. Neste sentido, a intensidade, mais do que a duração, parece ser responsável pelo grau de incremento de células NK na circulação e pelas alterações funcionais destas células. Vale salientar que a diminuição da actividade citolítica das células NK no período de recuperação pode suscetibilizar o indivíduo a infecções³⁵.

Durante um EF agudo ocorre também um aumento da concentração dos linfócitos T, seguido de uma diminuição no período de recuperação⁷⁶. Os linfócitos T podem ser divididos em sub-populações de acordo com as moléculas antigénicas de superfície co-receptoras: células T auxiliares (CD4+) e células T citotóxicas ou supressoras (CD8+)³⁵. As células T CD8+, entre outras funções, são responsáveis pela destruição de células infectadas por vírus ou de células tumorais³⁵. As células T CD4+ actuam na libertação de LAK, além de interferirem na estimulação, proliferação e maturação de linfócitos B³⁵.

Um EF a 50% do $VO_{2máx}$ parece não alterar a concentração de células T CD4+ e T CD8+^{40,76,91,92}. Um estudo não verificou modificação na percentagem de células T CD4+ e T CD8+ em 18 adultos jovens sedentários submetidos a cinco cargas repetidas de EF submáximo em cicloergómetro³¹. Contudo, alguns estudos têm observado que um EF a 75% do $VO_{2máx}$ tende a provocar uma diminuição na concentração de células T CD4+, sem alterar a concentração de células T CD8+^{3,25,76}. Dessa forma, a proporção de CD4+/CD8+ diminui refletindo um maior aumento de células T CD8+³. E este aumento pode estar associado com estados de imunossupressão^{3,25,76}.

Um linfócito activado deve proliferar antes que sua prole se diferencie em células efectoras para a produção de linfócitos específicos em número suficiente

para combater uma infecção⁷⁶. A duração e a intensidade do EF parecem ser determinantes na resposta proliferativa de linfócitos⁷⁶. Em humanos, a resposta proliferativa de linfócitos T em resposta a um EF a 50% e 75% do $VO_{2máx}$ (durante 1 hora) parece diminuir no período de recuperação^{91,93}. Contudo, durante e após um EF máximo de curta duração (6 minutos) não ocorreu alteração da resposta proliferativa de linfócitos⁵⁵. Da mesma forma, não foi encontrado alteração na proliferação de linfócitos a seguir um EF de resistência de força⁵⁸. Estes resultados decorrem, provavelmente, da presença de factores neuroendócrinos e de mediadores libertados por células imunes. A seguir exercícios intensos de longa duração (ex. ciclismo, natação, maratona) ocorre uma diminuição em cerca de 70% na concentração salivar da imunoglobulina A (IgA) por várias horas pós-esforço^{6,40}. As Ig são glicoproteínas secretadas por linfócitos B⁷⁶. Elas combinam-se especificamente com a substância que induziu sua produção e formam o braço humoral da resposta imune⁷⁶. A IgA constitui 10 a 15% do total de imunoglobulinas, sendo a principal classe de anticorpo das mucosas⁶.

Alguns estudos relatam a não ocorrência de alterações na concentração salivar de IgA e de IgE, no soro, durante um exercício moderado^{42,53,56,57}.

Contrariamente, Blannin et al⁶ encontraram baixas concentrações de IgA após uma corrida de 31 Km a 65% do $VO_{2máx}$. Outros estudos encontraram também uma diminuição na concentração de IgA, tanto na saliva quanto na mucosa nasal a seguir um EF intenso de longa duração^{42,53,57}. Dessa forma, os pesquisadores estão a associar a coincidência desta redução com o aumento da prevalência de ITRS em atletas^{56,57}. De fato, os estudos epidemiológicos relatam uma alta incidência de ITRS em maratonistas uma ou duas semanas a seguir uma prova ou um treinamento intenso^{13,22,29,56}. Um estudo verificou que os sintomas de ITRS ocorridos em maratonistas foram na ordem de 33.3%, enquanto os ocorridos no grupo controle foram de 15.3%⁷⁷. Embora os estudos revelem um aumento dos sintomas de ITRS a seguir um exercício intenso e de longa duração, não existem informações se esses sintomas são decorrentes do processo infeccioso em si, ou se são devidos a uma inflamação local ou sistémica causada pelo exercício⁷⁶.

Muitos aspectos da relação existente entre exercício físico e imunidade ainda não estão totalmente esclarecidos. Factores como: o período de avaliação da alteração e da resposta imunológica, o nível de aptidão física e nutricional do indivíduo, o estado psicológico, o *overtraining*, as condições climáticas e os precedentes alérgicos e inflamatórios no trato respiratório, merecem ser considerados⁴¹. Ademais, a natureza transitória das alterações observadas pode, simplesmente, refletir uma automodulação das células imunes em busca da homeostase.

EXERCÍCIO FÍSICO E A INTEGRAÇÃO ENTRE OS SISTEMAS NERVOSO, ENDÓCRINO E IMUNE.

Durante e a seguir uma carga súbita de EF ocorrem alterações na concentração e na funcionalidade de células do SI⁷⁶. Todavia, essas alterações não devem ser vistas isoladamente, mas como parte de uma complexa rede bidirecional de sistemas interligados^{32,76}. Durante o exercício, é verificado um aumento nas concentrações de dopamina e noradrenalina a nível cerebral⁷. Em consequência, há secreção da hormona libertadora da corticotropina (CRH) a nível hipotalâmico⁷. A corticotropina (ACTH) e as b-endorfinas são então libertadas pela pituitária anterior⁷. A descarga de ACTH estimula o córtex adrenal a produzir glucocorticóides e aminas biogénicas⁷. De fato, a activação do SNS e os eventos sequenciais do eixo HPA parecem possuir uma relação intrínseca com as componentes do SI, não só pela presença de receptores hormonais em leucócitos, mas também pela relação anatómica observada entre os três sistemas^{26,68}. As células do SI parecem possuir receptores para as b-endorfinas, catecolaminas, cortisol, hormona do crescimento (GH) e diversos outros mediadores envolvidos na reação ao stress^{7,26,68}.

Em resposta tanto a um EF prolongado e intenso (>70% do VO_{2max}) quanto a um exercício de curta duração e muito intenso (>85% do VO_{2max}) ocorre um aumento das concentrações de b-endorfinas na circulação^{76,96}. É interessante notar que os leucócitos expressam receptores para as β -endorfinas²⁶. Esta constatação levanta a hipótese de uma possível influência desses mediadores na função de células do SI durante o exercício. Estudos com humanos sugerem que as b-endorfinas podem diminuir a produção de imunoglobulinas^{44,48}. Recentemente foi verificado

em ratos que as b-endorfinas inibem a proliferação de linfócitos e parecem estar envolvidas no aumento da quimiotaxia e da fagocitose de macrófagos peritoneais^{14,61}. Da mesma forma, parece aumentar a actividade citolítica de células NK durante o stress crónico, mas não o recrutamento destas células para circulação^{76,96}.

O recrutamento de PMN e das populações de linfócitos para o compartimento vascular durante o EF parece ser mediado pela adrenalina, e em menor grau pela noradrenalina⁶⁹. Durante o EF, a adrenalina e a noradrenalina são libertadas da medula adrenal e a noradrenalina dos terminais nervosos simpáticos^{69,76}. A concentração sanguínea desses mediadores aumenta linearmente com a duração do exercício e exponencialmente com a intensidade do mesmo⁷⁶. A expressão de b-receptores nas diferentes células imunes fornece a base molecular para acção das catecolaminas^{5,30,38}. Contudo, a densidade de receptores adrenérgicos e a eficiência do sistema de transdução AMPc diferem nos vários tipos de células imunocompetentes^{5,26,68,94}. Os PMN e as células NK parecem apresentar maior número de receptores em comparação a outras células imunes²⁶. Neste sentido, é provável que a resposta imediata destas células aos efeitos do EF agudo, moderado ou intenso, decorra do efeito modulador das catecolaminas⁹⁰. Quando o exercício se prolonga, prossegue o aumento da concentração de PMN e linfócitos devido, provavelmente, a elevação das concentrações de cortisol no plasma⁶⁹. O cortisol, em pequenas quantidades, melhora a função imune, visto que um dos papéis deste hormônio no SI é o de estimular a migração de células da medula para a circulação, assim como, dos linfonodos para os tecidos lesionados⁷.

Contudo, o aumento da concentração de cortisol no sangue pode causar linfocitopenia, monocitopenia e neutrofilia em humanos⁷⁶. Esta hormona inibe a migração de células inflamatórias para locais lesionados, proliferação de linfócitos, e é inibidora da função de macrófagos e limitadora da actividade das células NK^{34,74,90,101}. Para além disso, parece induzir baixa na regulação de receptores de linfócitos T e aumentar a taxa de catabolismo, reduzindo as reservas de aminoácidos que são necessários para proliferação de linfócitos B e síntese de imunoglobulina^{51,54,71}. Alguns estudos relatam ainda, que EF

intenso de longa duração parece induzir a apoptose de linfócitos decorrente do aumento dos níveis de cortisol⁴³. Portanto, os efeitos do aumento da concentração do cortisol podem estar relacionados à imunossupressão evidenciada após treinamentos exaustivos ou EF intensos e de longa duração.

Ainda relacionado com a intensidade do esforço, a GH é também libertada da pituitária anterior durante o EF⁷. Nos mononucleares pode-se verificar receptores para a GH⁷⁶. É interessante notar que em resposta ao stress físico, a GH quando combinada com a adrenalina provoca neutrofilia⁷. Contudo, parece não atuar no recrutamento de linfócitos para a circulação³².

As células imunocompetentes parecem, portanto, possuir não só receptores hormonais, mas também a capacidade para produzir e secretar algumas hormonas e neuropeptídeos²⁶. De forma idêntica ao que acontece em células da pituitária, a produção destes peptídeos por células do SI respondem, na maioria dos casos, a factores inibitórios ou estimuladores do hipotálamo, bem como a hormonas envolvidas na regulação do *feedback* negativo^{26,34}. Entretanto, a quantidade de hormonas e neuropeptídeos produzidos pelas células do SI é pequena, sugerindo que estas substâncias actuam de forma parácrina e autócrina^{16,34}.

O braço recíproco da relação bidirecional entre os sistemas neuroendócrino e imune é constituído por mensageiros libertados das células imunes activadas, chamados citocinas^{17,47}.

As citocinas são pequenas proteínas solúveis secretadas por leucócitos, e outras células, e que têm por função modular a resposta imune¹⁷. A resposta local para uma infecção ou tecido lesionado envolve a produção desses mediadores que vão facilitar o influxo dos vários tipos de leucócitos para a região atingida^{26,47}. Para além da sua acção mediadora no SI, as citocinas podem também actuar no SN e SE, modificando as suas funções^{26,17,47}. Assim, o estímulo induz as células do SI a produzirem citocinas que, em resposta, parecem actuar nos três níveis: hipotálamico, pituitário e adrenal⁴⁷. De forma idêntica, os diferentes tipos de células do SN (neurónios, astrócitos e microglíocitos) também sintetizam citocinas e/ou respondem a elas^{26,47}. A lista de citocinas é longa e inclui uma variedade de moléculas cuja origem, estrutura e função têm sido revisadas.

De forma geral, o EF agudo intenso afecta a produção tecidual e sistêmica de citocinas, especificamente as interleucinas (IL) e o factor de necrose tumoral (TNF), assemelhando-se à resposta inflamatória a algum trauma ou infecção^{47,67}.

Particularmente os EF excêntricos, os EF muito intensos de curta duração (>100% VO_{2máx}) ou os intensos de longa duração (>80% VO_{2max} por mais de 60 min) provocam alterações metabólicas (redução da saturação da hemoglobina arterial e um aumento na temperatura corporal) e lesões musculares^{1,11,19,24,66}. A hipoxemia e as lesões teciduais associadas a estes tipos de exercício induzem a alterações na resposta imune com libertação de citocinas pró-inflamatórias incluindo a IL-1, a IL-6 e o TNF- α ^{10,12,27,65,67}. Entretanto, mais estudos são necessários para afirmar se essas alterações contribuem para imunomodulação relacionada ao exercício.

Neste sentido, a concentração plasmática de IL-1 parece aumentar significativamente em resposta tanto a um EF de longa duração a 60% do VO_{2máx}, quanto a um EF de curta duração a 75% do VO_{2máx}^{11,27}. Da mesma forma, um estudo verificou um aumento de IL-1 a seguir um EF de resistência de força excêntrico (4x10 repetições a 100% -1RM)⁸⁷. A IL-1 é produzida em resposta à infecção nos tecidos periféricos por monócitos e macrófagos e no cérebro por microgliócitos e astrócitos⁴⁷. É suposto que a IL-1 opere como sinal aferente, estimulando o hipotálamo a libertar CRH⁵. A sua administração aumenta consideravelmente as concentrações de ACTH no plasma, constituindo-se como um importante estimulador do eixo HPA^{4,26}. A IL-1 estimula a activação de linfócitos T e induz a proliferação de células⁴⁷. Assim, o aumento da concentração desta citocina pode estar associado à resposta proliferativa de linfócitos T a seguir uma carga súbita de EF.

Outro potente mediador da resposta orgânica de fase aguda é a IL-6⁴⁷. Esta citocina é produzida por várias células imunes (linfócitos e monócitos) e por células não-imunes (condrócitos, astrócitos e células gliais)¹⁶. A sua administração aumenta a produção de ACTH pela pituitária, estimulando o córtex adrenal a libertar glucocorticóides²⁶. A IL-6 funciona como um factor co-estimulador da activação de linfócitos T em resposta a um antigénio e é fundamental para maturação de linfócitos B². De forma geral, o EF associado a lesões musculares induz um

aumento transitório na concentração de IL-6 no plasma^{18,33}. Um estudo observou um aumento de IL-6 (29 vezes acima do valor basal) durante 2.5 horas de tapete ergométrico a 75% do VO_{2máx}⁸⁸. Em homens sedentários foi relatado um aumento dos níveis de IL-6 a seguir um EF a 75% do VO_{2máx} por 60 min⁹⁵. Moldoveanu et al⁴⁶ verificaram um aumento desta citocina (18 vezes acima do valor basal) em jovens atletas submetidos a 3 horas de EF a 65% do VO_{2máx}. Outro estudo também verificou um aumento de IL-6 no plasma a seguir um EF de força excêntrico (100% de 1RM)⁸⁷. A magnitude da resposta depende da intensidade, do tipo e da duração do esforço. Todavia parece não estar associada ao nível de aptidão física individual.

Muitos dos papéis fisiológicos do TNF- α assemelham-se àqueles da IL-1 e da IL-6⁴⁷. O TNF- α é produzido por linfócitos T, células de Kupffer, células neurais e células endoteliais, contudo, os fagócitos mononucleares são os principais produtores de TNF- α ⁴⁷. A presença desta citocina também está associada ao aumento nos níveis de ACTH no sangue¹⁶. O TNF- α induz a expressão de moléculas de adesão na superfície das células endoteliais, promovendo, assim, a migração de leucócitos para os locais de inflamação⁴⁷. Apesar de existir alguma controvérsia devido ao período de avaliação dessa citocina no plasma, muitos investigadores encontraram um aumento de TNF- α a seguir 2 – 3 horas de um EF intenso de longa duração (ex maratona, ciclismo)^{8,19,52,64}. Um estudo verificou um aumento de TNF- α em resposta a 2 horas de ciclismo a 60% do VO_{2máx}⁸. Outro estudo observou um aumento de 90% a seguir 3 horas de um EF aeróbico a 65% do VO_{2máx}⁴⁶. Assim, a resposta desta citocina a um EF parece ser influenciada pela intensidade e duração do esforço. Todavia, mais estudos são necessários na avaliação do papel fisiológico do aumento da concentração de TNF- α em resposta a um EF.

Muitas áreas da imunologia do exercício ainda não estão totalmente elucidadas, incluindo o padrão da resposta imunológica do exercício agudo em outros tecidos que não o sangue; a integração entre o músculo esquelético e as células imunes; e, se, as mudanças neuroendócrinas são transitórias após frequentes séries de EF agudo, ou se refletem adaptações hormonais persistentes que também estão presentes durante o repouso.

CONCLUSÕES

Inúmeros estudos têm evidenciado alterações na concentração e na função de algumas componentes do SI provocadas pelo exercício físico. As evidências disponíveis demonstram que o EF tem efeitos modulatórios importantes sobre a dinâmica de células imunes e, possivelmente, sobre sua função.

Os factores neuroendócrinos que actuam na redistribuição de células e a libertação de citocinas em resposta ao exercício físico parecem mediar a relação entre o SI e o EF.

Apesar dos aspectos multifactoriais e das lacunas ainda existentes, essa nova área de investigação a “imunologia do desporto” vem se desenvolvendo nos últimos anos. O grande desafio dos investigadores, portanto, seria estabelecer um modelo baseado na intensidade, na duração, na frequência e nos diferentes tipos de esforço físico de forma a instituir o binómio exercício/saúde.

CORRESPONDÊNCIA

Dra. Célia M.M.B. de Castro

LIKA – Departamento de Medicina Tropical – CCS
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
Campus Universitário s/n Cidade Universitária
Recife-Pernambuco
Brasil CEP 50670-901
ccastro@lika.ufpe

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Armstrong RB, Ogilvie RW, Schwane JA (1983). Eccentric exercise-induced injury to rat skeletal muscle. *J Appl Physiol* 54 (1): 80-93
2. Baumann H, Gaudie J (1994). The acute phase response. *Immunol Today* 15: 74-80
3. Berk LS, Nieman DC, Tan SA (1989). Maximal exercise modifies lymphocytes and subpopulations T helper and T suppressor and ratio in man. *Med Sci Sports Exercise* 19:S43-S44
4. Besedovski HO, Del Rey A, Sorkin, E, Dinarello CA (1986). Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science*. 223, 625-654
5. Blalock JE (1994). The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunol Today* 15: 504-511
6. Blannin, AK, Robson PJ, Walsh NP, Clark AM, Glennon L., Gleeson M. (1998). The effect of exercising to exhaustion at different intensities on saliva immunoglobulin A, protein and electrolyte secretion. *Int J Sports Med*. 19: 547-552
7. Brenner I, Shek PN, Zamecnik J, and Shephard RJ (1998). Stress Hormones and the immunological responses to heat and exercise. *Int J Sports Med* 10: 130-143
8. Brenner IK, Natale VM, Vasiliou P, Moldoveanu AI, Shek PN, Shephard RJ (1999). Impact of three different types of exercise on components of the inflammatory response. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*: 80(5):452-60
9. Brines R, Hoffman-Goetz L, and Pedersen BK (1996). Can you exercise to make your immune system fitter? *Immunol Today* 17: 252-254
10. Bruunsgard H, Galbo H, Halkjaer-Kristensen J, Johansen TL, Mac Lean DA, and Pedersen BK (1997). Exercise-induced increase interleukin-6 is related to muscle damage. *J Physiol* 499: 833-841
11. Bury TB, Luis R, Radermaker MF, Pirnay F (1996). Blood mononuclear cells mobilization and cytokine secretion during prolonged exercises. *Int J Sports Med* 17: 156-160
12. Cannon JG, Fielding RA, Fiataroni MA, Orencole SF, Dinarello CA, Evans WJ (1989). Increased interleukin 1 beta in human skeletal muscle after exercise. *Am J Physiol*. 257: R451-R455
13. Cannon JG (1993). Exercise and resistance to infection. *J Appl Physiol* 74: 973-981.
14. Carlson SL, Brooks WH, Roszman TL (1989). Neurotransmitter-lymphocyte interactions: dual receptor modulation of lymphocyte proliferation and camp production. *J Neuroimmunol*. 24: 155-162
15. Davis JM, Kohut ML, Hertler-Colbert M, Jackson DA, Ghaffar A, Mayer EP (1997). Exercise, alveolar macrophage function, and susceptibility to respiratory infection. *J Appl Physiol* 83:1461-1466
16. De Castro CB, Manhães-de-Castro R, Queirós A, Costa JA., Brandt CT (1999). Estresse: Interações neuroendócrinas e imunológicas. *Anais Faculd de Med CCS - UFPE*. 44 (2): 132 - 137
17. De Castro CB., Manhães-de-Castro R, Medeiros AF, Queirós A, Ferreira WT, Lima Filho JL. (2000) Effect of stress on the production of O₂⁻ in alveolar macrophages. *J Neuroimmunol*. 108 (1) 68 - 72
18. Drenth JPH, VanUun SHM, Van Deuren M, Pesman GJ, Van der Ven Jongekrug J, Van der Meer JW (1995). Endurance run increases circulating IL-6 and IL-1ra but down regulates *ex vivo* TNF-a and IL-1b production. *J Appl Physiol*. 79: 1497-1503

19. Dufaux B, Order U. (1989). Plasma elastase- α 1-antitrypsin, neopterin, tumor necrosis factor, and soluble interleukin-2-receptor after prolonged exercise. *Int. J Sports Med.* 10:434-438
20. Ferrandez MD, De la Fuente M (1999). Effects of age, sex and physical exercise on the phagocytic process of murine peritoneal macrophages. *Acta Physiol Scand* 166(1):47-53
21. Field CJ, Gougeon R, and Marliiss EB. (1991). Circulating mononuclear cell numbers and function during intense exercise and recovery. *J Appl Physiol* 71: 1089-1097
22. Fitzgerald L. (1991). Overtraining increases the susceptibility to infection. *Int J Sports Med* 12: 55-58.
23. Forner A, Barriga C, and Ortega E, (1996). Exercise-induced stimulation of murine macrophage phagocytosis may be mediated by thyroxine. *J Appl Physiol.* 80:899-903
24. Fridén J, Sjostrom M, Ekblom B. (1983). Myofibrillar damage following intense eccentric exercise in man. *Int. J. Sports Med* 4: 170-176
25. Fry RW, Morton AR, Crawford GP, Keast D (1992). Cell numbers and *in vitro* responses of leukocytes and lymphocyte subpopulations following maximal exercise and interval training sessions of different intensities. *Eur J Appl Physiol* 64:218-227
26. Gaillard RC (1994). Neuroendocrine-Immune system interactions. The Immune-hypotalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends in Endoc Metabol (TEM)* 7(5):303-309
27. Haahr PM, Pedersen BK, Fomsgaard A, Tvede N, Diamant M, Klarlund K, Halkjaer-Kristensen J, Bendtzen K (1991). Effect of physical exercise on *in vitro* production of interleukin 1, interleukine 6, tumor necrosis factor- α , interleukin 2 and interferon- γ . *Int J Sports Med.* 12: 223-227.
28. Hack V, Strobel G, Rau JP, and Weicker H. (1992). The effect of maximal exercise on the activity of neutrophil granulocytes in highly trained athletes in a moderate training period. *Eur J Appl Physiol* 65: 520-524
29. Heath G W, Ford E.S; Craven T.E, Macera CA, Jackson K.L, Pate R.R. (1991). Exercise and the incidence of upper respiratory tract infections. *Med Sci Sports Exercise* 23: 152-157
30. Hellstrand K, Hermodsson S, Strannegard O. (1985). Evidence for beta-adrenoreceptor-mediated of human natural killer cells. *Immunopharmacology.* 134: 4095-4099
31. Hoffman-Goetz L, Simpson JR, Cipp N, Arumugam Y, and Houston ME. (1990). Lymphocyte subset responses to repeated submaximal exercise in men. *J Appl Physiol* 68: 1069-1074
32. Hoffman-Goetz L and Pedersen BK (1994). Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Imunol Today* 15(8): 382-387
33. Jones, DA, Newnhan DJ, Round JM and Toifree SEJ (1986). Experimental human muscle damage: morphological changes in relation to other indices of damage. *Am J Physiol* 375: 453-448.
34. Jonhson EO, Kamilaris TC, Chrousos GP, and Gold PW. (1992). Mechanism of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. *Neurosci Biobehav Rev* 16:115-130
35. Keast D, Cameron K, Morton AR. Exercise and the immune response (1988). *Sports Med* 5: 248-267
36. Kendall A, Hoffman-Goetz L., Houston M., MacNeil B, Arumugam Y. (1990). Exercise and blood lymphocyte subset responses: intensity, duration, and subject fitness effects. *J. Appl. Physiol* 69: 251-260
37. Klokker M, Kjaer M, Secher NH, Hanel B, Worm L, Kappel M, Pedersen BK (1995). Natural killer cell response to exercise in humans: effect of hypoxia and epidural anesthesia. *J Appl Physiol* 78: 709-716
38. Landmann R, Muller FB, Perini CH, Wesp M, Erne P, Buhler FR (1984). Changes of immune-regulatory cells induced by psychological and physical stress: relation to catecholamines. *Clin Exp Immunol* 58: 127-135
39. Macha M, Shlafer M, Kluger MJ (1990). Human neutrophil hydrogen peroxide generation following physical exercise. *J Sports Med Phys Fitness* 30:412-419
40. Mackinnon LT, Chick TW, Vanas A, Tomasi TB (1987). The effect of exercise on secretory and natural immunity. *Adv Exp Med Biol* 216: 869-876
41. Mackinnon LT (1998). Future directions in exercise and immunology: regulation and integration. *Int. J. Sports. Med.*; 19: S205-S211
42. Mackinnon LT and Hooper S. (1994). Mucosal (secretory) immune system responses to exercise of varying intensity and during overtraining. *Int J Sports Med* 15 suppl: S179-S183
43. Mars M, Govender S, Weston A, Naicker V, and Chuturgoon A. (1998). High intensity exercise: a cause of lymphocyte apoptosis? *Biochem Biophys Res Commun* 19: 366-370
44. Mathews PM, Froelich CJ, Sibbit WL Jr, Bankhurst AD (1983). Enhancement of natural citotoxicity by beta-endorphin. *Immunopharmacology* 1301658-1662.
45. McCarthy DA e Dale MM (1988). The leucocytosis of exercise. A review and model. *Sports Med* 6: 333-363.
46. Moldeveanu AI, Shephard RJ, Shek PN (2000). Prolonged exercise elevates plasma levels but not gene expression of IL-1b, IL-6, and TNF- α in circulation mononuclear cells. *J Appl Physiol* 89:1499-1504
47. Moldeveanu AI, Shephard RJ, Shek PN (2001). The cytokyne response to physical activity and training. *Sports Med.* 31 (2): 115-144
48. Morgan EL, McClurg MR, Janda JA (1990). Suppression of human B lymphocyte activation by beta-endorphin. *J Neuroimmunology* 28: 209-217
49. Muns G (1994). Effect of long-distance running on polymorphonuclear neutrophil phagocytic function of the upper airways. *Int J Sports Med* 15(2):96-9
50. Muns G, Rubinstein I, Singer P (1996). Neutrophil chemotactic activity is increased in nasal secretions of long-distance runners. *Int J Sports Med* 17(1):56-9
51. Nascimento E, Manhães-de-Castro R, De Castro CB, Leandro CG (2001). Pode a glutamina modular a imunidade? *Anais Faculd de Med CCS - UFPE.* 46: 67-70
52. Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR, Nieman DC, Henson DA, Butterworth DE, Schmitt RL, Bailey EM, Warren BJ, Utter A, Davis JM. (1997). Carbohydrate and cytokine response to 2.5 h of running. *J Appl Physiol.* 82: 1662-1667
53. Nehlsen-Cannarella SL (1998). Cellular responses to moderate and heavy exercise. *Can J. Physiol Pharmacol* 76 (5): 485-489
54. Newsholme EA (1991). Biochemical mechanism to explain immunosuppression in well-trained and overtrained athletes. *Int J Sports Med* 15: (suppl 3): S142-S147
55. Nielsen HB, Secher NH, Kappel M, Hanel B, Pedersen BK (1996). Lymphocyte, NK and LAK cell responses to maximal exercise. *Int J Sports Med* 17: 60-65
56. Nieman D C, Johanssen LM, Lee JW, Arabatzis K. (1990a). Infections episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. *J Sports Med Phys Fitness* 30: 316-328

57. Nieman DC, Nehlsen CSL, Markoff PA, Balk Lambertson AJ, Yang H, Chritton DB, Lee JE, Arabatzis K. (1990b). The effects of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. *Int J Sports Med* 11: 467-473
58. Nieman DC, Henson DA, Sampson CS, Herring JL, Suttles J, Conley M, Stone MH, Butterworth DE, Davis JM (1995). The acute immune response to exhaustive resistance exercise. *Int J Sports med* 16:322-328
59. Nieman DC. (2000). Is infection risk linked to exercise workload? *Med Sci Sports Exerc* 32(7):S406-411
60. Ortega E, Barriga C, De la Fuente M (1993). Study of the phagocytic function of neutrophils from sedentary men after acute moderate exercise. *Eur J Appl Physiol* 66:60-64
61. Ortega E, Forner MA, Barriga C (1996). Effect of beta-endorphin on adherence, chemotaxis and phagocytosis of *Candida Albicans* by peritoneal macrophages. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 19(4):267-74
62. Ortega E, Forner A, and Barriga C. (1997). Exercise-induced stimulation of murine macrophage chemotaxis: role of corticosterone and prolactin as mediators. *J Physiol (Lond)*. 498:729-734
63. Ortega E, Forner MA, Garcia JJ, Rodriguez AB, Barriga C. (1999). Enhanced chemotaxis of macrophages by strenuous exercise in trained mice: thyroid hormones as possible mediators. *Mol Cell Biochem* 201(1-2):41-7
64. Ostrowski K, Hermann C, Bangash A, Schjerling P, Nielsen JN, and Pedersen BK. (1998a). A trauma-life elevation in plasma cytokines in humans in response to treadmill running. *J Physiol (Lond)* 508: 949-953
65. Ostrowski K, Rhode T, Zacho M, Asp S, Pedersen BK. (1998b). Evidence that IL-6 is produced in skeletal muscle during intense long-term muscle activity. *J Physiol (Lond)* 508: 904-906
66. Ostrowski K, Rhode T, Asp S. (1998c). The sequential release of cytokines in strenuous exercise. *Int J Sports Med*. 19:Suppl. 3: S216-217
67. Ostrowski K, Rhode T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. (1999). The cytokine balance and strenuous exercise: TNF-alpha, IL-2beta, IL-6, IL-1ra, sTNF-r2, and IL-10. *J Physiol (Lond)* 515: 287-291
68. Ottaviani E, Franceschi C (1996). The neuroimmunology stress from invertebrates to man. *Progr Neurobiol*. 48: 421-440
69. Ottaway CA and Husband AJ. (1994). The influence of neuroendocrine pathways on lymphocyte migration. *Immunol Today* 15: 511-517
70. Pannen BH and Robotham JL. (1995). The acute-phase response. *Ne Horizons* 3: 183-197
71. Parry-Bilings M, Budgett R, Koutedakis Y, Blomstrand E, Brooks S, Williams C, Calder P, Pilling S, Baigrie R, Newsholme EA. (1992). Plasma amino acid concentration in the overtraining system: possible effects on the immune system. *Med Sci Sports Exercise* 24: 1353-1358
72. Pedersen BK, Bruunsgaard H. (1995). How physical exercise influences the establishment of infections. *Sports Med* 19:193-400
73. Pedersen BK, Tvede N, Christensen LD, Klarlund K, Kragbak S, Halkjær-Kristensen J. (1989). Natural Killer cell activity in peripheral blood of highly trained and untrained persons. *Int J Sports Med* 10: 129-131
74. Pedersen BK, Kappel M, Klokke M, Nielsen HB, and Secher NH. (1994). The immune system during exposure to extreme physiologic conditions. *Int J Sports Med* 15 Suppl: S116-S121
75. Pedersen BK, Bruunsgaard H, Klokke M, Kappel M, MacLean DA, Nielsen HB, Rohde T, Ullum H, and Zacho M. (1997). Exercise-induced immunomodulation: possible roles of neuroendocrine factors and metabolic factors. *Int J Sports Med* 18 Suppl: S2-S7
76. Pedersen KB e Hoffman-Goetz L. (2000). Exercise and the immune system: regulation, integration and adaptation. *Physiol Rev* 80 (3): 1055-1081
77. Peters EM and Bateman ED (1983) Ultra marathon running and upper respiratory tract infections: An epidemiological survey. *South African Med J* 64, 582-584
78. Pyne DB (1994). Regulation of neutrophil function during exercise. *Sports Med* 17(4):245-58
79. Pyne DB, Baker MS, Smith JA, Telford RD, Weidemann MJ (1996). Exercise and the neutrophil oxidative burst: biological and experimental variability. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 74(6):564-71
80. Pyne D.B e Gleeson M. (1998). Effects of intensive exercise training on immunity in athletes. *Int J Sports Med* 19: 138-194
81. Pyne DB, Smith JA, Baker MS, Telford RD, Weidemann MJ. (2000) Neutrophil oxidative activity is differentially affected by exercise intensity and type. *J Sci Med Sport* 3(1):44-54
82. Robson PJ, Blannin AK, Walsh NP, Castell LM, Gleeson M (1999). Effects of exercise intensity, duration and recovery on *in vitro* neutrophil function in male athletes. *Int J Sports Med* 20: 128-135
83. Smith JA, Telford RD, Mason IB, and Weideman MJ. (1990). Exercise, training and neutrophil microbial activity. *In J Sports Med* 11: 179-187
84. Smith LL. (1991). Acute inflammation: the underlying mechanism in delayed onset muscle soreness? *Med Sci Sports Exercise* 23: 542-551
85. Smith JA, Gray AB, Pyne DB, Baker MS, Telford RD, and Weideman MJ. (1996). Moderate exercise triggers both priming and activation of neutrophil subpopulations. *Am J Physiol* 270: R838-R845
86. Smith JA, Pyne DB (1997) Exercise, training, and neutrophil function. *Exerc Immunol Rev*:3:96-116
87. Smith LL, Anwar A, Fragen M, Rananto C, Johnson R, Holbert D (2000). Cytokines and cell adhesion molecules associated with high-intensity eccentric exercise. *Eur J Appl Physiol* : 82(1-2):61-7
88. Steensberg A, Toft AD, Schjerling P, Halkjaer-Kristensen J, Pedersen BK. (2001). Plasma interleukin-6 during strenuous exercise: role of epinephrine. *Am J Physiol Cell Physiol* 281(3):C1001-1004
89. Sternfeld B. (1992). Cancer and the protective effect of physical activity: the epidemiological evidence. *Med Sci Sports Exerc*. 24: 1195-1209
90. Tonnesen E, Christensen NJ, and Pedersen BK (1987). Natural Killer cell activity during cortisol and adrenaline infusion in healthy volunteers. *Eur J Clin Invest* 17: 497-503
91. Tvede N, Pedersen BK, Hansen FR, Bendix T, Christensen LD, Galbo H and Halkjaer-Kristensen J. (1989). Effect of physical exercise on blood mononuclear cell subpopulations and *in vitro* proliferative responses. *Scand. J. Immunol* 29: 383-389

92. Tvede N, Steensberg J, Baslund B, Halkjaer-Kristensen J, and Pedersen BK (1991). Cellular immunity in highly trained elite racing cyclist during periods of training with high and low intensity. *Scand J Med Sci Sports* 1: 163-166
93. Tvede N, Kappel M, Halkjaer-Kristensen J, Galbo H, and Pedersen BK. (1993). The effect of light, moderate and severe bicycle exercise on lymphocyte subsets, natural and lymphokine activated killer cells, lymphocyte proliferative response and interleukina-2 production. *Int J Sports med* 14: 275-282
94. Tvede N, Kappel M, Krarlund K, Duhn S, Halkjaer-Kristensen J, Kjaer M, Galbo H, and Pedersen BK. (1994). Evidence that the effect of bicycle exercise on blood mononuclear cell proliferative response and subsets is mediated by epinephrine. *Int J Sports med* 15: 100-104
95. Ullum H, Haahr PM, Diamant M, Palmo J, Halkjaer-Kristensen J, and Pedersen BK. (1994). Bicycle exercise enhances plasma IL-6 but does not change IL-1alpha, IL-1beta, IL-6, or TNF-alpha pre m-RNA in BMNC. *J Appl Physiol* 77: 93-97
96. Van Den Bergh P, Rozing J, and Nagelkerken L. (1993). Identification of two moieties of beta-endorphin with opposing effects on rat T-cell proliferation. *Immunology* 79:18-23
97. Whiteside TL, and Herberman RB. (1989). The role of natural killer cells in human disease. *Clin Immunol Immunopathol* 53: 1-23
98. Woods JA, Davis JM, Mayer EP, Ghaffar A, Pate RR. (1993). Exercise increases inflammatory macrophage anti-tumor cytotoxicity. *J Appl Physiol* 75(2):879-86
99. Woods JA, Davis JM, Kohut ML, Mayer EP, Ghaffar A, and Pate RR. (1994). Effects of exercise on macrophage activation for antitumor cytotoxicity. *J Appl Physiol* 76: 2177-2185
100. Woods JA, Ceddia MA, Kozak C, Wolters BW (1997). Effects of exercise on the macrophage MHC II response to inflammation. *Int J Sports Med* 18(6):483-8
101. Woods JA (1999). Exercise and neuroendocrine modulation of macrophage function. *Int J Sports Med* 20 (5): 322-327
102. Woods JA, Davis JM, Smith JA, Nieman DC (1999). Exercise and cellular innate immune function. *Med Sci Sports Exerc.* 31(1): 57-76
103. Woods J, Lu Q, Ceddia MA, Lowder T (2000). Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: exercise-induced modulation of macrophage function. *Int J Sports Med* 21 S1:S24-30