



Exercício físico e imunidade: uma revisão narrativa

Physical exercise and immunity: a narrative review

Bruno Emanuel Carvalho Oliveira¹ , Sergio Duarte Dortas-Junior^{2,3}, Guilherme Gomes Azizi²

RESUMO

Este artigo apresenta uma revisão narrativa sobre os efeitos do exercício físico no sistema imune, com ênfase em implicações clínicas. Sessões regulares de intensidade moderada promovem mobilização de leucócitos, aumentam a recirculação de imunoglobulinas e estimulam a liberação transitória de mediadores anti-inflamatórios, como a IL-6 de origem muscular, associada ao aumento subsequente de IL-10 e IL-1ra. Esses mecanismos contribuem para a redução da inflamação sistêmica, menor incidência de infecções respiratórias, melhor resposta vacinal e atenuação da imunossenescência, trazendo benefícios significativos para idosos e portadores de doenças crônicas. Em contraste, exercícios intensos e prolongados, realizados sem adequada recuperação, podem induzir imunossupressão transitória, caracterizada por queda da IgA salivar, alterações funcionais em células NK, T e B, maior estresse oxidativo, dano tecidual e aumento da suscetibilidade a infecções. Esses efeitos refletem alterações metabólicas profundas, incluindo a modulação de oxilipinas e outros lipídios bioativos relacionados a processos inflamatórios e reparo tecidual. A revisão também evidencia o papel do exercício como estratégia preventiva e terapêutica em doenças inflamatórias e infecciosas, além de sua ação protetora frente ao envelhecimento imunológico. Ressaltam-se ainda os avanços das abordagens multiômicas que ampliam a compreensão dos mecanismos moleculares, identificam biomarcadores sensíveis e favorecem o desenvolvimento de protocolos de medicina personalizada. Conclui-se que o exercício deve ser prescrito de forma individualizada e periodizada, equilibrando intensidade e recuperação, a fim de maximizar benefícios imunomoduladores e reduzir riscos, consolidando-se como intervenção não farmacológica essencial para a saúde pública, o envelhecimento saudável e a medicina de precisão.

Descritores: Exercício físico; imunidade; revisão.

ABSTRACT

This article presents a narrative review on the effects of physical exercise on the immune system, with emphasis on clinical implications. Regular sessions of moderate intensity promote leukocyte mobilization, increase immunoglobulin recirculation, and stimulate the transient release of antiinflammatory mediators such as muscle-derived IL-6, followed by elevations in IL-10 and IL-1ra. These mechanisms contribute to reduced systemic inflammation, lower incidence of respiratory infections, improved vaccine responses, and attenuation of immunosenescence, providing significant benefits for older adults and individuals with chronic diseases. In contrast, intense and prolonged exercise performed without adequate recovery may induce transient immunosuppression, characterized by reduced salivary IgA, functional alterations in NK, T, and B cells, greater oxidative stress, tissue damage, and increased susceptibility to infections. These effects reflect profound metabolic disturbances, including modulation of oxylipins and other bioactive lipids involved in inflammatory processes and tissue repair. The review also highlights the role of exercise as a preventive and therapeutic strategy in inflammatory and infectious diseases, as well as its protective action against age-related immune decline. Furthermore, it underscores advances in multi-omics approaches that expand the understanding of molecular mechanisms, identify sensitive biomarkers, and support the development of personalized medicine protocols. In conclusion, exercise should be prescribed in an individualized and periodized manner, balancing intensity and recovery in order to maximize immunomodulatory benefits and minimize risks, consolidating its role as a nonpharmacological intervention essential for public health, healthy aging, and precision medicine.

Keywords: Exercise; immunity; review.

¹Consultório Médico, Alergia e Imunologia - Natal, RN, Brasil.

²Universidade Federal do Rio de Janeiro, Serviço de Imunologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ) - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³Faculdade de Medicina de Petrópolis (FMP/UNIFASE), Clínica Médica - Petrópolis, RJ, Brasil.

Introdução

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, o exercício físico é uma subcategoria da atividade física, caracterizada por ser planejada, estruturada, repetitiva e orientada ao aprimoramento ou à manutenção de um ou mais componentes da aptidão física. A distinção entre os termos “atividade física” e “exercício físico” é essencial para compreender o papel específico de cada um na promoção da saúde. Enquanto a atividade física refere-se a qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que resulta em gasto energético — incluindo atividades laborais, de lazer, de transporte e tarefas domésticas —, o exercício físico representa uma forma deliberada e sistemática dessa atividade, com foco específico no desenvolvimento da aptidão física¹.

Estudos em humanos e em modelos animais têm demonstrado, de forma consistente, o impacto significativo do exercício físico sobre o sistema imune. Há consenso de que a realização de sessões regulares de curta duração (até 45 minutos) e intensidade moderada exerce efeitos benéficos sobre a defesa imunológica do hospedeiro, especialmente em indivíduos idosos e portadores de doenças crônicas. Por outro lado, atletas de alto rendimento apresentam maior incidência de infecções, sendo esta a segunda principal causa de afastamento durante períodos de treinamento intenso, superada apenas por lesões. Esse fenômeno contribuiu para consolidar a percepção de que exercícios extenuantes — como os praticados por atletas de elite e militares, frequentemente acima das diretrizes convencionais de atividade física — podem levar à supressão da função imune e ao aumento da suscetibilidade a infecções. Contudo, a hipótese de que o exercício, por si só, seja responsável por essa imunossupressão, desconsiderando fatores frequentemente presentes nesse grupo (como privação de sono, estresse, viagens, exposições ambientais, déficits nutricionais e condições extremas), tem sido progressivamente questionada².

Embora a imunologia do exercício seja considerada uma área relativamente nova de investigação científica, com 90% dos artigos publicados após 1990, alguns dos primeiros estudos remontam a mais de um século. Segundo o Dr. David C. Nieman, pesquisador e professor norte-americano, amplamente reconhecido como um dos pioneiros no campo da imunologia do exercício, podemos dividir a imunologia do exercício em quatro períodos históricos³ – Tabela 1.

Evidências crescentes reforçam o papel do exercício físico como modulador da função imunológica. Além de sua já reconhecida contribuição para a prevenção e o tratamento de doenças crônicas não transmissíveis — como diabetes mellitus tipo 2, doença arterial coronariana e câncer —, o exercício também promove o fortalecimento da imunidade frente a infecções. A prática regular de atividade física está associada à redução do risco de infecções adquiridas na comunidade e à menor mortalidade por doenças infecciosas, evidenciando benefícios que vão além dos efeitos metabólicos e cardiovasculares. Adicionalmente, estudos mostram que tanto o exercício agudo quanto o treinamento físico contínuo aumentam a resposta imune humoral à vacinação, atuando como adjuvantes potenciais na promoção da imunogenicidade vacinal. Esses achados sustentam a ideia de que o exercício possui propriedades imunomoduladoras relevantes e pode ser empregado como estratégia não farmacológica com valor terapêutico em diversos cenários clínicos. Por fim, o exercício físico tem se mostrado eficaz na atenuação da imunossenescência e na redução da morbidade associada ao envelhecimento, favorecendo a manutenção de um sistema imune mais responsivo ao longo da vida e contribuindo para uma longevidade mais saudável e com menor carga de doenças⁴.

Diante do crescente corpo de evidências, o exercício físico se afirma como uma intervenção multifatorial, cujos benefícios vão além da melhora da aptidão física. Nesse contexto, compreender seus efeitos sobre o sistema imune torna-se fundamental para o desenvolvimento de estratégias seguras, eficazes e personalizadas de promoção da saúde.

Para tanto, o objetivo deste artigo é analisar a interação entre o exercício físico e o sistema imune, contemplando os efeitos do exercício sobre a imunidade, suas implicações clínicas na prevenção e no manejo de doenças inflamatórias e infecciosas, o impacto na imunossenescência, o papel do exercício na regulação da resposta imune frente às infecções respiratórias agudas, além de discutir as abordagens multiômicas e os avanços recentes na imunologia do exercício.

Materiais e métodos

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de analisar a interação entre o exercício físico e o sistema imune, contemplando seus efeitos sobre a imunidade inata e adaptativa, suas implicações clínicas na prevenção e no manejo de

Tabela 1

Períodos históricos e importantes descobertas da imunologia do exercício segundo Nieman e Wentz³

| | |
|-------------|---|
| 1900–1979 | <p>Os primeiros estudos em imunologia do exercício focaram nas alterações induzidas pelo exercício na contagem e função básicas das células imunes.</p> <p>Em 1902, Larrabee descreveu alterações na contagem diferencial de leucócitos em corredores da Maratona de Boston que se assemelhavam àquelas observadas em determinadas condições patológicas. O autor destacou que o esforço físico excedera amplamente os limites fisiológicos e concluiu que, nessas circunstâncias, poderia ocorrer uma leucocitose significativa de caráter inflamatório.</p> |
| 1980-1989 | <p>Diversos estudos demonstraram que esforços físicos intensos estavam associados a disfunções imunológicas transitórias, elevação de biomarcadores inflamatórios e aumento significativo no risco de infecções do trato respiratório superior (ITRS). Episódios agudos de exercício prolongado foram vinculados à redução da secreção de imunoglobulina A (IgA) salivar, à diminuição da atividade citotóxica de células <i>natural killer</i> (NK), à supressão funcional de linfócitos T e B e a um aumento de 2 a 6 vezes na incidência de ITRS nas semanas subseqüentes à atividade extenuante.</p> <p>O vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi identificado como a causa da AIDS em 1984. Um dos marcadores utilizados para o diagnóstico da doença era o antígeno CD4 presente nas células T auxiliares, cuja detecção exigia o uso de citômetro de fluxo. Na década de 1980, muitas universidades médicas passaram a adquirir esses equipamentos, que também se tornaram acessíveis aos pesquisadores da área de exercício, marcando o início da era moderna da pesquisa em imunologia do exercício.</p> <p>Em uma edição especial do <i>Journal of the American Medical Association</i> publicada durante os Jogos Olímpicos de 1984, em Los Angeles, uma revisão de literatura concluiu que não havia evidências experimentais ou clínicas consistentes de que o exercício físico modificasse a frequência ou a gravidade das infecções em humanos. A revisão destacava, ainda, a necessidade de estudos adicionais antes que se pudesse afirmar que o exercício afeta, de forma clinicamente relevante, a resposta imunológica do hospedeiro às infecções. Essa avaliação estava em consonância com o corpo de evidências disponível na época e estabeleceu fundamentos importantes para o direcionamento de pesquisas futuras em imunologia do exercício.</p> <p>Em 1989, foi fundada a Sociedade Internacional de Imunologia do Exercício, que passou a organizar congressos bienais e a publicar a revista científica <i>Exercise Immunology Review</i>, consolidando esse campo emergente de investigação.</p> |
| 1990 a 2009 | Com o amadurecimento da área entre as décadas de 1990 e 2000, novas frentes de investigação foram incorporadas à imunologia do exercício, abrangendo o impacto da nutrição sobre a resposta imune ao esforço físico, os efeitos do exercício sobre o sistema imune envelhecido (imunossenescência) e a modulação de citocinas inflamatórias. Esses avanços ampliaram significativamente a compreensão dos mecanismos pelos quais a atividade física influencia a imunidade em diferentes contextos fisiológicos e patológicos. |
| Desde 2010 | A partir de 2010, os avanços nas tecnologias de espectrometria de massa e de testes genéticos permitiram o aprofundamento da imunologia do exercício em áreas como metabolômica, proteômica, lipidômica, caracterização do microbioma intestinal e análises genômicas. Esses recursos têm sido fundamentais para o desenvolvimento de diretrizes individualizadas de exercício e nutrição, com base em perfis biológicos específicos. Paralelamente, evidências crescentes indicam que as alterações imunológicas provocadas tanto por exercícios agudos quanto crônicos desempenham papel relevante na redução do risco de câncer e de doenças cardiovasculares em pessoas fisicamente ativas, evidenciando o potencial preventivo do exercício físico sobre doenças crônicas. |

Fonte: Nieman e Wentz³.

doenças inflamatórias e infecciosas, o impacto sobre a imunossenescência, o papel na regulação da resposta imune frente às infecções respiratórias agudas e os avanços das abordagens multiômicas aplicadas à imunologia do exercício. A estratégia de busca foi conduzida nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e ScienceDirect, utilizando descritores em inglês e em português combinados por operadores booleanos, incluindo: “exercise” OR “physical activity” AND “immune system” OR “immunity” AND “inflammation”

OR “immunosenescence” OR “respiratory infections” OR “vaccination” OR “multi-omics” OR “metabolomics” OR “proteomics” OR “lipidomics”. Foram incluídos artigos publicados em inglês e português, sem restrição temporal, com ênfase nas publicações a partir da década de 1990, período de consolidação da imunologia do exercício como campo científico estruturado. Consideraram-se elegíveis ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, estudos experimentais em modelos animais, revisões

sistemáticas, meta-análises e artigos de revisão relevantes para o tema. Foram excluídos estudos duplicados, relatos de caso isolados sem relevância conceitual para o objetivo da revisão, publicações com metodologia insuficientemente descrita e trabalhos cujo foco principal não estivesse diretamente relacionado à interação entre o exercício físico e o sistema imune. A seleção dos estudos foi realizada por meio da leitura dos títulos e resumos, seguida da análise crítica dos textos completos potencialmente elegíveis, e a síntese das evidências foi conduzida de forma qualitativa, com ênfase na consistência metodológica, na relevância clínica e na atualidade dos dados disponíveis.

Discussão

Efeitos do exercício físico sobre a imunidade: benefícios e riscos

Imunovigilância aumentada com sessões agudas de exercício de curta duração

Durante sessões de exercício aeróbico de curta duração, com duração inferior a 60 minutos e intensidade moderada a vigorosa, observa-se um aumento da atividade antipatógena dos macrófagos teciduais, acompanhado por maior recirculação de imunoglobulinas, citocinas anti-inflamatórias, neutrófilos, células NK, linfócitos T citotóxicos e células B imaturas, todos com papel essencial na defesa imunológica e no equilíbrio metabólico. Essas sessões agudas mobilizam preferencialmente células NK e linfócitos T CD8⁺ com elevada citotoxicidade e capacidade de migração tecidual⁵⁻¹⁰.

Durante exercícios de curta duração e intensidade moderada, hormônios do estresse imunossupressores e citocinas pró-inflamatórias associadas ao metabolismo elevado não atingem níveis significativos. Com o tempo, os aumentos transitórios de subconjuntos linfocitários específicos promovidos pelo exercício contribuem para a elevação da imunovigilância e a redução de processos inflamatórios, sendo especialmente relevantes para indivíduos com obesidade ou doenças crônicas. De modo geral, o exercício agudo é considerado um importante adjuvante imunológico, promovendo o intercâmbio dinâmico de leucócitos entre o sangue e os tecidos¹¹⁻¹⁵.

Outro benefício é o enriquecimento do compartimento sanguíneo em subpopulações altamente citotóxicas de células T e NK, com potencial clínico. Metabolicamente, o exercício moderado eleva de forma aguda os níveis de IL-6, com efeitos

anti-inflamatórios diretos e melhorias no metabolismo da glicose e dos lipídios ao longo do tempo. Além disso, há evidências de que uma sessão aguda de exercício antes da vacinação pode amplificar a resposta específica de anticorpos, embora estudos com melhor controle metodológico ainda sejam necessários para confirmar esse efeito^{5-8,16-18}.

Disfunção imunológica transitória após exercício intenso e prolongado

A resposta do sistema imune ao exercício físico intenso e prolongado permanece um campo amplamente explorado pela ciência. Evidências sólidas indicam que cargas elevadas de treinamento, participação em competições e o estresse fisiológico, metabólico e psicológico decorrentes dessas condições estão fortemente associados à disfunção imunológica, processos inflamatórios, estresse oxidativo e danos musculares¹⁹⁻²².

Durante a fase de recuperação após exercícios intensos e prolongados, diversos aspectos da função imunológica podem ser significativamente alterados. Observam-se modificações na atividade de células NK e de neutrófilos, na resposta de linfócitos T e B, na secreção de IgA salivar, na reatividade cutânea de hipersensibilidade tardia, na expressão de MHC de classe II em macrófagos, além de outros biomarcadores imunológicos, cujos efeitos podem persistir por várias horas ou até dias. O contraste entre a resposta imune gerada por uma simples caminhada de 30 a 45 minutos e a induzida por uma maratona de 42,2 km é marcante e significativo^{6,23-27}. Essas alterações ocorrem em múltiplos compartimentos, como a pele, a mucosa do trato respiratório superior, os pulmões, o sangue, os músculos e a cavidade peritoneal. Embora alguns estudiosos questionem a relevância clínica da disfunção imunológica transitória induzida por esforço intenso²⁸, a maioria dos especialistas concorda que o sistema imune reflete proporcionalmente a magnitude do estresse fisiológico enfrentado²⁹.

Estudos com atletas submetidos a mais de duas horas de exercício intenso demonstraram aumentos de ao menos 300 metabólitos, refletindo o esgotamento do glicogênio e a elevação de lipídios oxidados, como as oxilipinas³⁰⁻³³. Oxilipinas são ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) oxidados que atuam como mediadores lipídicos em diversos processos fisiológicos. A oxidação dos ácidos graxos poli-insaturados, após sua liberação das membranas fosfolipídicas celulares, ocorre por meio de três sistemas

enzimáticos: ciclooxigenases, lipoxigenases e enzimas do citocromo P450. Os principais ácidos graxos envolvidos na geração de oxilipinas incluem o ácido araquidônico, o ácido adrenólico, o ácido linoleico, o ácido α -linolênico, o ácido docosa-hexaenoico, o ácido eicosapentaenoico e o ácido dihomo- γ -linolênico³⁴. A lesão muscular e a inflamação induzidas pelo exercício intenso ativam significativamente a resposta imune inata, envolvendo granulócitos, monócitos e macrófagos, com produção de proteínas reguladoras da inflamação, entre as quais as oxilipinas participam da iniciação, mediação e resolução do processo inflamatório^{31,35-37}. Essa perturbação profunda nos metabólitos, mediadores lipídicos e proteínas imunológicas compromete diretamente a função das células imunes, reduzindo sua capacidade de aumentar o consumo de oxigênio após a ativação³⁸. Em resposta a desafios imunológicos agudos, como o exercício intenso, as células do sistema imune precisam proliferar e produzir citocinas e proteínas específicas, um processo altamente dependente de oxigênio e de reprogramação metabólica³⁹.

Dados preliminares indicam que a capacidade metabólica das células imunológicas diminui durante o período de recuperação pós-exercício intenso, o que favorece disfunções transitórias. Nesse contexto, estratégias de imunonutrição, especialmente com o uso de carboidratos e polifenóis, têm demonstrado eficácia em mitigar essas alterações e preservar a competência funcional das células do sistema imune^{38,40}.

Essa dualidade observada na evidência reforça a importância de ajustar cuidadosamente o tipo, a intensidade e a duração do exercício físico, a fim de potencializar seus efeitos imunoprotetores e reduzir os riscos de disfunção imune, sobretudo em contextos clínicos ou em situações de alta demanda

fisiológica. Na Tabela 2, resumimos alguns dos efeitos imunológicos do exercício agudo moderado e intenso prolongado.

Implicações clínicas do exercício na prevenção e manejo de doenças inflamatórias e infecciosas

De acordo com as Diretrizes de Atividade Física para Americanos, indivíduos com doenças crônicas devem praticar, no mínimo, 150 minutos por semana de exercícios de intensidade moderada ou 75 minutos por semana de atividade física aeróbica de intensidade vigorosa para melhorar a saúde⁴¹.

Vários estudos demonstraram respostas transcricionais consistentes com o aumento da função mitocondrial em células mononucleares do sangue periférico de indivíduos exercitados, o que é compatível com o potencial do treinamento físico para mediar alguns de seus efeitos anti-inflamatórios por meio da polarização das células imunes em direção a fenótipos mais oxidativos. Isso também é corroborado por uma descoberta de que tanto o treinamento intervalado de alta intensidade quanto o treinamento contínuo de intensidade moderada reduzem a diminuição mitocondrial^{42,43}.

Análises do sangue periférico humano após o exercício físico revelaram uma redução no número circulante de monócitos pró-inflamatórios e um aumento no número circulante de células T reguladoras (células Treg)⁴⁴⁻⁴⁶.

No entanto, há algumas limitações no estudo dos efeitos imunológicos do exercício físico (agudo e crônico) em humanos. A expansão do tecido adiposo resulta no aumento da produção de adipocinas pró-inflamatórias, como TNF, leptina, proteína 4 de

Tabela 2

Efeitos imunológicos do Exercício agudo moderado vs. Exercício intenso prolongado³

| Parâmetro Imunológico | Exercício Agudo/Moderado (< 60 min) | Exercício Intenso/Prolongado (> 2 h) |
|-------------------------|-------------------------------------|---|
| Macrófagos teciduais | ↑ Atividade antipatógena. | — |
| Células NK e T CD8+ | ↑ Mobilização e citotoxicidade. | ↓ Função. |
| Imunoglobulinas | ↑ Recirculação. | ↓ IgA salivar. |
| Citocinas | ↑ IL-6 anti-inflamatória. | ↑ Citocinas inflamatórias. |
| Inflamação sistêmica | ↓ Inflamação crônica. | ↑ Estresse oxidativo e inflamação. |
| Resposta vacinal | ↑ Potencial adjuvante. | — |
| Proteínas inflamatórias | — | ↑ Oxilipinas, S100, catelicidina, entre outras. |

Fonte: os autores.

ligação ao retinol, lipocalina 2, IL-6, IL-18, ligante 2 da quimiocina CC (CCL2; também conhecido como MCP1), ligante 5 da quimiocina CXC e proteína 2 semelhante à angiopoietina. Por outro lado, as quantidades de citocinas anti-inflamatórias, como adiponectina são reduzidas⁴⁷.

O exercício regular resulta em níveis circulantes mais elevados de adiponectina e níveis mais baixos de várias adipocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6, TNF, proteína de ligação ao retinol 4 e leptina^{48,49}. Logo, a atividade física regular poderia criar um estado anti-inflamatório contínuo e regular por meio do equilíbrio entre intensidade e frequência. Entretanto, durante e após exercícios com carga suficiente, o músculo esquelético ativo aumenta acentuadamente os níveis celulares e circulantes de IL-6. Em exercícios prolongados (mais de 2 horas), os níveis de IL-6 podem aumentar em mais de 100 vezes⁵⁰.

O aumento transitório da IL-6 circulante durante o exercício parece ser responsável por um aumento subsequente nos níveis circulantes das citocinas anti-inflamatórias IL-10 e do antagonista do receptor de IL-1 (IL-1RA), além do estímulo e da liberação de cortisol pelas glândulas suprarrenais⁵¹.

Os níveis circulantes de IL-10 são menores em indivíduos obesos, e o tratamento agudo com IL-10 previne a resistência à insulina induzida por lipídios⁴⁶. A IL-10 regula negativamente a expressão de moléculas do MHC, da molécula de adesão intercelular 1 e das moléculas coestimuladoras CD80 e CD86 em células apresentadoras de antígeno^{52,53}. O que demonstra sua alta potência de ação anti-inflamatória, correlacionando a atividade física regular e este estado.

O exercício regular de intensidade moderada, 1 h a 1 h e 30 minutos, está associado a uma menor incidência de infecções do trato respiratório superior em comparação com o sedentário. Em contrapartida, os atletas de elite tornam-se mais suscetíveis a infecções do trato respiratório superior, provavelmente relacionadas à carga de atividade que acarreta algum grau de imunossupressão transitória⁵⁴⁻⁵⁶.

Há amplas evidências de estudos em cobaias e humanos de que a produção de IL-10 geralmente impõe alguns limites à eficácia das respostas imunes específicas para patógenos⁵⁷.

Todavia, interroga-se em que medida essas alterações poderiam influenciar fatores autoimunes, pois o aumento do número circulante de células T reguladoras foi demonstrado em ensaio que utilizou

um programa de 12 semanas de exercícios de Tai Chi Chuan, o que induziu um aumento substancial no número de células Treg circulantes. A produção de citocinas derivadas de células Treg, fator de transformação do crescimento β (TGF β) e IL-10, em resposta à estimulação antigênica in vitro, também foi acentuadamente aumentada em PBMCs isoladas após este programa de exercícios⁴⁵.

A principal descoberta foi que a atividade física afeta mediadores-chave da patogênese da artrite idiopática juvenil, como o cortisol, a calprotectina e o miRNA-146a. Os efeitos pró- e anti-inflamatórios dependem da duração e intensidade do exercício e do treinamento do indivíduo⁵⁸.

Obviamente, a atividade física não deve ser realizada como único fator modulador, entretanto, é leveano descorrelacionar a imunomodulação ocasionada pela atividade física e o quanto seu uso em equilíbrio pode auxiliar no tratamento não-farmacológico.

Efeito do exercício sobre a imunossenescência

O envelhecimento está associado a um declínio no funcionamento normal do sistema imune, denominado “imunossenescência”. Achados da imunossenescência incluem a inversão da razão CD4:CD8, respostas deficientes na proliferação de células T em resposta a mitógenos, baixos níveis de produção de interleucina-2 (IL-2), elevação na razão entre linfócitos T CD8+ efectoras (CD27–/CD28–, fenótipo altamente diferenciado, com baixa capacidade proliferativa e alta citotoxicidade) e linfócitos T CD8+ *naïve* (CD27+/CD28+, com maior capacidade proliferativa), alta proporção de linfócitos T que expressam marcadores associados à senescência (como KLRG1 e CD57) e infecção latente por citomegalovírus (CMV). Isso contribui para respostas vacinais menos eficientes e para o aumento da incidência de infecções e de malignidade observadas em idosos⁵⁹. A prática de exercícios regular foi associada a respostas vacinais aprimoradas, menor número de linfócitos T senescentes, aumento da frequência de linfócitos T CD28+ (*naïve*), elevação da capacidade proliferativa de linfócitos T, maiores níveis circulantes de citocinas anti-inflamatórias que contrabalançam o *inflammaging*, aumento da atividade fagocítica de neutrófilos, resposta inflamatória reduzida a bactérias, maior atividade citotóxica de células natural killer (NK) e comprimentos mais longos de telômeros de leucócitos em idosos, todos os quais indicam que o exercício

habitual é capaz de modular e regular o sistema imune⁶⁰⁻⁶².

Tem sido proposto que a atividade física regular pode prevenir a imunossenescência, acelerando a apoptose de linfócitos T senescentes, muitos dos quais pertencem a subpopulações CD8+ efetoras, específicas para CMV. São descritos três processos que provocam esse efeito. O primeiro, demonstrado em diversos estudos, é que células T de fenótipo altamente diferenciado/senescente (por exemplo, CD27-/CD28-, KLRG1+, CD57+) são mobilizadas preferencialmente para o sangue periférico durante o exercício. Segundo, de acordo com o conhecimento atual da imunologia do exercício, essas células extravasam do sangue, deslocando-se para tecidos periféricos e/ou inflamados 1 a 2 h após o exercício, onde provavelmente são expostas a estímulos pró-apoptóticos. Assim, supõe-se que essas células passam por apoptose, abrindo espaço para subpopulações mais jovens e menos diferenciadas. O terceiro e último processo sugere que os linfócitos T *naïve* são capazes de proliferar em resposta a um *feedback* negativo ao número de linfócitos *naïve* e de memória, com reposição de clones mais funcionais; além disso, acredita-se que a produção de linfócitos *naïve* seja estimulada pela timopoiese e/ou pelo desenvolvimento extratímico de linfócitos T (por exemplo, no fígado), processos potencialmente induzidos ou mantidos pelo exercício⁶³.

Evidências de que mudanças comportamentais de longo prazo, incluindo dietas com baixo teor calórico associadas ao aumento da atividade física, podem prevenir, melhorar ou até reverter prejuízos relacionados ao comprometimento da resposta imune decorrente do envelhecimento, continuam a se acumular. Fatores associados ao estilo de vida, como o exercício e a dieta, foram reconhecidos como capazes de desempenhar um papel importante na imunossenescência, e a prática de comportamentos “saudáveis” pode minimizar o declínio associado à idade da resposta imune. Várias intervenções, incluindo diferentes tipos de exercícios, foram propostas para restaurar ou atenuar o declínio da resposta imune em idosos⁶².

São descritos três possíveis mecanismos para os efeitos anti-inflamatórios do exercício: (i) redução da gordura visceral, (ii) aumento da produção e secreção de citocinas anti-inflamatórias, chamadas miocinas, a partir de músculos esqueléticos contraídos (como a IL-6 de origem muscular, com efeito anti-inflamatório indireto por meio do aumento de IL-10 e IL-1Ra) e (iii)

redução da expressão de *toll-like receptors* (TLRs) em monócitos e macrófagos. Uma redução no número de monócitos circulantes do tipo pró-inflamatório e um aumento no número de células T reguladoras circulantes foram encontrados no sangue periférico de indivíduos após o exercício^{44,64}.

Durante o exercício, ocorre um aumento exponencial nos níveis de IL-6 derivada do músculo, o que parece ser responsável por uma subsequente elevação nas concentrações circulantes das citocinas anti-inflamatórias IL-10 e do antagonista do receptor de IL-1, IL-1Ra, bem como pelo aumento transitório na liberação de cortisol. Ao contrário da IL-6 derivada de macrófagos, a IL-6 produzida pelos músculos medeia predominantemente funções anti-inflamatórias e metabólicas⁵¹.

A atividade física, exemplificada por exercícios regulares de intensidade moderada, ativa a liberação de hormônios, miocinas e citocinas, além de modular a expressão de diversas moléculas imunorreativas, o que contribui para efeitos anti-inflamatórios sistêmicos e para a possível atenuação da imunossenescência, com redução de linfócitos T exaustos/senescentes e preservação relativa de subpopulações *naïvas* e de memória funcionalmente competentes.

Papel do exercício na regulação do sistema imune contra infecções respiratórias agudas

As infecções do trato respiratório superior são uma das principais causas de consulta médica no mundo⁶⁵. Por esse motivo, a busca por maneiras de preveni-las torna-se necessária. Seria a prática de exercícios físicos eficaz para a prevenção de infecções respiratórias?

A prática de exercícios foi identificada como um fator que pode melhorar a função imunológica em algumas situações e, portanto, servir como um potencial adjuvante das respostas imunes. O exercício físico exerce um efeito complexo sobre a imunidade inata, e a intensidade e a duração da atividade física afetam a resposta imune. Geralmente, exercícios moderados, que aumentam a frequência cardíaca e causam sudorese, sem levar o corpo a extremos, afetam positivamente a função imunológica inata. Dentre os exercícios com essa capacidade, podemos citar a caminhada rápida, a corrida, a natação, o ciclismo, entre outros, em ritmo confortável⁶⁶.

Em relação à imunidade adaptativa, exercícios moderados aumentam temporariamente a circulação

de linfócitos T e B. O aumento do número de linfócitos na circulação sanguínea também os distribui por todo o corpo, melhorando a vigilância imunológica geral. Mais células imunológicas circulando significam que o corpo pode identificar e reagir a ameaças com mais eficácia⁶⁷.

O exercício físico pode afetar o sistema imune e a microbiota intestinal, que regula as interações bacterianas por meio de mecanismos específicos. Repetidamente, a atividade física moderada e regular fortalece a função imunológica e, portanto, reduz o risco de infecção ao construir defesas inatas e adaptativas. Campbell and Turner relataram que o exercício regular é capaz de ativar células NK e neutrófilos e aumentar sua capacidade de matar patógenos em até 50%, além de produzir mais citocinas, como IL-6 e IFN- γ ²⁸.

Além disto, o exercício afeta significativamente a imunidade e a interação com bactérias e vírus por meio de vias celulares e moleculares. Os neutrófilos podem combater melhor o *Mycobacterium tuberculosis* e os macrófagos podem se livrar melhor da *Listeria monocytogenes* durante exercícios moderados. Isso é feito por meio da ativação da sinalização de radicais livres de oxigênio (ROS) e de IL-2³.

A prática de atividades físicas protege as pessoas com SARS-CoV-2 de apresentar COVID-19 grave; no entanto, o mecanismo exato pelo qual o exercício afeta as respostas imunológicas ao vírus ainda é desconhecido⁶¹.

Apesar de todos esses achados, não está claro se o exercício físico de intensidade moderada reduz o risco de infecções respiratórias, pois as evidências até o momento são limitadas⁶⁸.

Abordagens multiômicas e seus avanços na imunologia do exercício

Os avanços tecnológicos recentes vêm impulsionando o uso de abordagens multiômicas, como metabolômica, proteômica e lipidômica, no estudo da imunologia do exercício. Essas ferramentas possibilitam uma análise integrada e sistêmica da complexa resposta imune e metabólica ao esforço físico, permitindo a identificação simultânea de grandes quantidades de metabólitos, lipídios, proteínas e outras biomoléculas. O objetivo central dessas estratégias é ampliar a compreensão sobre como o exercício modula a função imunológica, com aplicações personalizadas em treinamento, nutrição, saúde e medicina de precisão³.

Entre essas abordagens, destaca-se a metabolômica, que investiga moléculas de baixo peso molecular, geralmente entre 50 e 1500 daltons, presentes em sistemas biológicos^{69,70}. O metaboloma humano compreende mais de 114.000 metabólitos identificados ou previstos, incluindo peptídeos, aminoácidos, lipídios, ácidos nucleicos, carboidratos, ácidos orgânicos, aminas biogênicas, vitaminas, minerais, xenobióticos e fármacos⁷¹. No contexto da imunologia do exercício, o campo emergente do imunometabolismo tem revelado como esses metabólitos influenciam diretamente a função imune e diversos aspectos da fisiologia e da fisiopatologia⁷²⁻⁷⁴. Exercícios intensos provocam variações significativas no perfil metabólico, refletindo alterações no metabolismo bioenergético das células imunes, especialmente no período de recuperação⁷⁵. Compostos como aminoácidos, aminas biogênicas, oxilipinas, fenóis derivados do intestino, ácidos graxos de cadeia curta, ácido lático, glicose, succinato, citrato, aconitato e hormônios esteroides atuam como mensageiros químicos, fontes de energia ou tampões, regulando processos como ativação celular, sinalização imune, inflamação e eliminação de patógenos⁷⁶. Apesar do avanço nas evidências, a correlação direta entre essas alterações e respostas imunológicas específicas ao exercício ainda necessita de maiores esclarecimentos¹².

A lipidômica, por sua vez, é um subcampo da metabolômica estabelecido em 2003⁷⁷, dedicado ao estudo dos metabólitos lipídicos. Esses compostos são organizados em oito categorias principais: ácidos graxos, glicerolipídeos, glicerofosfolipídeos, esfingolipídeos, lipídios esteroides, lipídios prenóis, sacarolipídeos e poliquetídeos⁷⁸. Dentre os lipídios com maior relevância na imunologia do exercício, destacam-se as oxilipinas. Uma revisão sistemática conduzida por Étori F. Signini et al. investigou a resposta das oxilipinas ao exercício agudo e crônico, revelando que diversas dessas moléculas são mobilizadas em situações de esforço físico intenso e prolongado. A maioria está associada à regulação de processos inflamatórios, à modulação da resposta imunológica, ao reparo tecidual, ao suporte às funções cardiovasculares e renais e ao controle do estresse oxidativo. Evidências preliminares indicam que as oxilipinas exercem importantes papéis regulatórios nos mecanismos inflamatórios e vasculares, tanto durante o exercício quanto no período de recuperação⁷⁹.

A proteômica é o estudo em larga escala das proteínas expressas, modificadas ou funcionalmente

ativas em um sistema biológico. Embora técnicas como a eletroforese bidimensional e a espectrometria de massas tenham sido utilizadas desde a década de 1970 para análise proteica⁸⁰, o termo “proteômica” foi consolidado nos anos 1990, impulsionando uma nova era de investigação biomédica. Com a evolução da tecnologia analítica e computacional, emergiu a proteogenômica, que integra dados proteômicos e genômicos para aprimorar a estratificação de pacientes, a descoberta de alvos terapêuticos e a medicina personalizada⁸¹. No campo da imunologia do exercício, a aplicação de abordagens proteômicas tem se mostrado promissora para a identificação de biomarcadores associados a diferentes estados de estresse fisiológico induzidos pelo treinamento, como o *functional overreaching* (FOR), o *non-functional overreaching* (NFOR) e o *overtraining syndrome* (OTS). Em um estudo recente com amostras de sangue seco de 10 atletas, foram identificadas 593 proteínas. Dentre elas, 60 proteínas aumentaram significativamente após a primeira sessão de 2,5 horas de exercício intenso, e 15 se mantiveram elevadas ao longo dos três dias de esforço contínuo, em comparação ao repouso. Essas proteínas estavam relacionadas a mecanismos de ativação imune inata, à defesa contra patógenos, à quimiotaxia e à locomoção de células imunes. Além disso, 13 proteínas apresentaram aumento somente nos dias 1 e/ou 2 de recuperação, e não durante os dias de exercício, sendo assim associadas ao processo de recuperação tardia e possivelmente à instalação do FOR. Essas proteínas estavam ligadas à resposta de fase aguda, à ativação do complemento e às respostas humorais mediadas por imunoglobulinas. Destacam-se entre elas: proteína amiloide A sérica, mieloperoxidase, proteína S100-A8/A12, catelicidina, α -actinina-1, profilina-1, complementos C4B e C7, inibidor da protease C1, α -2-HS-glicoproteína e α -1-glicoproteína ácida 2. Esses achados reforçam a relevância da proteômica como ferramenta sensível para a detecção de alterações imunológicas e inflamatórias específicas ao tipo, à duração e à intensidade do exercício, permitindo o desenvolvimento de painéis proteicos direcionados, a serem validados em futuras investigações sobre NFOR e OTS. Tais biomarcadores têm potencial para o monitoramento individualizado da carga de treinamento e para a prevenção de disfunções imunometabólicas em atletas de alto rendimento⁸².

Em conjunto, as abordagens multiômicas vêm ampliando substancialmente a compreensão dos mecanismos pelos quais o exercício físico influencia a imunidade. Essas estratégias oferecem novas

oportunidades para promover a saúde, prevenir doenças e desenvolver intervenções terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

Por fim, espera-se que os avanços contínuos em tecnologias de espectrometria de massa, sequenciamento genético e bioinformática consolidem ainda mais o papel das ciências ômicas no futuro da imunologia do exercício, contribuindo para a elucidação dos mecanismos moleculares envolvidos e para a formulação de estratégias baseadas em medicina de precisão. Nesse contexto, destaca-se o *Molecular Transducers of Physical Activity Consortium* (MoTrPAC), um projeto multicêntrico de grande escala financiado pelos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos (NIH), cujo objetivo é mapear sistematicamente os mediadores moleculares ativados pelo exercício físico em diferentes tecidos humanos. Utilizando abordagens multiômicas de última geração, o consórcio busca elucidar os mecanismos biológicos que explicam os efeitos benéficos da atividade física sobre a saúde, incluindo sua ação imunomoduladora. Espera-se que os achados do MoTrPAC aprofundem significativamente o conhecimento sobre os efeitos do treinamento físico crônico, as respostas a diferentes intensidades e modalidades de exercício, os mecanismos de lesão e de recuperação muscular, bem como o impacto da nutrição esportiva e de intervenções farmacológicas. Esse esforço colaborativo poderá subsidiar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas e orientar diretrizes baseadas em perfis moleculares, com implicações diretas para a medicina do exercício, a imunologia clínica e a promoção da saúde⁸³.

Como se trata de uma revisão narrativa, esta síntese apresenta limitações inerentes ao desenho metodológico adotado. Embora a busca tenha sido conduzida de forma sistematizada em múltiplas bases, não se realizou registro prévio de protocolo nem aplicação de instrumentos formais de avaliação do risco de viés e da qualidade metodológica, o que impede hierarquizar a força das evidências com o mesmo rigor de uma revisão sistemática. Adicionalmente, a heterogeneidade das populações estudadas (idade, sexo, nível de condicionamento, comorbidades), das modalidades e dos parâmetros de exercício (tipo, intensidade, duração e frequência), bem como dos desfechos e biomarcadores imunológicos avaliados, limita comparações diretas e a extrapolação dos achados para recomendações universais; a inclusão de estudos observacionais, experimentais e revisões, com diferentes desenhos

e potenciais fatores de confusão (sono, estresse, estado nutricional, viagens, exposição ambiental e sazonalidade), pode introduzir variabilidade e vieses residuais que não são totalmente controláveis. Por fim, a restrição aos idiomas inglês e português e a predominância de literatura internacional podem ter levado à perda de evidências relevantes publicadas em outras línguas, além de um possível viés de publicação, especialmente em temas emergentes, como abordagens multiômicas e intervenções relacionadas à resposta vacinal, áreas nas quais os dados ainda são limitados e em rápida evolução.

Conclusão

O exercício físico atua como modulador essencial da imunidade. Sessões moderadas e regulares fortalecem a imunovigilância, reduzem a inflamação, melhoram a resposta vacinal e atenuam a imunossenescência, enquanto esforços intensos e prolongados, sem recuperação adequada, podem gerar disfunção imune transitória e maior risco de infecções. Com o suporte de abordagens multiômicas, amplia-se a compreensão dos mecanismos envolvidos e o potencial das estratégias de medicina personalizada. Nesse contexto, o exercício consolida-se como uma intervenção não farmacológica de grande relevância para a saúde pública e para o envelhecimento saudável.

Referências

- World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: WHO; 2010.
- Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Woods JA, Bishop NC, Fleshner M et al. Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection? *Exerc Immunol Rev.* 2020;26:8-22. PMID:32139352.
- Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci.* 2019;8(3):201-17. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2018.09.009>. PMID:31193280.
- Walzik D, Belen S, Wilisch K, Kupjetz M, Kirschke S, Esser T et al. Impact of exercise on markers of B cell-related immunity: A systematic review. *J Sport Health Sci.* 2024;13(3):339-52. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2023.10.002>. PMID:37832643.
- Bigley AB, Rezvani K, Chew C, Sekine T, Pistillo M, Crucian B et al. Acute exercise preferentially redeploys NK-cells with a highly differentiated phenotype and augments cytotoxicity against lymphoma and multiple myeloma target cells. *Brain Behav Immun.* 2014;39:160-71. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.10.030>. PMID:24200514.
- Simpson RJ, Kunz H, Agha N, Graff R. Exercise and the regulation of immune functions. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;135:355-80. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.08.001>. PMID:26477922.
- Simpson RJ, Bigley AB, Agha N, Hanley PJ, Bollard CM. Mobilizing immune cells with exercise for cancer immunotherapy. *Exerc Sport Sci Rev.* 2017;45(3):163-72. <https://doi.org/10.1249/JES.000000000000114>. PMID:28418996.
- LaVoy EC, Bollard CM, Hanley PJ, Blaney JW, O'Connor DP, Bosch JA et al. A single bout of dynamic exercise enhances the expansion of MAGE-A4 and PRAME-specific cytotoxic T-cells from healthy adults. *Exerc Immunol Rev.* 2015;21:144-53. PMID:25826370.
- Turner JE, Spielmann G, Wadley AJ, Aldred S, Simpson RJ, Campbell JP. Exercise-induced B cell mobilization: preliminary evidence for an influx of immature cells into the bloodstream. *Physiol Behav.* 2016;164(Pt A):376-82. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.06.023>. PMID:27321758.
- Campbell JP, Riddell NE, Burns VE, Turner M, van Zanten JJ, Drayson MT et al. Acute exercise mobilizes CD8+ T lymphocytes exhibiting an effector-memory phenotype. *Brain Behav Immun.* 2009;23(6):767-75. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.02.011>. PMID:19254756.
- Adams GR, Zaldivar FP, Nance DM, Kodesh E, Radom-Aizik S, Cooper DM. Exercise and leukocyte interchange among central circulation, lung, spleen, and muscle. *Brain Behav Immun.* 2011;25(4):658-66. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.01.002>. PMID:21238578.
- Nieman DC, Henson DA, Austin MD, Brown VA. Immune response to a 30-minute walk. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(1):57-62. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000149808.38194.21>. PMID:15632669.
- Viana JL, Kosmadakis GC, Watson EL, Bevington A, Feehally J, Bishop NC et al. Evidence for anti-inflammatory effects of exercise in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(9):2121-30. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013070702>. PMID:24700875.
- Evans ES, Hackney AC, McMurray RG, Randell SH, Muss HB, Deal AM et al. Impact of acute intermittent exercise on natural killer cells in breast cancer survivors. *Integr Cancer Ther.* 2015;14(5):436-45. <https://doi.org/10.1177/1534735415580681>. PMID:25873292.
- Ferrandi PJ, Fico BG, Whitehurst M, Zourdos MC, Bao F, Dodge KM et al. Acute high-intensity interval exercise induces comparable levels of circulating cell-free DNA and interleukin-6 in obese and normal-weight individuals. *Life Sci.* 2018;202:161-6. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.007>. PMID:29653118.
- Karstoft K, Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunol Cell Biol.* 2016;94(2):146-50. <https://doi.org/10.1038/icb.2015.101>. PMID:26568029.
- Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest.* 2017;47(8):600-11. <https://doi.org/10.1111/eci.12781>. PMID:28722106.
- Grande AJ, Reid H, Thomas EE, Nunan D, Foster C. Exercise prior to influenza vaccination for limiting influenza incidence and its related complications in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):CD011857. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011857.pub2>. PMID:27545762.
- Mackinnon LT. Changes in some cellular immune parameters following exercise training. *Med Sci Sports Exerc.* 1986;18(5):596-7. <https://doi.org/10.1249/00005768-198610000-00018>. PMID:3773678.
- Tvede N, Pedersen BK, Hansen FR, Bendix T, Christensen LD, Galbo H et al. Effect of physical exercise on blood mononuclear cell subpopulations and in vitro proliferative responses. *Scand J Immunol.* 1989;29(3):383-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1989.tb01137.x>. PMID:2717882.
- Northoff H, Berg A. Immunologic mediators as parameters of the reaction to strenuous exercise. *Int J Sports Med.* 1991;12(S1 Suppl 1):S9-15. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1024743>. PMID:1910016.
- Nieman DC. Immune response to heavy exertion. *J Appl Physiol (1985).* 1997;82(5):1385-94. <https://doi.org/10.1152/jappl.1997.82.5.1385>. PMID:9134882.
- Peake JM, Della Gatta P, Suzuki K, Nieman DC. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. *Exerc Immunol Rev.* 2015;21:8-25. PMID:25826432.
- Peake JM, Neubauer O, Della Gatta PA, Nosaka K. Muscle damage and inflammation during recovery from exercise. *J Appl Physiol (1985).* 2017;122(3):559-70. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00971.2016>. PMID:28035017.

25. Peake JM, Neubauer O, Walsh NP, Simpson RJ. Recovery of the immune system after exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2017;122(5):1077-87. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00622.2016>. PMID:27909225.
26. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev*. 2000;80(3):1055-81. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.3.1055>. PMID:10893431.
27. Siedlik JA, Benedict SH, Landes EJ, Weir JP, Vardiman JP, Gallagher PM. Acute bouts of exercise induce a suppressive effect on lymphocyte proliferation in human subjects: a meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2016;56:343-51. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.04.008>. PMID:27103377.
28. Campbell JP, Turner JE. Debunking the myth of exercise-induced immune suppression: redefining the impact of exercise on immunological health across the lifespan. *Front Immunol*. 2018;9:648. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00648>. PMID:29713319.
29. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Woods JA, Bishop NC, Fleschner M et al. Position statement. Part one: immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev*. 2011;17:6-63. PMID:21446352.
30. Nieman DC, Gillitt ND, Sha W. Identification of a targeted metabolomics panel for measuring metabolic perturbation in response to heavy exertion. *Metabolomics*. 2018;14(11):147. <https://doi.org/10.1007/s11306-018-1444-7>. PMID:30830401.
31. Markworth JF, Maddipati KR, Cameron-Smith D. Emerging roles of pro-resolving lipid mediators in immunological and adaptive responses to exercise-induced muscle injury. *Exerc Immunol Rev*. 2016;22:110-34. PMID:26853678.
32. Nieman DC, Shanely RA, Gillitt ND, Pappan KL, Lila MA. Serum metabolic signatures induced by a three-day intensified exercise period persist after 14 h of recovery in runners. *J Proteome Res*. 2013;12(10):4577-84. <https://doi.org/10.1021/pr400717j>. PMID:23984841.
33. Nieman DC, Shanely RA, Luo B, Meaney MP, Dew DA, Pappan KL. Metabolomics approach to assessing plasma 13- and 9-hydroxy-octadecadienoic acid and linoleic acid metabolite responses to 75-km cycling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014;307(1):R68-74. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00092.2014>. PMID:24760997.
34. Gabbs M, Leng S, Devassy JG, Monirujjaman M, Aukema HM. Advances in our understanding of oxylipins derived from dietary PUFAs. *Adv Nutr*. 2015;6(5):513-40. <https://doi.org/10.3945/an.114.007732>. PMID:26374175.
35. Markworth JF, Vella L, Lingard BS, Tull DL, Rupasinghe TW, Sinclair AJ et al. Human inflammatory and resolving lipid mediator responses to resistance exercise and ibuprofen treatment. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305(11):R1281-96. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00128.2013>. PMID:24089379.
36. Nieman DC, Groen AJ, Pugachev A, Vacca G. Detection of functional overreaching in endurance athletes using proteomics. *Proteomes*. 2018;6(3):33. <https://doi.org/10.3390/proteomes6030033>. PMID:30200480.
37. Whitham M, Parker BL, Friedrichsen M, Hingst JR, Hjorth M, Hughes WE et al. Extracellular vesicles provide a means for tissue crosstalk during exercise. *Cell Metab*. 2018;27(1):237-51.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.12.001>. PMID:29320704.
38. Nieman DC, Gillitt ND, Sha W, Esposito D, Ramamoorthy S. Metabolic recovery from heavy exertion following banana compared to sugar beverage or water only ingestion: a randomized, crossover trial. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194843. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194843>. PMID:29566095.
39. Hotamisligil GS. Foundations of immunometabolism and implications for metabolic health and disease. *Immunity*. 2017;47(3):406-20. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.009>. PMID:28930657.
40. Nieman DC, Lila MA, Gillitt ND. Immunometabolism: a multi-omics approach to interpreting the influence of exercise and diet on the immune system. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2019;10(1):341-63. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-032818-121316>. PMID:30633566.
41. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*. 2018;320(19):2020-8. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14854>. PMID:30418471.
42. Dias RG, Silva MS, Duarte NE, Bolani W, Alves CR, Junior JR et al. PBMCs express a transcriptome signature predictor of oxygen uptake responsiveness to endurance exercise training in men. *Physiol Genomics*. 2015;47(2):13-23. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00072.2014>. PMID:25465030.
43. Liu D, Wang R, Grant AR, Zhang J, Gordon PM, Wei Y et al. Immune adaptation to chronic intense exercise training: new microarray evidence. *BMC Genomics*. 2017;18(1):29. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3388-5>. PMID:28056786.
44. Timmerman KL, Flynn MG, Coen PM, Markofski MM, Pence BD. Exercise training-induced lowering of inflammatory (CD14+CD16+) monocytes: a role in the anti-inflammatory influence of exercise? *J Leukoc Biol*. 2008;84(5):1271-8. <https://doi.org/10.1189/jlb.0408244>. PMID:18664531.
45. Yeh SH, Chuang H, Lin LW, Hsiao CY, Eng HL. Regular tai chi chuan exercise enhances functional mobility and CD4CD25 regulatory T cells. *Br J Sports Med*. 2006;40(3):239-43. <https://doi.org/10.1136/bjism.2005.022095>. PMID:16505081.
46. Wang J, Song H, Tang X, Yang Y, Vieira VJ, Niu Y et al. Effect of exercise training intensity on murine T regulatory cells and vaccination response. *Scand J Med Sci Sports*. 2011;21(6):e74-82. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2010.01288.x>. PMID:21410542.
47. Yudkin JS. Inflammation, obesity, and the metabolic syndrome. *Horm Metab Res*. 2007;39(10):707-9. <https://doi.org/10.1055/s-2007-985898>. PMID:17952830.
48. Mujumdar PP, Duerksen PJ, Firek AF, Hessinger DA. Long-term, progressive, aerobic training increases adiponectin in middle-aged, overweight, untrained males and females. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011;71(2):101-7. <https://doi.org/10.3109/00365513.2011.554995>. PMID:21271804.
49. Ben Ounis O, Elloumi M, Lac G, Makni E, Tabka Z, Zouhal H et al. Two-month effects of individualized exercise training with or without caloric restriction on plasma adipocytokine levels in obese female adolescents. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009;70(4):235-41. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2009.03.003>. PMID:19403116.
50. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev*. 2006;12:6-33. PMID:17201070.
51. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Møller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(2):E433-7. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00074.2003>. PMID:12857678.
52. Maynard CL, Weaver CT. Diversity in the contribution of IL-10 to cell-mediated immune regulation. *Immunol Rev*. 2008;226(1):219-33. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00711.x>. PMID:19161427.
53. Hong EG, Ko HJ, Cho YR, Kim HJ, Ma Z, Yu TY et al. Interleukin-10 prevents diet-induced insulin resistance by attenuating macrophage and cytokine response in skeletal muscle. *Diabetes*. 2009;58(11):2525-35. <https://doi.org/10.2337/db08-1261>. PMID:19690064.
54. Matthews CE, Ockene IS, Freedson PS, Rosal MC, Merriam PA, Hebert JR. Moderate to vigorous physical activity and risk of upper-respiratory tract infection. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(8):1242-8. <https://doi.org/10.1097/00005768-200208000-00003>. PMID:12165677.
55. Nieman DC, Henson DA, Austin MD, Sha W. Upper respiratory tract infection is reduced in physically fit and active adults. *Br J Sports Med*. 2011;45(12):987-92. <https://doi.org/10.1136/bjism.2010.077875>. PMID:21041243.

56. Gleeson M. Exercise and immune function. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(2):693-9. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00008.2007>. PMID:17303714.
57. Blackburn SD, Wherry EJ. IL-10, T cell exhaustion and viral persistence. *Trends Microbiol*. 2007;15(4):143-6. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2007.02.006>. PMID:17336072.
58. Rochette E, Duché P, Merlin E. Juvenile idiopathic arthritis and physical activity: possible inflammatory and immune modulation and tracks for interventions in young populations. *Autoimmun Rev*. 2015;14(8):726-34. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.04.007>. PMID:25936296.
59. Simpson RJ, Lowder TW, Spielmann G, Bigley AB, LaVoy EC, Kunz H. Exercise and the aging immune system. *Ageing Res Rev*. 2012;11(3):404-20. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.03.003>. PMID:22465452.
60. Dortas-Junior SD, Azizi GG, Valle SOR. Vacinação e exercício: imunologia em ação em tempos de pandemia. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2022;6(2):251-5. <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20220025>.
61. Azizi GG, Orsini M, Dortas-Junior SD, Vieira PC, Carvalho RS, Pires CSR et al. COVID-19 and physical activity: what is the relation between exercise immunology and the current pandemic situation? *Rev Bras Fisiol Exerc*. 2020;19(2 Suppl):S20-2. <https://doi.org/10.33233/rbfe.v19i2.4115>.
62. Müller L, Pawelec G. Aging and immunity – impact of behavioral intervention. *Brain Behav Immun*. 2014;39:8-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.11.015>. PMID:24315935.
63. Turner JE. Is immunosenescence influenced by our lifetime “dose” of exercise? *Biogerontology*. 2016;17(3):581-602. <https://doi.org/10.1007/s10522-016-9642-z>. PMID:27023222.
64. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(9):607-15. <https://doi.org/10.1038/nri3041>. PMID:21818123.
65. GBD 2021 Upper Respiratory Infections Otitis Media Collaborators. Global, regional, and national burden of upper respiratory infections and otitis media, 1990-2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Infect Dis*. 2025;25(1):36-51. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00830-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00830-2). PMID:39265593.
66. Wan T, Hong KD, Lu SY. Exercise prescription intervention rehabilitation suggestions for fatty liver patients. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:2506327. <https://doi.org/10.1155/2022/2506327>. PMID:35469163.
67. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(7):3017-22. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>. PMID:21282661.
68. Rocco M, Bravo-Soto G, Ortigoza A. Is the exercise effective for the prevention of upper respiratory tract infections? *Medwave*. 2018;18(4):e7226. <https://doi.org/10.5867/medwave.2018.04.7225>. PMID:30052621.
69. Raysmith BP, Drew MK. Performance success or failure is influenced by weeks lost to injury and illness in elite Australian track and field athletes: a 5-year prospective study. *J Sci Med Sport*. 2016;19(10):778-83. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2015.12.515>. PMID:26839047.
70. Drew M, Vlahovich N, Hughes D, Appaneal R, Burke LM, Lundy B et al. Prevalence of illness, poor mental health and sleep quality and low energy availability prior to the 2016 Summer Olympic Games. *Br J Sports Med*. 2018;52(1):47-53. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-098208>. PMID:29056598.
71. Prien A, Mountjoy M, Miller J, Boyd K, van den Hoogenband C, Gerrard D et al. Injury and illness in aquatic sport: how high is the risk? A comparison of results from three FINA World Championships. *Br J Sports Med*. 2017;51(4):277-82. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096075>. PMID:27313172.
72. Walsh NP, Gleeson M, Pyne DB, Nieman DC, Dhabhar FS, Shephard RJ et al. Position statement. Part two: maintaining immune health. *Exerc Immunol Rev*. 2011;17:64-103. PMID:21446353.
73. Shephard RJ. Development of the discipline of exercise immunology. *Exerc Immunol Rev*. 2010;16:194-222. PMID:20839500.
74. Cannon JG, Meydani SN, Fielding RA, Fiatarone MA, Meydani M, Farhangmehr M et al. Acute phase response in exercise. II. Associations between vitamin E, cytokines, and muscle proteolysis. *Am J Physiol*. 1991;260(6 Pt 2):R1235-40. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1991.260.6.R1235>. PMID:1905495.
75. Nieman DC, Henson DA. Role of endurance exercise in immune senescence. *Med Sci Sports Exerc*. 1994;26(2):172-81. <https://doi.org/10.1249/00005768-199402000-00007>. PMID:8164534.
76. Van Tonder A, Schwellnus M, Swanevelder S, Jordaan E, Derman W, Janse van Rensburg DC. A prospective cohort study of 7031 distance runners shows that 1 in 13 report systemic symptoms of an acute illness in the 8–12 day period before a race, increasing their risk of not finishing the race 1.9 times: SAFER study IV. *Br J Sports Med*. 2016;50(15):939-45. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096190>. PMID:27343239.
77. Gordon L, Schwellnus M, Swanevelder S, Jordaan E, Derman W. Recent acute prerace systemic illness in runners increases the risk of not finishing the race: SAFER study V. *Br J Sports Med*. 2017;51(17):1295-300. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096964>. PMID:28404556.
78. LIPID MAPS®. Lipidomics gateway [Internet]. San Diego: LIPID MAPS®; c2003-2025 [cited em 2025 Maio 3]. Disponível em: <https://www.lipidmaps.org>.
79. Signini ÉF, Nieman DC, Silva CD, Sakaguchi CA, Catai AM. Oxylin response to acute and chronic exercise: a systematic review. *Metabolites*. 2020;10(6):264. <https://doi.org/10.3390/metabo10060264>. PMID:32630487.
80. Antunes BM, Cayres SU, Lira FS, Fernandes RA. Arterial thickness and immunometabolism: the mediating role of chronic exercise. *Curr Cardiol Rev*. 2016;12(1):47-51. <https://doi.org/10.2174/1573403X12666160126115317>. PMID:26818486.
81. Apostolopoulos V, de Courten MP, Stojanovska L, Blatch GL, Tangalakis K, de Courten B. The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(1):43-57. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500272>. PMID:26331761.
82. Rajendran P, Chen YF, Chen YF, Chung LC, Tamilselvi S, Shen CY et al. The multifaceted link between inflammation and human diseases. *J Cell Physiol*. 2018;233(9):6458-71. <https://doi.org/10.1002/jcp.26479>. PMID:29323719.
83. Ormond KE, Stancliff C, Reuter CM, Carter JN, Murphy KE, Lindholm ME et al. Researcher views on returning results from multi-omics data to research participants: insights from The Molecular Transducers of Physical Activity Consortium (MoTrPAC) Study. *BMC Med Ethics*. 2025;26(1):22. <https://doi.org/10.1186/s12910-025-01174-9>. PMID:39920727.

Suporte financeiro: Não.

Conflito de interesse: Não.

Submetido em: 09/09/2025. **Aceito em:** 26/03/2026.

Editor-chefe: Ekaterini Goudouris.

Correspondência:

Bruno Emanuel Carvalho Oliveira

E-mail: dr.brunoimuno@yahoo.com.br