

Capítulo 11

Exercício físico e sistema imune: uma perspectiva de educação para a saúde

Luiz Alexandre Medrado de Barcellos

William Antonio Gonçalves

Introdução

O movimento corporal é uma particularidade da vida humana que se desenvolve e se estabelece, em parte, influenciado por contextos socioeconômico-culturais de uma sociedade. A quantidade de movimento realizado por uma determinada população define o nível de atividade física das pessoas e compreende um aspecto interferente no funcionamento do organismo. Uma elevação da atividade física acima do repouso requer maior transferência de energia metabólica, principalmente pelo aumento da contração do músculo esquelético, necessária à execução de qualquer movimento em um determinado contexto ambiental. Com isso, as exposições a situações que exigem maior atividade física compreendem diferentes estímulos aos diversos sistemas fisiológicos, os quais, de maneira autônoma, disparam respostas específicas na tentativa de adaptar o organismo à condição imposta. Além disso, um maior nível de atividade física se correlaciona positivamente com uma maior expectativa de vida da população, em parte pela prevenção do aparecimento de doenças crônicas associadas ao sedentarismo. Dentro desse contexto, a atividade física pode ser categorizada e dividida de acordo com o nível de exigência (intensidade, duração e frequência) e, também, com a forma de realização (atividades de lazer, de trabalho ou ocasionais). Especificamente, a prática de atividade física estruturada, planejada, repetitiva e direcionada a uma meta é definida como exercício físico (Caspersen; Powell; Christenson, 1985). Dessa maneira, o exercício físico tem sido utilizado como ferramenta para estudar as respostas dos diferentes sistemas fisiológicos e suas inter-relações na prevenção e no

tratamento de diversas patologias, incluindo aquelas correlacionadas ao sedentarismo. Dentre estes sistemas, destaca-se o sistema imunológico, o qual será abordado, ao longo deste capítulo, em sua relação com o exercício físico.

A compreensão da resposta imune induzida pelo exercício físico pode ser conceitualmente relacionada às teorias científicas de dois importantes fisiologistas, Walter Cannon e Hans Selye. Os conceitos desses pesquisadores, apesar de não terem sido estabelecidos pela observação de fenômenos imunes, contribuíram posteriormente para o entendimento da interação entre sistema imunológico e exercício físico. As pesquisas de Cannon propuseram o sistema nervoso simpático (simpatoadrenal) como a primeira linha de defesa do organismo contra estímulos perturbadores, o que contribuiu para a criação do termo *homeostasis* (do latim, *homeo-stasis*, estado de equilíbrio). O conceito de homeostase foi definido como a manutenção de variáveis fisiológicas, como glicose sanguínea, temperatura corporal, pressão parcial de oxigênio (PO₂) e glicogênio muscular e hepático, dentro de limites estáveis. De acordo com essa teoria, a manutenção dessa estabilidade é realizada por mecanismos sensoriais, que identificam e informam quaisquer alterações no sistema, e por efetores, que, conforme suas capacidades, ajustam-se à necessidade do organismo (Cannon, 1929). Já Selye estabeleceu o conceito de *stress* (em português brasileiro, estresse) como uma resposta estereotipada e não específica de um organismo a estímulos nocivos ou aversivos, dividida por ele em três fases (alarme, resistência e exaustão) e definida como “síndrome da adaptação geral”. A primeira reação, de alarme ao agente estressor, manifesta-se por ajustes ligados à resposta de *fight or flight* (em português, “luta ou fuga”). A segunda resposta é caracterizada pela adaptação, com a resistência do organismo ao agente estressor, e, por último, há a fase de exaustão, associada à persistência do estresse, com possível prejuízo ou morte do organismo (Goldstein; Kopin, 2007).

O exercício físico pode ser entendido como um estímulo que ativa respostas imunes, as quais são essenciais na manutenção da integridade do organismo, tanto de maneira imediata (aguda) (Markovitch; Tyrrell; Thompson, 2008; Nieman *et al.*, 2000), em um único estímulo,

quanto de longo prazo (crônica) (Liu *et al.*, 2017), pela necessidade de adaptação mediante estímulos regulares. Esse aspecto torna evidente o papel central da resposta imune inata na conservação da homeostase do organismo e, ao mesmo tempo, indica a necessidade de entender como as características da prática do exercício irão influenciar diretamente o *status* (estado) dos diferentes sistemas fisiológicos. Para isso, neste capítulo, serão abordados aspectos gerais do funcionamento do sistema imunológico, além das interações da resposta imune com o exercício físico. Fundamentalmente, isso contribui para que profissionais de educação física possibilitem ações educacionais direcionadas à compreensão de que o exercício físico é parte dos interferentes de saúde do ser humano.

Inflamação

A sobrevivência de um organismo depende da sua capacidade de perceber o ambiente em que vive, bem como de reagir aos diversos estímulos que atentam contra a sua integridade. Dessa forma, tão importante quanto identificar e reagir a um sinal de predação é o organismo exibir um sistema imunológico competente, que seja capaz de extirpar agentes causadores de alergia, neutralizar a ação de toxinas, recuperar a estrutura e função de tecidos lesionados por traumas mecânicos e proteger-se contra agentes infecciosos. Para contemplar essa demanda, diversas espécies conservaram ao longo de sua história evolutiva um conjunto de reações denominado “inflamação”, que garante o restabelecimento da homeostase em tecidos e órgãos comprometidos pela agressão exercida por um agente indutor, estéril ou infeccioso (Okin; Medzhitov, 2012).

A manifestação da inflamação pode ser evidenciada pelo surgimento de seus sinais cardinais. São eles: calor, rubor, edema, dor e perda da função (Lawrence; Willoughby; Gilroy, 2002). Eles caracterizam macroscopicamente a inflamação e estão associados ao aumento da permeabilidade vascular, a condições que estimulam o recrutamento de células imunes para o local lesionado ou infeccionado e à ação de

moléculas que são liberadas durante o processo inflamatório (Medzhitov, 2010). Essencialmente, ao reconhecerem substâncias nocivas, patógenos invasores ou produtos de lesão tecidual, células imunes que “patrulham” o tecido liberam uma vasta gama de moléculas pró-inflamatórias, como as citocinas e as quimiocinas (Chen; Nunez, 2010; Gong *et al.*, 2020; Kieser; Kagan, 2017). Essas moléculas estimulam o aumento da permeabilidade de vênulas pós-capilares subjacentes ao tecido comprometido, permitindo que componentes do plasma e células imunes circulantes alcancem o tecido extravascular (Kolaczowska; Kubes, 2013; Shi; Pamer, 2011). No sítio inflamatório, esses componentes contribuem para o desenvolvimento do edema observado na inflamação. Vale ressaltar que esse processo gera um aumento do fluxo sanguíneo na região, o que justifica sua ruborização. Ainda no tecido inflamado, neurônios sensoriais responsáveis pelo reconhecimento de estímulos dolorosos são ativados por moléculas pró-algésicas liberadas por células imunes, causando a desagradável sensação de dor percebida durante uma inflamação (Baral; Udit; Chiu, 2019; Cook *et al.*, 2018; Schaible, 2014). Por fim, a persistência de um processo inflamatório pode, até mesmo, causar um prejuízo funcional pela degeneração de estruturas importantes para o desempenho do órgão ou tecido inflamado. Esse comprometimento é caracterizado pela ação de proteínas e moléculas com propriedades proteolíticas, produzidas e liberadas durante a inflamação (Chakravarti *et al.*, 2009; Murphy; Nagase, 2008; Nathan, 2002). O recrutamento celular é um processo amplamente estudado no universo de eventos que ocorrem durante a inflamação. Ele assegura a chegada dos leucócitos no sítio inflamatório, os quais participam de vários mecanismos de regulação da inflamação e de eliminação do agente indutor. Os eventos de rolamento, adesão e transmigração representam etapas do processo global de recrutamento e dependem da interação entre o leucócito e o endotélio vascular. A manifestação do rolamento é caracterizada pela diminuição da velocidade com que as células passam por uma região do vaso. Para que ele ocorra, é necessário que selectinas, proteínas que são expressas na superfície das células imunes e endoteliais durante a inflamação, liguem-se aos seus receptores, também presentes em ambas as células. Essas interações, que acontecem de maneira transiente, freiam os leucócitos circulantes que são carregados pelo sangue (Ley *et al.*, 2007; Zarbock *et al.*, 2011).

Em seguida, as células imunes se aderem ao endotélio vascular, caracterizando assim a adesão (Oostrom *et al.*, 2004). Essa etapa é mediada por integrinas, proteínas expressas na superfície da membrana celular dos leucócitos que, quando em contato com seus ligantes, ancoram os leucócitos na superfície das vênulas pós-capilares. Vale ressaltar que a afinidade de ligação da integrina ao seu ligante aumenta quando vias dependentes de quimiocinas são ativadas (Chan; Hyduk; Cybulsky, 2003). Por fim, o leucócito atravessa de maneira ativa o espaço entre células endoteliais (transmigração paracelular), ou mesmo atravessa a célula endotelial (transmigração transcelular) e ganha o parênquima do tecido inflamado (Woodfin; Voisin; Nourshargh, 2010). Uma vez no sítio inflamatório, os leucócitos podem contribuir para a eliminação do agente indutor (Medzhitov, 2008, 2010).

A ativação de mecanismos celulares é fundamental para a neutralização do agente causador do estresse inflamatório. A citar, tanto os leucócitos quanto os neutrófilos e os macrófagos protagonizam vários desses mecanismos e ajudam a extirpar o agente indutor pelos processos de fagocitose, liberando enzimas proteolíticas no meio extracelular ou exibindo mecanismos mais complexos, como fazem os neutrófilos, que extravasam uma rede formada por componentes nucleares e enzimáticos para captura e degradação de patógenos (Borregaard, 2010; Brinkmann *et al.*, 2010; Hager; Cowland; Borregaard, 2010). Apesar de ser importante, a eliminação do causador da inflamação não garante que o tecido retornará à homeostase. Na verdade, é necessário que a inflamação evolua para condições que favoreçam o reparo tecidual e, subsequentemente, seja completamente resolvida. Ao contrário, a manutenção da inflamação por um tempo maior que o necessário poderia expor o organismo ao risco de desenvolver condições patológicas, incluindo: doenças cardiovasculares, aterosclerose, artrite reumatoide, doença pulmonar obstrutiva crônica, gota, asma, fibrose pulmonar, colite, diabetes tipo 2, entre outras, que apresentam uma exacerbação da inflamação. Nesse sentido, a resolução da resposta inflamatória se configura como mecanismo fundamental para o controle da duração e da intensidade da resposta inflamatória (Gonçalves *et al.*, 2018).

Durante muitos anos, imperou a crença de que a resolução da resposta inflamatória ocorria de maneira passiva. Acreditava-se que a simples eliminação do agente indutor seria o suficiente para diminuir progressivamente a intensidade com que a inflamação se manifestava, até que ela não existisse mais. Porém, evidências experimentais mais atuais demonstram que a diminuição dos processos inflamatórios ocorre de maneira ativa (Gonçalves *et al.*, 2018; Perretti *et al.*, 2017). Na verdade, tal como em outros processos endógenos, a resolução da resposta inflamatória é orquestrada por mediadores específicos, que ditam a qualidade e a quantidade das reações que influenciam o *status* tecidual do organismo (Perez *et al.*, 2014; Serhan, 2014; Serhan *et al.*, 2007; Sugimoto *et al.*, 2016). Esses mediadores, denominados pró-resolutivos, compreendem os de natureza lipídica (derivados do ácido araquidônico ou do ômega-3), as proteínas e peptídeos, os mediadores gasosos, as purinas e os neurotransmissores. A ação desses agonistas em seus respectivos receptores desencadeia a ativação de uma série de mecanismos genéticos, moleculares e celulares que regulam e coordenam com precisão a diminuição gradual da intensidade das reações inflamatórias. Tal processo, que protege o organismo contra um ataque desordenado de suas próprias defesas contra si mesmo, é complexo e envolve diversos mecanismos. Entre estes, os mais amplamente descritos caracterizam a diminuição do influxo de leucócitos efetores para o sítio inflamatório, regulação dos níveis de citocinas e quimiocinas, indução de apoptose (morte celular programada) de células efectoras (como os neutrófilos), eferocitose dos restos celulares e alteração do fenótipo de macrófagos inflamatórios para macrófagos resolutivos. Além disso, a ativação de mecanismos de resolução é associada ao reparo e regeneração tecidual (Gonçalves *et al.*, 2018; Perretti *et al.*, 2015; Serhan, 2014; Sugimoto *et al.*, 2016; Sugimoto *et al.*, 2019).

Inflamação e exercício físico

Como descrito anteriormente, a inflamação abrange um conjunto de respostas, sistêmicas e locais, direcionadas à proteção e à manutenção

da função do organismo diante de situações identificadas como uma possível ameaça à homeostase. Além disso, a característica da magnitude e do perfil da resposta imune está associada, em parte, à natureza do estímulo identificado. Contudo, o aumento da taxa metabólica (consumo de O_2 - VO_2) pela maior contração muscular durante o exercício exige uma elevação do débito cardíaco e uma redistribuição de fluxo sanguíneo nos leitos vasculares. Essas modificações de fluxo *per si* são suficientes para estimular a resposta inflamatória sistêmica, incluindo a liberação de mediadores inflamatórios (citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento), o que irá possibilitar a mobilização, ativação e atuação específica de células imunológicas em diferentes órgãos e tecidos. (Febbraio; Pedersen, 2002; Mee-Inta; Zhao; Kuo, 2019; Pedersen; Febbraio, 2012). Esse início da resposta inflamatória induzida pelo exercício físico é caracterizado, em parte, por um aumento do número de leucócitos (neutrófilos, monócitos, células NK, linfócitos T e B) na circulação sanguínea, devido a uma maior mobilização dessas células, compreendida como *pool marginal* (endotélio vascular, órgãos linfóides e baço), e da medula óssea (Kakanis *et al.*, 2010).

Do ponto de vista da inflamação local, o estresse mecânico gerado pela maior exigência de encurtamento e estiramento das fibras musculares esqueléticas durante o exercício pode levar à desorganização morfológica das unidades contráteis (sarcômeros), caracterizada pela ruptura de componentes estruturais (Proske; Allen, 2005). Essa alteração estrutural é denominada dano muscular, que pode ocorrer em áreas adjacentes do músculo, incluindo sarcolema, retículo sarcoplasmático e túbulos transversos, o que altera o mecanismo de acoplamento excitação-contracção. Esse dano muscular induzido pelo exercício está associado à ativação da inflamação em condições estéreis (ausência de patógeno), caracterizada pelo processo de recrutamento celular descrito anteriormente. Primeiramente, dentro de poucas horas após o exercício, neutrófilos infiltram-se no espaço extracelular ao redor do dano, onde permanecem por até 24 horas. Subsequentemente, a redução na quantidade de neutrófilos é acompanhada por um aumento de macrófagos inflamatórios (M1), contribuindo para a degradação do dano muscular pela liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e citocinas pró-inflamatórias.

Juntamente com o declínio do subtipo M1, acontece um aumento de macrófagos anti-inflamatórios (M2). Finalmente, outros tipos celulares podem ser recrutados e contribuem para o processo de regeneração e remodelamento tecidual (Macintyre *et al.*, 2000; Paulsen *et al.*, 2010; Raastad *et al.*, 2003). Todo esse processo, desde o aumento de leucócitos circulantes até a permanência de subtipos de células imunológicas no tecido muscular, parece ter duração definida pelo grau do dano muscular (Paulsen *et al.*, 2012). Além disso, esse processo é normalmente seguido pelo aparecimento de dor muscular de início tardio (DOMS; do inglês, *delayed onset muscle soreness*) e pelo aumento de proteínas na circulação, associadas ao dano na membrana da fibra muscular (Proske, 2005; Taguchi *et al.*, 2005). Basicamente, a exemplo de um dos parâmetros morfológicos, a diminuição da quantidade de células imunes após o dano muscular induzido pelo exercício indica a resolução da resposta inflamatória (Chazaud, 2016). Essa sequência de eventos inflamatórios estimula mecanismos que regulam a estrutura e a função do músculo esquelético no sentido de adaptá-lo a uma nova demanda fisiológica (Hortobagyi *et al.*, 1998).

Em paralelo ao recrutamento de células imunológicas, o músculo em contração aumenta a produção de diversas citocinas (miocinas), que podem atuar no processo inflamatório de maneira autócrina e parácrina, além de exercer efeitos endócrinos em tecidos mais longe do músculo (Delezie; Handschin, 2018). O papel dessas moléculas é essencial para os processos de crescimento, de diferenciação e de ativação de praticamente todas as células envolvidas na inflamação induzida pelo exercício. Nesse sentido, no próprio músculo, as miocinas modulam o processo de regeneração e remodelamento do tecido muscular, que envolve a ativação, a proliferação e a diferenciação de células satélites em miotubos, os quais se fundem para recompor parte ou toda a miofibrila danificada pela contração muscular (Kurek *et al.*, 1997). Do ponto de vista sistêmico, as miocinas são conhecidas por regular a homeostase do cérebro pela modulação de neuroinflamação, garantindo proteção tecidual, plasticidade neuronal e neurogênese em diferentes áreas (Kinney *et al.*, 2018). Por esse aspecto, o exercício físico está associado à prevenção de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson (Scheller *et*

al., 2011). Ainda, as miocinas exercem função metabólica, por aumento da gliconeogênese hepática, da captação de glicose muscular (Kanemaki *et al.*, 1998; Kjaer, 1998) e da lipólise no tecido adiposo (Nonogaki *et al.*, 1995; Wallenius *et al.*, 2002). Além disso, especificamente no tecido adiposo, algumas dessas moléculas podem atuar em processos inflamatórios que regulam o acúmulo de gordura, o que está relacionado ao desenvolvimento ou à prevenção da obesidade (Lacerda *et al.*, 2019). Normalmente, a inatividade física associada ao aumento da ingestão energética pode estimular a infiltração de células no tecido adiposo, aumentando a produção de citocinas pró-inflamatórias. Essa resposta pode ter associação com a obesidade e com a síndrome metabólica, que são correlacionadas com a alta taxa de mortalidade em diversas populações (Ridker *et al.*, 2000). Apesar disso, a inflamação induzida pelo exercício físico parece ter um papel fisiológico em adipócitos, o que pode contribuir para a prevenção de doenças cardiovasculares, dislipidemia, resistência à insulina e diabetes tipo 2 (Pedersen; Febbraio, 2005). A despeito das variações metodológicas entre as pesquisas nessa área quanto ao tipo, duração, intensidade, momento da medida e nível de aptidão, as alterações sanguíneas de leucócitos e mediadores inflamatórios estão sempre presentes durante ou após o exercício físico (Nieman; Pedersen, 1999; Pedersen; Hoffman-Goetz, 2000). Nesse sentido, parece haver um direcionamento variado da resposta imune associado ao nível das exigências do exercício físico e à função de cada sistema fisiológico. Isso sugere justamente o envolvimento das respostas inflamatórias na função de outros tecidos biológicos.

Como já mencionado, um quadro de inflamação persistente e de desregulação imune se associa a prejuízo no potencial de regeneração e remodelamento do músculo esquelético, com consequências na capacidade funcional. Particularmente, a inatividade física e o envelhecimento também podem ser vistos como exemplos de condições com marcada perda de massa muscular (sarcopenia) e de capacidade funcional. Por isso, é relevante ressaltar que uma rotina de exposição regular a estímulos “exagerados” de exercício físico, sem descanso apropriado, provavelmente poderá comprometer a plasticidade ligada aos processos de regeneração e remodelamento do músculo esquelético, levando a

uma piora na capacidade contrátil. Esse comprometimento pode ter consequências na realização de atividades cotidianas, ocasionais, recreacionais e de lazer, o que afeta diretamente aspectos intervenientes à qualidade de vida do ser humano. Contudo, a resposta inflamatória, local e sistêmica, induzida pelo exercício, parece ser dependente das características do exercício quanto ao grupo e à quantidade de massa muscular envolvida, à intensidade, ao tipo, à duração, à frequência e, até mesmo, ao momento de realização da medida (durante ou após o exercício) (Cannon *et al.*, 1994; Malm *et al.*, 2004; Nieman *et al.*, 1998; Peake *et al.*, 2005; Pedersen *et al.*, 1997; Pedersen *et al.*, 2001;). Sendo assim, a prática de exercício físico pode ser promovida e orientada, com uma abrangência da influência de intensidade, de frequência, de duração e também de ambiente, de maneira aguda ou crônica, pela resposta integrada da resposta inflamatória nos diferentes sistemas fisiológicos.

Considerações finais

O exercício físico é considerado um estímulo ao sistema imunológico, logo, a investigação sobre as inter-relações da resposta imune e outros sistemas do organismo, mediante manifestações de movimento corporal, permite um embasamento para a atuação de pesquisadores e profissionais na área das ciências do movimento humano. Diante disso, parece possível, a partir de investigações científicas, estabelecer uma associação entre as características do exercício físico e da resposta imune inata, para o entendimento de uma provável relação dose-resposta. Isso poderia contribuir para a criação de diretrizes para a prática de exercício e, ao mesmo tempo, garantir os efeitos esperados da prática, reduzindo o risco de prejuízos, a curto ou a longo prazo, ao organismo.

Referências

- BARAL, P.; UDIT, S.; CHIU, I. M. Pain and immunity: implications for host defence. **Nature Reviews Immunology**, v. 19, n. 7, p. 433-447, jul. 2019.
- BORREGAARD, N. Neutrophils, from marrow to microbes. **Immunity**, v. 33, n. 5, p. 657-670, nov. 2010.
- BRINKMANN, V.; LAUBE, B.; ABU ABED, U.; GOOSMANN, C.; ZYCHLINSKY, A. Neutrophil extracellular traps: how to generate and visualize them. **Journal of Visualized Experiments**, n. 36, feb. 2010.
- CANNON, J. G.; FIATARONE, M. A.; FIELDING, R. A.; EVANS, W. J. Aging and stress-induced changes in complement activation and neutrophil mobilization. **Journal of Applied Physiology**, v. 76, n. 6, p. 2616-2620, jun. 1994.
- CANNON, W. B. Organization for physiological homeostasis. **Physiology Review**, v. 9, p. 399-431, 1929.
- CASPERSEN, C. J.; POWELL, K. E.; CHRISTENSON, G. M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public Health Reports**, v. 100, n. 2, p. 126-131, mar./abr. 1985.
- CHAKRAVARTI, A.; RAQUIL, M. A.; TESSIER, P.; POUBELLE, P. E. Surface RANKL of Toll-like receptor 4-stimulated human neutrophils activates osteoclastic bone resorption. **Blood**, Washington, v. 114, n. 8, p. 1633-1644, aug. 2009.
- CHAN, J. R.; HYDUK, S. J.; CYBULSKY, M. I. Detecting rapid and transient upregulation of leukocyte integrin affinity induced by chemokines and chemoattractants. **Journal of Immunological Methods**, v. 273, n. 1-2, p. 43-52, feb. 2003.

CHAZAUD, B. Inflammation during skeletal muscle regeneration and tissue remodeling: application to exercise-induced muscle damage management. **Immunology and Cell Biology**, v. 94, n. 2, p. 140-145, feb. 2016.

CHEN, G. Y.; NUNEZ, G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. **Nature Reviews Immunology**, v. 10, n. 12, p. 826-837, dec. 2010.

COOK, A. D.; CHRISTENSEN, A. D.; TEWARI, D.; MCMAHON, S. B.; HAMILTON, J. A. Immune cytokines and their receptors in inflammatory pain. **Trends in Immunology**, v. 39, n. 3, p. 240-255, mar. 2018.

DELEZIE, J.; HANDSCHIN, C. Endocrine crosstalk between skeletal muscle and the brain. **Frontiers in Neurology**, v. 9, p. 698, 2018.

FEBBRAIO, M. A.; PEDERSEN, B. K. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. **FASEB Journal**, v. 16, n. 11, p. 1335-1347, sep. 2002.

GOLDSTEIN, D. S.; KOPIN, I. J. Evolution of concepts of stress. **Stress**, v. 10, n. 2, p. 109-120, jun. 2007.

GONÇALVES, W. A. M.; REIS, A. C.; TEIXEIRA, M. M.; REZENDE, B. M.; PINHO, V. Pro-resolving mediators. In: RICCARDI, C. L. S., FRANCESCA, L. S.; TILIGADA, E. (ed.). **Immunopharmacology and inflammation**. Cham: Springer, 2018.

GONG, T.; LIU, L.; JIANG, W.; ZHOU, R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 2, p. 95-112, feb. 2020.

HAGER, M.; COWLAND, J. B.; BORREGAARD, N. Neutrophil granules in health and disease. **Journal of Internal Medicine**, v. 268, n. 1, p. 25-34, jul. 2010.

HORTOBAGYI, T.; HOUMARD, J.; FRASER, D.; DUDEK, R.; LAMBERT, J.; TRACY, J. Normal forces and myofibrillar disruption after repeated eccentric exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 84, n. 2, p. 492-498, feb. 1998.

KAKANIS, M. W.; PEAKE, J.; BRENU, E. W.; SIMMONDS, M.; GRAY, B.; HOOPER, S. L.; MARSHALL-GRADISNIK, S. M. The open window of susceptibility to infection after acute exercise in healthy young male elite athletes. **Exercise Immunology Review**, v. 16, p. 119-137, 2010.

KANEMAKI, T.; KITADE, H.; KAIBORI, M.; SAKITANI, K.; HIRAMATSU, Y.; KAMIYAMA, Y.; ITO, S.; OKUMURA, T. Interleukin 1beta and interleukin 6, but not tumor necrosis factor alpha, inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes. **Hepatology**, v. 27, n. 5, p. 1296-1303, may 1998.

KIESER, K. J.; KAGAN, J. C. Multi-receptor detection of individual bacterial products by the innate immune system. **Nature Reviews Immunology**, v. 17, n. 6, p. 376-390, jun. 2017.

KINNEY, J. W.; BEMILLER, S. M.; MURTISHAW, A. S.; LEISGANG, A. M.; SALAZAR, A. M.; LAMB, B. T. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 4, p. 575-590, 2018.

KJAER, M. Hepatic glucose production during exercise. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 441, p. 117-127, 1998.

KOLACZKOWSKA, E.; KUBES, P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 13, n. 3, p. 159-175, mar. 2013.

KUREK, J. B.; BOWER, J. J.; ROMANELLA, M.; KOENTGEN, F.; MURPHY, M.; AUSTIN, L. The role of leukemia inhibitory factor in skeletal muscle regeneration. **Muscle & Nerve**, v. 20, n. 7, p. 815-822, jul. 1997.

LACERDA, D. R.; COSTA, K. A.; SILVEIRA, A. L. M.; RODRIGUES, D. F.; SILVA, A. N.; SABINO, J. L.; PINHO, V.; MENEZES, G. B.; SOARES, D. D.; TEIXEIRA, M. M.; FERREIRA, A. V. M. Role of adipose tissue inflammation in fat pad loss induced by fasting in lean and mildly obese mice. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 72, p. 108-208, oct. 2019.

LAWRENCE, T.; WILLOUGHBY, D. A.; GILROY, D. W. Anti-inflammatory lipid mediators and insights into the resolution of inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 2, n. 10, p. 787-795, oct. 2002.

LEY, K.; LAUDANNA, C.; CYBULSKY, M. I.; NOURSHARGH, S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. **Nature Reviews Immunology**, v. 7, n. 9, p. 678-689, sep. 2007.

LIU, D.; WANG, R.; GRANT, A. R.; ZHANG, J.; GORDON, P. M. G.; WEI, Y.; CHEN, P. Immune adaptation to chronic intense exercise training: new microarray evidence. **BMC Genomics**, v. 18, n. 1, p. 29, jan. 2017.

MACINTYRE, D. L.; REID, W. D.; LYSTER, D. M.; MCKENZIE, D. C. Different effects of strenuous eccentric exercise on the accumulation of neutrophils in muscle in women and men. **European Journal of Applied Physiology**, v. 81, n. 1-2, p. 47-53, jan. 2000.

MALM, C.; SJÖDIN, T. L.; SJÖBERG, B.; LENKEI, R.; RENSTRÖM, P.; LUNDBERG, I. E.; EKBLOM, B. Leukocytes, cytokines, growth factors and hormones in human skeletal muscle and blood after uphill or downhill running. **The Journal of Physiology**, v. 556, n. 3, p. 983-1000, may 2004.

MARKOVITCH, D.; TYRRELL, R. M.; THOMPSON, D. Acute moderate-intensity exercise in middle-aged men has neither an anti- nor proinflammatory effect. **Journal of Applied Physiology**, v. 105, n. 1, p. 260-265, jul. 2008.

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 428-435, jul. 2008.

MEDZHITOV, R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. **Cells**, v. 140, n. 6, p. 771-776, mar. 2010.

MEE-INTA, O.; ZHAO, Z. W.; KUO, Y. M. Physical exercise inhibits inflammation and microglial activation. **Cells**, v. 8, n. 7, jul. 2019.

MURPHY, G.; NAGASE, H. Reappraising metalloproteinases in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: destruction or repair? **Nature Clinical Practice Rheumatology**, v. 4, n. 3, p. 128-135, mar. 2008.

NATHAN, C. Points of control in inflammation. **Nature**, v. 420, n. 6917, p. 846-852, dec. 2002.

NIEMAN, D. C.; NEHLSSEN-CANNARELLA, S. L.; FAGOAGA, O. R.; HENSON, D. A.; SHANNON, M.; HJERTMAN, J.; SCHMIT, R.; BOLTON, M.; AUSTIN, M.; SCHILLING, B.; THORPE, R. Immune function in female elite rowers and non-athletes. **British Journal of Sports Medicine**, v. 34, n. 3, p. 181-187, jun. 2000.

NIEMAN, D. C.; NEHLSSEN-CANNARELLA, S. L.; FAGOAGA, O. R.; HENSON, D. A.; UTTER, A.; DAVIS, J. M.; WILLIAMNS, F.; BUTTERWORTH, D. E. Influence of mode and carbohydrate on the cytokine response to heavy exertion. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 30, n. 5, p. 671-678, may 1998.

NIEMAN, D. C.; PEDERSEN, B. K. Exercise and immune function. Recent developments. **Sports Medicine**, v. 27, n. 2, p. 73-80, feb. 1999.

NONOGAKI, K.; FULLER, G. M.; FUENTES, N. L.; MOSER, A. H.; STAPRANS, I.; GRUNFELD, C.; FEINGOLD, K. R. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. **Endocrinology**, v. 136, n. 5, p. 2143-2149, may 1995.

OOSTROM, A. J.; WIJK, J. P.; SIJMONSMA, T. P.; RABELINK, T. J.; CABEZAS, M. C. Increased expression of activation markers on monocytes and neutrophils in type 2 diabetes. **The Netherlands Journal of Medicine**, v. 62, n. 9, p. 320-325, oct. 2004.

OKIN, D.; MEDZHITOV, R. Evolution of inflammatory diseases. **Current Biology**, v. 22, n. 17, p. R733-740, sep. 2012.

PAULSEN, G.; CRAMERI, R.; BENESTAD, H. B.; FJELD, J. G.; MØRKRID, L.; HALLÉN, J.; RAASTAD, T. Time course of leukocyte accumulation in human muscle after eccentric exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 42, n. 1, p. 75-85, jan. 2010.

PAULSEN, G.; MIKKELSEN, U. R.; RAASTAD, T.; PEAKE, J. M. Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? **Exercise Immunology Review**, v. 18, p. 42-97, 2012.

PEAKE, J. M.; SUZUKI, K.; WILSON, G.; HORDERN, M.; NOSAKA, K.; MACKINNON, L.; COOMBES, J. S. Exercise-induced muscle damage, plasma cytokines, and markers of neutrophil activation. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 37, n. 5, p. 737-745, may 2005.

PEDERSEN, B. K.; BRUUNSGAARD, H.; KLOKKER, M.; KAPPEL, M.; MACLEAN, D. A.; NIELSEN, H. B.; ROHDE, T.; ULLUM, H.; ZACHO, M. Exercise-induced immunomodulation: possible roles of neuroendocrine and metabolic factors. **International Journal of Sports Medicine**, v. 18, n. 1, p. 2-7, mar. 1997.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscle-derived interleukin-6--a possible link between skeletal muscle, adipose tissue, liver, and brain. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 19, n. 5, p. 371-376, sep. 2005.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 8, n. 8, p. 457-465, apr. 2012.

PEDERSEN, B. K.; HOFFMAN-GOETZ, L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. **Physiological Reviews**, v. 80, n. 3, p. 1055-1081, jul. 2000.

PEDERSEN, B. K.; STEENBERG, A.; FISCHER, C.; KELLER, C.; OSTROWSKI, K.; SCHJERLING, P. Exercise and cytokines with particular focus on muscle-derived IL-6. **Exercise Immunology Review**, v. 7, p. 18-31, 2001.

PEREZ, D. A.; VAGO, J. P.; ATHAYDE, R. M.; REIS, A. C.; TEIXEIRA, M. M.; SOUSA, L. P.; PINHO, V. Switching off key signaling survival molecules to switch on the resolution of inflammation. **Mediators of Inflammation**, p. 829-851, 2014.

PERRETTI, M.; COOPER, D.; DALLI, J.; NORLING, L. V. Immune resolution mechanisms in inflammatory arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 13, n. 2, p. 87-99, feb. 2017.

PERRETTI, M.; LEROY, X.; BLAND, E. J.; MONTERO-MELENDEZ, T. Resolution pharmacology: opportunities for therapeutic innovation in inflammation. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 36, n. 11, p. 737-755, nov. 2015.

PROSKE, U. Muscle tenderness from exercise: mechanisms? **The Journal of Physiology**, v. 564, n. 1, p. 1, apr. 2005.

PROSKE, U.; ALLEN, T. J. Damage to skeletal muscle from eccentric exercise. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 33, n. 2, p. 98-104, apr. 2005.

RAASTAD, T.; RISØY, B. A.; BENESTAD, H. B.; FJELD, J. G.; HALLEN, J. Temporal relation between leukocyte accumulation in muscles and halted recovery 10-20 h after strength exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 95, n. 6, p. 2503-2509, dec. 2003.

RIDKER, P. M.; RIFAI, N.; STAMPFER, M. J.; HENNEKENS, C. H. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. **Circulation**, v. 101, n. 15, p. 1767-1772, apr. 2000.

SCHAIBLE, H. G. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis. **Arthritis Research & Therapy**, v. 16, n. 5, p. 470, 2014.

SCHELLER, J.; CHALARIS, A.; SCHMIDT-ARRAS, D.; ROSE-JOHN, S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1813, n. 5, p. 878-888, may 2011.

SERHAN, C. N. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. **Nature**, v. 510, n. 7503, p. 92-101, jun. 2014.

SERHAN, C. N.; BRAIN, S. D.; BUCKLEY, C. D.; GILROY, D. W.; HASLETT, C.; O'NEILL, L. A. J.; PERRETTI, M.; ROSSI, A. G.; WALLACE, J. L. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. **FASEB Journal**, v. 21, n. 2, p. 325-332, feb. 2007.

SHI, C.; PAMER, E. G. Monocyte recruitment during infection and inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 11, p. 762-774, oct. 2011.

SUGIMOTO, M. A.; SOUSA, L. P.; PINHO, V.; PERRETTI, M.; TEIXEIRA, M. M. Resolution of inflammation: what controls its onset? **Frontiers in Immunology**, v. 7, p. 160, 2016.

SUGIMOTO, M. A.; VAGO, J. P.; PERRETTI, M.; TEIXEIRA, M. M. Mediators of the resolution of the inflammatory response. **Trends in Immunology**, v. 40, n. 3, p. 212-227, mar. 2019.

TAGUCHI, T.; MATSUDA, T.; TAMURA, R.; SATO, J.; MIZUMURA, K. Muscular mechanical hyperalgesia revealed by behavioural pain test and c-Fos expression in the spinal dorsal horn after eccentric contraction in rats. **The Journal of Physiology**, v. 564, n. 1, p. 259-268, apr. 2005.

WALLENIUS, V.; WALLENIUS, K.; AHREN, B.; RUDLING, M.; CARLSTEN, H.; DICKSON, S. L.; OHLSSON, C.; JANSSON, J. O. Interleukin-6- deficient mice develop mature-onset obesity. **Nature Medicine**, v. 8, n. 1, p. 75-79, jan. 2002.

WOODFIN, A.; VOISIN, M. B.; NOURSHARGH, S. Recent developments and complexities in neutrophil transmigration. **Current Opinion in Hematology**, v. 17, n. 1, p. 9-17, jan. 2010.

ZARBOCK, A.; LEY, K.; MCEVER, R. P.; HIDALGO, A. Leukocyte ligands for endothelial selectins: specialized glycoconjugates that mediate rolling and signaling under flow. **Blood**, v. 118, n. 26, p. 6743-6751, dec. 2011.