

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS  
PROGRAMA INTERINSTITUCIONAL DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
FISIOLÓGICAS UFSCAR/UNESP

THIAGO HENRIQUE TEODORO

**OS EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO AGUDO E CRÔNICO  
SOBRE MARCADORES IMUNES DA POLARIZAÇÃO DE  
CÉLULAS TH1 / TH2 EM ADULTOS E IDOSOS: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

SÃO CARLOS - SP

2022

THIAGO HENRIQUE TEODORO

**OS EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO AGUDO E CRÔNICO  
SOBRE MARCADORES IMUNES DA POLARIZAÇÃO DE  
CÉLULAS TH1 / TH2 EM ADULTOS E IDOSOS: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da UFSCar/UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Borges Pereira.

SÃO CARLOS - SP

2022



## UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas

---

### Folha de Aprovação

---

Defesa de Dissertação de Mestrado do candidato Thiago Henrique Teodoro, realizada em 15/12/2022.

#### Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Guilherme Borges Pereira (UFSCar)

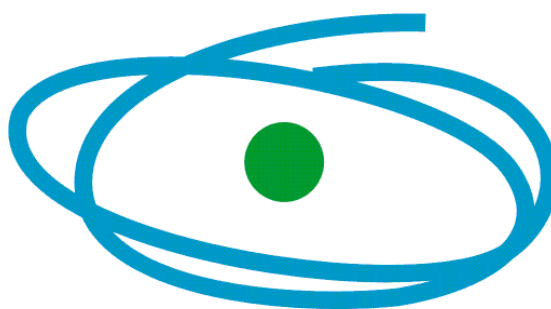
Prof. Dr. Ivo Vieira de Sousa Neto (FMRP-USP)

Prof. Dr. Wladimir Rafael Beck (UFSCar)

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS  
PROGRAMA INTERINSTITUCIONAL DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
FISIOLÓGICAS UFSCAR/UNESP

**APOIO FINANCEIRO**



**C A P E S**

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código nº 88887.634308/2021-00.

## **DEDICATÓRIA**

Com gratidão, dedico esta dissertação de mestrado primeiramente a Deus e a nosso mestre Jesus Cristo, a minha esposa Natália, aos meus avós José (em memória) e Lourdes por todo apoio, amor e carinho e aos meus pais Aparecido (em memória) e Isabel.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, a nosso mestre Jesus e a toda espiritualidade superior por todo amparo e auxílio. Agradeço pela dádiva da vida, por me ouvir, por me abençoar, me proteger em todos os momentos e me ajudar a ser uma pessoa melhor e a alcançar meus objetivos a cada dia.

Agradeço em especial a minha querida e amada esposa Natália Aparecida Perez Toma por todo amor, companheirismo e dedicação, por me dar forças nos momentos mais difíceis em minha vida e por podermos compartilhar nossas vidas nessa grande jornada.

Agradeço aos meus avós José Constante Vitturi e Lourdes Prativiera Vitturi por sempre cuidarem de mim e me ajudarem a chegar até aqui e por infinitas e generosas doses de amor.

Agradeço aos meus Pais Aparecido Elizete Teodoro e Isabel Aparecida Vitturi pelo dom da vida e por todo carinho e preocupação mesmo diante de tempos difíceis e muitas tribulações.

Agradeço ao Prof. Dr. Guilherme Borges Pereira pela oportunidade que me foi dada anos atrás, pelo respeito com que sempre me tratou, pela paciência e por ensinamentos valiosos em diversas áreas, dos quais tenho a plena convicção que levarei durante toda minha vida pessoal e acadêmica.

Agradeço à minha estimada amiga e companheira de jornada acadêmica Katerine Palharini Manfrin Costa pelo apoio, colaboração, amizade e respeito durante a realização deste trabalho.

Agradeço a todos os meus alunos e companheiros de jornada que torceram a meu favor e me ajudaram de diversas maneiras na realização desta dissertação.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudos durante o período de realização deste mestrado.

Agradeço a todos os membros do nosso grupo de pesquisa e demais colegas de laboratórios vizinhos que de alguma maneira contribuíram para a realização deste trabalho.

Enfim, deixo aqui o meu sincero sentimento de gratidão a todos que de alguma forma direta ou indiretamente contribuíram para o sucesso deste trabalho, a todos o meu muito obrigado!

## EPÍGRAFE

*“Ama, trabalha, espera e perdoa (...)”*

*Frase de Abigail a Paulo de Tarso.*

*Autor: Emmanuel/Francisco Cândido Xavier*

*Livro: Paulo e Estevão*

## RESUMO

**Introdução:** O exercício físico agudo e crônico provoca um desvio da homeostase orgânica que leva à reorganização das respostas de diversos sistemas, inclusive do sistema imune. Os linfócitos auxiliares Th1 e Th2 são células efetoras que produzem conjuntos distintos de citocinas que são responsáveis por modular importantes ações do sistema imune. O exercício físico pode ser uma estratégia eficiente e de baixo custo para promover o equilíbrio entre os marcadores da Th1 e Th2. No entanto, não encontramos revisões sistemáticas que analisassem a associação entre exercício físico e marcadores de polarização das células Th1 e Th2.

**Objetivo:** Examinar o impacto do exercício agudo e crônico sobre os marcadores imunes de células Th1 e Th2 em adultos e idosos. **Métodos:** Realizamos uma revisão sistemática seguindo recomendações PRISMA. Pesquisamos nos bancos de dados (MEDLINE - PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science e Science Direct) os ensaios clínicos controlados randomizados e estudos observacionais prospectivos que analisaram marcadores imunes de células Th1 e Th2, dos quais foram incluídas 28 publicações em que os grupos que sofreram a intervenção (exercício) foram os seus próprios controles (pré e pós intervenção) e os estudos que realizaram a comparação entre os grupos, com um total geral de 700 participantes. Os estudos envolvendo animais ou células isoladas, pacientes com doenças, exposição a medicamentos ou drogas, pacientes com imunodeficiências ou publicações que não cumpriram os critérios de inclusão desta revisão foram excluídos. A qualidade dos estudos selecionados foi examinada pela ferramenta de risco de viés Cochrane (ROB2), gerando dados que foram agrupados e apresentados em tabelas e figuras. **Resultados:** Uma sessão aguda de exercícios cíclicos ou de treinamento de força em idosos, promoveu aumento significativo nas concentrações séricas de IL-4, IL-6 e IL-10 imediatamente após, retornando aos valores pré-exercício em até 1 hora após sessão de exercício nas intensidades moderada a alta. Em idosos de maneira crônica, o treinamento de força ou exercícios cíclicos nas intensidades moderada a alta diminuíram as concentrações séricas de TNF- $\alpha$ , IL-6 e a razão CD4/CD8 e aumentou a IL-10 após 24 semanas. Em adultos, uma sessão de exercícios cíclicos nas intensidades moderada a alta aumentou as concentrações séricas de IL-6, IL-10 e IL-12 imediatamente após a sessão e diminuiu para os níveis iniciais (pré exercício) a IL-6 após 1 hora e 30 minutos e a IL-12 após 2 horas do término da sessão. De maneira crônica em adultos, não foram evidenciados pelos estudos efeitos significativos sobre a IL-6 e IL-10 e os outros marcadores não foram analisados. **Considerações finais:** Os dados compilados dos estudos incluídos nesta revisão sugerem que uma sessão (resposta aguda) nas diversas modalidades de exercícios realizados nas intensidades moderada a alta não provocam prejuízo sobre o equilíbrio das células Th1 e Th2 e sim pode estimular a modulação e a renovação celular linfocitária produzindo efeitos biopositivos em adultos e idosos. O treinamento físico (resposta crônica) também em diversas modalidades nas intensidades moderada a alta, pode promover reequilíbrio entre as células da Th1 e Th2, diminuindo o estado inflamatório sistêmico que pode ser induzido pelo envelhecimento, doenças crônicas ou infecções.

**Palavras-chave:** Exercício Agudo. Exercício Crônico. Sistema Imune. Imunologia do exercício. Células Th1. Células Th2. Imunossenescência. Humanos.



## ABSTRACT

**Introduction:** Acute and chronic physical exercise provokes a deviation of organic homeostasis that leads to the reorganization of the responses of several systems, including the immune system. Th1 and Th2 helper lymphocytes are effector cells that produce distinct sets of cytokines that are responsible for modulating important actions of the immune system. Physical exercise can be an efficient and low-cost strategy to promote the balance between Th1 and Th2 markers. However, we did not find systematic reviews that analyzed the association between physical exercise and polarization markers of Th1 and Th2 cells.

**Objective:** To examine the impact of acute and chronic exercise on Th1 and Th2 cell immune markers in healthy adults and elderly. **Methods:** We performed a systematic review following PRISMA recommendations. We searched the databases (MEDLINE - PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science and Science Direct) for randomized controlled clinical trials and prospective observational studies that analyzed immune markers of Th1 and Th2 cells, of which 28 publications were included in which groups who underwent the intervention (exercise) were their own controls (pre and post intervention) and the studies that performed the comparison between groups, with a grand total of 700 participants. Studies involving animals or isolated cells, patients with diseases, exposure to medications or drugs, patients with immunodeficiencies or publications that did not meet the inclusion criteria of this review were excluded. The quality of the selected studies was examined using the Cochrane risk of bias tool (ROB2), generating data that were grouped and presented in tables and figures.

**Results:** An acute session of cyclical exercises or strength training in healthy elderly people promoted a significant increase in serum concentrations of IL-4, IL-6 and IL-10 immediately afterwards, returning to pre-exercise values within 1 hour after an exercise session at moderate to high intensities. In chronically elderly people, strength training or cyclic exercises at moderate to high intensities decreased serum concentrations of TNF- $\alpha$ , IL-6 and the CD4/CD8 ratio and increased IL-10 after 24 weeks. In healthy adults, a session of cyclic exercise at moderate to high intensities increased serum concentrations of IL-6, IL-10 and IL-12 immediately after the session and decreased IL-6 to baseline (pre-exercise) levels after 1 hour and 30 minutes and IL-12 after 2 hours after the end of the session. Chronically in adults, the studies did not show significant effects on IL-6 and IL-10 and the other markers were not analyzed. **Final considerations:** The data compiled from the studies included in this review suggest that one session (acute response) in the various exercise modalities performed at moderate to high intensities does not cause damage to the balance of Th1 and Th2 cells, but can stimulate modulation and cell renewal lymphocyte producing biopositive effects in adults and the elderly. Physical training (chronic response) also in several modalities at moderate to high intensities, can promote rebalancing between Th1 and Th2 cells, decreasing the systemic inflammatory state that can be induced by aging, chronic diseases or infections.

**Keywords:** Acute Exercise. Chronic Exercise. Immune system. Exercise immunology. Th1 cells. Th2 cells. Immunosenescence. Humans.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1.</b>	Processo de diferenciação celular do sistema imune.....	24
<b>Figura 2.</b>	Sistema linfático, vasos e órgãos primários e secundários.....	25
<b>Figura 3.</b>	Os mecanismos que envolvem as respostas da Imunidade Inata e Adaptativa frente a ação de microrganismos invasores.....	26
<b>Figura 4.</b>	Representação esquemática de eventos que levam à polarização linfocitária de células T CD4+ Jovens ( <i>naïve</i> ).....	30
<b>Figura 5.</b>	Modelo da curva em “J” e o risco de infecção do trato respiratório superior...34	
<b>Figura 6.</b>	A teoria da "janela aberta" de imunidade alterada.....	35
<b>Figura 7.</b>	Relação proposta em forma de curva “S” entre carga de exercício e risco de infecção.....	36
<b>Figura 8.</b>	Resposta bifásica do exercício físico moderado sobre a contagem absoluta de linfócitos no sangue.....	39
<b>Figura 9.</b>	Diagrama de fluxo de identificação, triagem e inclusão das publicações.....	56
<b>Figura 10.</b>	Representação dos resultados relacionados ao impacto do exercício físico crônico de intensidades moderada a alta sobre os parâmetros imunes investigados em idosos.....	82
<b>Figura 11.</b>	Representação dos resultados relacionados ao impacto do exercício físico agudo de intensidades moderada a alta sobre os parâmetros imunes investigados em idosos.....	83
<b>Figura 12.</b>	Representação dos resultados relacionados ao impacto do exercício físico agudo de intensidades moderada a alta sobre os parâmetros imunes investigados em adultos.....	96
<b>Figura 13.</b>	Representação dos resultados relacionados ao impacto do exercício físico crônico de intensidades moderada a alta sobre os parâmetros imunes investigados em adultos.....	97
<b>Figura 14 (A, B).</b>	Resultados da avaliação da qualidade e de risco de viés em publicações com idosos pela ferramenta ( <i>Cochrane Risk of Bias Tool</i> ).....	99
<b>Figura 15 (A, B).</b>	Resultados da avaliação da quaidade e de risco de viés em publicações com adultos pela ferramenta ( <i>Cochrane Risk of Bias Tool</i> ).....	102

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Características dos estudos e os efeitos do exercício físico agudo e crônico sobre as células do sistema imune em idosos.....	68
<b>Quadro 2.</b> Características dos estudos e os efeitos do exercício físico agudo e crônico sobre as células do sistema imune em adultos.....	85

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Etapas para elaboração de uma revisão sistemática.....	42
<b>Tabela 2.</b> Características gerais das bases de dados.....	45
<b>Tabela 3.</b> Lista de palavras-chave relevantes da pesquisa.....	46

## LISTA DE SIGLAS

ACMS - Do inglês *American College of Sports Medicine*  
APCs - Células apresentadoras de antígeno  
CCR3 - Do inglês *Chemokine Receptor 3*  
CCR4 - Do inglês *Chemokine Receptor 4*  
CCR5 - Do inglês *Chemokine Receptor 5*  
CCR8 - Do inglês *Chemokine Receptor 8*  
CD - Do inglês *Cluster of Differentiation*  
CD3 + - Do inglês *Cluster of Differentiation 3+*  
CD4 + - Do inglês *Cluster of Differentiation 4+*  
CD8 - Do inglês *Cluster of Differentiation 8*  
Células DC - Células Dendríticas  
Células NK - Células exterminadoras naturais, do inglês *Natural Killer*  
CMV - Citomegalovírus  
COI - Comitê olímpico internacional  
COVID-19 - *Coronavirus disease de 2019*  
CXCR3 - Do inglês *C-X-C chemokine receptor type 3*  
CXCR4 - Do inglês *C-X-C chemokine receptor type 4*  
DCF - Departamento de Ciências Fisiológicas  
ELISA - Do inglês *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*  
FCmáx - Frequência cardíaca máxima  
Foxp3 - Do inglês *forkhead box p3*  
GATA-3 - Do inglês *Zinc-Finger Transcription Factor-3*  
IFN- $\gamma$  - Interferon Gama  
IL- Interleucina  
IL-2 - Interleucina tipo 2  
IL-4 - Interleucina tipo 4  
IL-5 - Interleucina tipo 5  
IL-6 - Interleucina tipo 6  
IL-9 - Interleucina tipo 9  
IL-10 - Interleucina tipo 10  
IL-12 - Interleucina tipo 12  
IL-13 - Interleucina tipo 13  
IL-18 - Interleucina tipo 18  
IL-21 - Interleucina tipo 21  
Ig - Imunoglobulina  
IgA - Imunoglobulina tipo A  
IgE - Imunoglobulina tipo E  
IgG - Imunoglobulina tipo G  
IPE - Índice de percepção de esforço da escala de Borg  
ITRS - Infecções do trato respiratório superior  
MESH - Do inglês *Medical Subject Headings*  
MHC II - Complexo principal de histocompatibilidade 2  
Naïve - Ingênua (jovem)  
OMS - Organização Mundial da Saúde  
PCR - Proteína C-reativa  
STAT - Do inglês *Signal Transducer and Activator of Transcription*  
STAT1 - Do inglês *Signal Transducer and Activator of Transcription 1*

STAT4 - Do inglês *Signal Transducer and Activator of Transcription 2*  
STAT5 - Do inglês *Signal Transducer and Activator of Transcription 5*  
STAT6 - Do inglês *Signal Transducer and Activator of Transcription 6*  
T-bet - Do inglês *T-cell specific transcription factor*  
TCR - Do em inglês *T-cell receptor*  
TF - Treinamento de Força  
Tfh - Linfócitos T auxiliares folicular  
TGF- $\beta$  - Fator de transformação do crescimento beta  
Th1 - Linfócitos T CD4+ auxiliares tipo 1  
Th2 - Linfócitos T CD4+ auxiliares tipo 2  
Th17 - Linfócitos Th17  
TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral Alfa  
TNF- $\beta$ . - Fator de Necrose Tumoral Beta  
Treg - Linfócitos T reguladores  
UFSCar - Universidade Federal de São Carlos  
VO2máx - Volume de oxigênio máximo  
VO2pico - Volume de oxigênio de pico  
 $\alpha$  - Alfa  
 $\beta$  - Beta

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>21</b>
<b>2 OBJETIVO GERAL</b>	<b>22</b>
<b>3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>23</b>
<b>4 REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>23</b>
4.1 Sistema imune	23
4.1.1 Sistema linfático	24
4.1.2 Imunidade inata e adquirida	25
4.1.3 Polarização linfocitária	27
4.2 O impacto da imunossenescência sobre o balanço Th1 e Th2	31
4.3 Exercício físico e o sistema imune	33
4.3.1 Resposta aguda do exercício físico sobre o sistema imune	38
4.3.2 Resposta crônica do exercício físico sobre o sistema imune	40
<b>5 METODOLOGIA</b>	<b>42</b>
5.1 Tipos de estudo	42
5.2 Estratégia “PICOT” para a construção da pergunta de pesquisa	43
5.3 Base de dados utilizadas para a identificação das publicações científicas	44
5.4 Estratégia de busca das publicações	46
5.5 Critérios de exclusão	47
5.6 Critérios de inclusão	48
5.7 Critérios para considerar estudos para esta revisão e procedimentos de seleção	49
5.8 Desfechos analisados (outcome measurements)	50
5.9 Avaliação de qualidade	51
5.10 Classificação dos sujeitos	51
5.11 Classificação do nível de atividade física	52
5.12 Classificação dos exercícios físicos	52
5.13 Classificação dos níveis de intensidades dos exercícios físicos	53
5.14 Tipo de método para dosagem dos marcadores analisados	54
<b>6 RESULTADOS</b>	<b>54</b>
6.1 Estratégia de busca das publicações	54
6.2 Desenho dos estudos	57
6.3 Grupo comparador dos estudos com idosos	57
6.4 Grupo comparador dos estudos com adultos	58
6.5 Características dos participantes idosos	58
6.6 Características dos participantes adultos	59
6.7 Tipo de modalidade de exercício em idosos	59
6.8 Tipo de modalidade de exercício em adultos	59
6.9 Variáveis de prescrição das intervenções em idosos	60
6.10 Variáveis de prescrição das intervenções em adultos	65
6.11 Características dos estudos e marcadores imunes em idosos	66
6.12 Características dos estudos e marcadores imunes em adultos	84

6.13 Avaliação da qualidade e de risco de viés em publicações com idosos	98
6.14 Avaliação da qualidade e de risco de viés em publicações com adultos	101
<b>7 DISCUSSÃO</b>	<b>104</b>
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>109</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>110</b>
<b>ANEXO</b>	<b>123</b>



## APRESENTAÇÃO

Em breves palavras, gostaria de elucidar de uma forma simples os momentos que definem, pelo menos em parte, a minha jornada acadêmica até aqui.

Um apaixonado por esportes, tive a minha vida dedicada às artes marciais e ao halterofilismo, esportes que me trouxeram muitas alegrias, muitas amizades, diversas experiências inesquecíveis e também me proporcionou a conquista de expressivos títulos nacionais e internacionais em minha carreira como atleta.

No final da década de 90, mais precisamente no final de 1998, iniciei minha jornada como professor, primeiramente como instrutor de Jiu-Jitsu. Alguns anos depois, com o desejo de buscar o conhecimento de como orquestrava todos os processos musculares e fisiológicos do corpo humano juntamente com a vontade de melhorar o meu rendimento esportivo e de meus alunos, fui levado a fazer faculdade de Educação Física, onde obtive os títulos de Licenciatura e Bacharelado na área.

O tempo passou, e depois de alguns anos treinando atletas na mesma área que havia iniciado, já havíamos conquistado juntos importantíssimos títulos, inclusive títulos mundiais. No entanto, percebi que alguns desses atletas acumulavam diversas lesões em diversos níveis que precisavam ser tratadas, muitas vezes às pressas, por conta de novas competições; foi então que resolvi me aprofundar na área de conhecimento de tratamento de lesões através do treinamento.

Após ter feito alguns cursos de extensão e estudar muito sobre o assunto, surgiu a vontade e a necessidade de buscar por mais conhecimento. Assim sendo, em março de 2018 iniciei o curso de especialização em “Ciência do treinamento de força”, oferecido pela UFSCar, mais especificamente pelo Laboratório de adaptações neuromusculares ao treinamento de força (MUSCULAB), onde conquistei o título de especialista na área.

Esse curso foi o divisor de águas, e me motivou ainda mais a seguir a carreira acadêmica, naquele momento, com a ideia de fazer um mestrado.

Depois de conversas com amigos e indicação, surgiu o interesse em enviar um e-mail a um professor que acabara de ingressar como professor titular na UFSCar e trabalhava na área em que eu também afinizava. Após alguns encontros e conversas, o Prof. Dr. Guilherme Borges Pereira e eu iniciáramos uma jornada juntos, como orientador e orientando.

Após provas, entrevistas e todos os exames obrigatórios, em março de 2020 dei início ao mestrado no Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS) que abrange o Departamento de Ciências Fisiológicas (DCF) e o Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas (PIPGCF), do qual faço parte com muita alegria trabalhando em nosso laboratório de Fisiologia Clínica do Exercício (FisioClinEx) juntamente com o professor Guilherme e toda nossa equipe.

Nesse mesmo ano iniciamos o nosso projeto de pesquisa intitulado em “Exercício físico e fotobiomodulação como adjuvante imunológico para aumentar a eficácia da vacina contra o vírus influenza em idosos”, seria um estudo controlado e randomizado que tínhamos como prioridade aplicarmos no meu mestrado. Esperávamos, ao realizar o estudo, obter uma resposta positiva com a associação entre o laser de baixa frequência e o exercício físico, otimizando a resposta vacinal.

Pouco tempo depois, os boatos de um vírus que estava ceifando muitas vidas no oriente, desembarcaria aqui no Brasil, mudando as vidas de todos os habitantes da pátria do cruzeiro do sul, onde uma pandemia se evidenciava com muita força.

Tivemos os reflexos dessa pandemia com todas as suas restrições sanitárias impostas diretamente pelos respectivos governos, influenciando diretamente o nosso projeto. Assim, impossibilitados de frequentar a universidade e executar nosso projeto, mesmo com o nosso projeto já aprovado pelo comitê de ética. Assim sendo, fomos obrigados a tomar uma atitude e a necessidade de criarmos um "plano B", que de alguma forma nos daria a possibilidade de continuar nosso trabalho de pesquisa.

Foi então que após diversas reuniões via internet, analisamos todos os pontos que estavam nos norteando naquele momento e baseados no sentimento de incapacidade e frustração que estávamos vivendo, somados com as incertezas do futuro mas com o coração repleto de esperança e confiança em Deus, optamos por fazer uma revisão sistemática voltada o mais próximo possível ao tema inicial.

No ano de 2020 comecei a fazer as disciplinas exigidas pelo programa de forma remota, aguardando com esperança de que as liberações sanitárias ocorresse para que pudessemos iniciar nosso projeto de pesquisa. Mas a pandemia teve um agravamento e as restrições ficaram ainda mais rígidas, começamos a escrever um novo projeto, agora na forma de uma revisão sistemática.

Já, em 2021 o plano B estava sendo colocado em prática e funcionando muito bem, nos reuníamos semanalmente e virtualmente, passamos diversas horas pesquisando, colhendo dados, lendo muito e ajustando todos os pontos para termos excelência na nossa produção acadêmica.

Assim, depois de passarmos por tantas dificuldades, lutas e batalhas, derrotas e vitórias, a chama viva da esperança nos fez seguir em frente e concretizar o documento que vos apresento em forma de revisão sistemática, intitulado “*Os efeitos do exercício físico agudo e crônico sobre marcadores imunes da polarização de células Th1 / Th2: uma revisão sistemática*”.

Com o coração repleto de encorajamento deixo aqui os meus mais sinceros sentimentos de gratidão aos meus amigos e companheiros de jornada acadêmica, a todos os professores do programa a quem tive a oportunidade de aprender muito e em especial ao meu orientador Prof. Guilherme, por toda ajuda e paciência e por compartilhar seus conhecimentos principalmente nos momentos mais delicados. Antecipadamente, peço desculpas se esqueci algum coração amigo que contribuiu de alguma forma no engrandecimento da minha jornada acadêmica, gratidão!

Tomado de muita alegria e um sentimento de dever cumprido, tenho a certeza de hoje estar trazendo a todos os leitores esse material rico em sua proposta.

E finalizo com a letra de uma canção, que é um verdadeiro poema que pode levar aos corações mais sensíveis uma ajuda na busca do significado de suas vidas.

*“Ando devagar porque já tive pressa  
E levo esse sorriso  
Porque já chorei demais  
Hoje me sinto mais forte  
Mais feliz, quem sabe  
Só levo a certeza  
De que muito pouco sei  
Ou nada sei  
Conhecer as manhãs e as manhãs  
O sabor das massas e das maçãs  
É preciso amor pra poder pulsar  
É preciso paz pra poder sorrir  
É preciso a chuva para florir  
Penso que cumprir a vida  
Seja simplesmente  
Compreender a marcha*”

*E ir tocando em frente  
Como um velho boiadeiro  
Levando a boiada  
Eu vou tocando os dias  
Pela longa estrada, eu vou  
Estrada eu sou  
Conhecer as manhas e as manhãs  
O sabor das massas e das maçãs  
É preciso amor pra poder pulsar  
É preciso paz pra poder sorrir  
É preciso a chuva para florir  
Todo mundo ama um dia  
Todo mundo chora  
Um dia a gente chega  
E no outro vai embora  
Cada um de nós compõe a sua história  
Cada ser em si  
Carrega o dom de ser capaz  
E ser feliz  
Conhecer as manhas e as manhãs  
O sabor das massas e das maçãs  
É preciso amor pra poder pulsar  
É preciso paz pra poder sorrir  
É preciso a chuva para florir  
Ando devagar porque já tive pressa  
E levo esse sorriso  
Porque já chorei demais  
Cada um de nós compõe a sua história  
Cada ser em si  
Carrega o dom de ser capaz  
E ser feliz”*

Almir Sater e Renato Teixeira, “*Tocando em frente*”.

## 1 INTRODUÇÃO

Encontra-se bem estabelecido na literatura que o exercício físico quando realizado de maneira regular e subsequentemente (exercício crônico) em intensidade moderada induz a significativas alterações, melhorando diversos parâmetros fisiológicos, dentre eles, a aptidão cardiorrespiratória, a diminuição dos valores de pressão arterial, o aumento da densidade óssea, a melhoria da força muscular, o equilíbrio entre as células do sistema imune, além de reduzir a carga relacionada à infecções virais, inclusive a do *coronavirus disease de 2019* (COVID-19) (ROSA, et al. 2002; TERRA et al., 2012; LEANDRO et al., 2007; SUPRIYA et al., 2021).

Além disso, o exercício crônico tem demonstrado promover um retorno do equilíbrio entre os marcadores imunes das células Th1 e Th2 e consequentemente sobre as células pró e anti-inflamatórias (PETERS, 1997; WALSH et al., 2011; BARRETT et al., 2012; TERRA et al., 2012; ABD EL-KADER e AL-SHREEF, 2018; SUPRIYA et al., 2021).

Contudo, o controle da intensidade e da duração do esforço de uma sessão de exercício (exercício agudo) é extremamente importante, já que diversas evidências demonstram que a alta intensidade e longa duração pode induzir a um quadro de imunossupressão transitória, caracterizado pela supressão ou retardo da função imune após a sessão de exercício, período denominado de “janela aberta” de imunidade alterada, com consequente aumento do risco à infecções oportunistas, especialmente as infecções virais respiratórias (NIEMAN et al., 1989; NIEMAN, 1994; SHEPARD e SHEK, 1996; MATTHEWS et al., 2002). Acreditamos que grande parte disso pode ocorrer devido ao desequilíbrio transitório entre os marcadores de polarização das células Th1 e Th2 (AGONDI et al., 2012; SUPRIYA et al., 2021).

Ainda assim, o envelhecimento é um outro fator determinante que pode causar alterações em diversos sistemas no organismo humano, inclusive interferir diretamente no equilíbrio entre as células da Th1 e da Th2. Este fato é denominado de imunossenescência, que é responsável por impactar negativamente aumentando a suscetibilidade a doenças crônicas degenerativas, como a hipertensão, a aterosclerose, os cânceres e as coronariopatias, além do aumento da incidência de doenças infecciosas e de redução da resposta vacinal (TIMMERMAN et al., 2008; AGONDI et al., 2012; RAYNOR et al., 2012; FULOP et al. 2018; PAPP et al., 2021). De maneira geral, uma das estratégias mais eficientes e de baixo custo para contra-atacar o quadro da imunossenescência e seus efeitos deletérios é o exercício físico (ROSA, et al. 2002; TERRA et al., 2012; LEANDRO et al., 2007; SUPRIYA et al., 2021).

A polarização das células Th1 e da Th2 é um dos mecanismos mais importantes

relacionados às reações imunofisiológicas, promovem respostas específicas na proteção do organismo modulando adequadamente a produção de citocinas (YAMANE e PAUL, 2013; DEGASPERI et al., 2018). Portanto, a proporção dos subtipos de linfócitos Th1 e Th2 após o exercício físico pode ser o conceito-chave para compreendermos como as respostas imunes após o esforço físico são reguladas em adultos e idosos e se os resultados encontrados dos estudos incluídos nesta revisão apontam similaridade entre esses dois grupos. Assim, buscamos evidenciar se após uma sessão de exercício físico ocorre um aumento da polarização de células e moléculas da Th2 e diminuição dos marcadores da Th1, e se isto ocorrer e perdurar por várias horas subsequentes e não retornar aos valores pré-exercício pode realmente ser um forte indicativo do aumento do risco de contrair doenças infectocontagiosas como, por exemplo, as infecções do trato respiratório superior (ITRS).

Nessa perspectiva, acreditamos que os marcadores de superfície celular, marcadores intracelulares e fatores secretados, ex.: interleucinas (IL) e imunoglobulinas (Ig), relacionados à polarização das células Th1 e Th2 parecem ser bons candidatos para compreendermos os mecanismos biológicos de adaptação ao esforço físico em humanos. Embora o papel dos leucócitos, das citocinas e do exercício físico seja amplamente discutido na literatura, não encontramos em nossas buscas uma revisão que compilasse e discutisse o impacto do exercício físico agudo e crônico sobre marcadores da polarização das células da Th1 e Th2 em adultos e idosos.

A organização deste conhecimento será relevante para compreendermos a magnitude das respostas pró e anti-inflamatórias e se após uma sessão de exercício físico há um período de imunossupressão devido a diminuição da imunocompetência e se essa ocorrência realmente pode caracterizar um período “janela aberta” de imunidade alterada e o consequente aumento do risco à infecções oportunistas. Em contrapartida, o treinamento físico realizado de maneira regular pode possuir efeito biológico positivo sobre os marcadores de polarização linfocitária, modulando adequadamente o balanço entre as células Th1/Th2.

## **2 OBJETIVO GERAL**

O objetivo geral foi examinar sistematicamente os efeitos do exercício físico agudo e crônico sobre as concentrações de marcadores intracelulares e de superfície, de fatores secretados e de Ig das células da Th1 e da Th2 em estudos realizados em adultos e idosos.

### 3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar se após uma sessão de exercício físico há diminuição na expressão e concentração dos marcadores imunes da Th1 (STAT1, STAT4, T-bet, CD3+ CD4+ CD8, IFN- $\gamma$ , CCR5, CXCR3, Razão CD4/CD8, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IL-2, IL-12, IL-18, IFN- $\gamma$  e IgG) e aumento da Th2 (STAT5, STAT6, GATA-3, CD3+ CD4+ CD8, CCR3, CCR4, CCR8, CXCR4, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-18, IL-21 e IgE), abaixo e acima dos valores pré-exercício, respectivamente, caracterizando um período “janela aberta”.
- Verificar se o exercício físico crônico altera as concentrações dos marcadores imunes da Th1 e Th2.

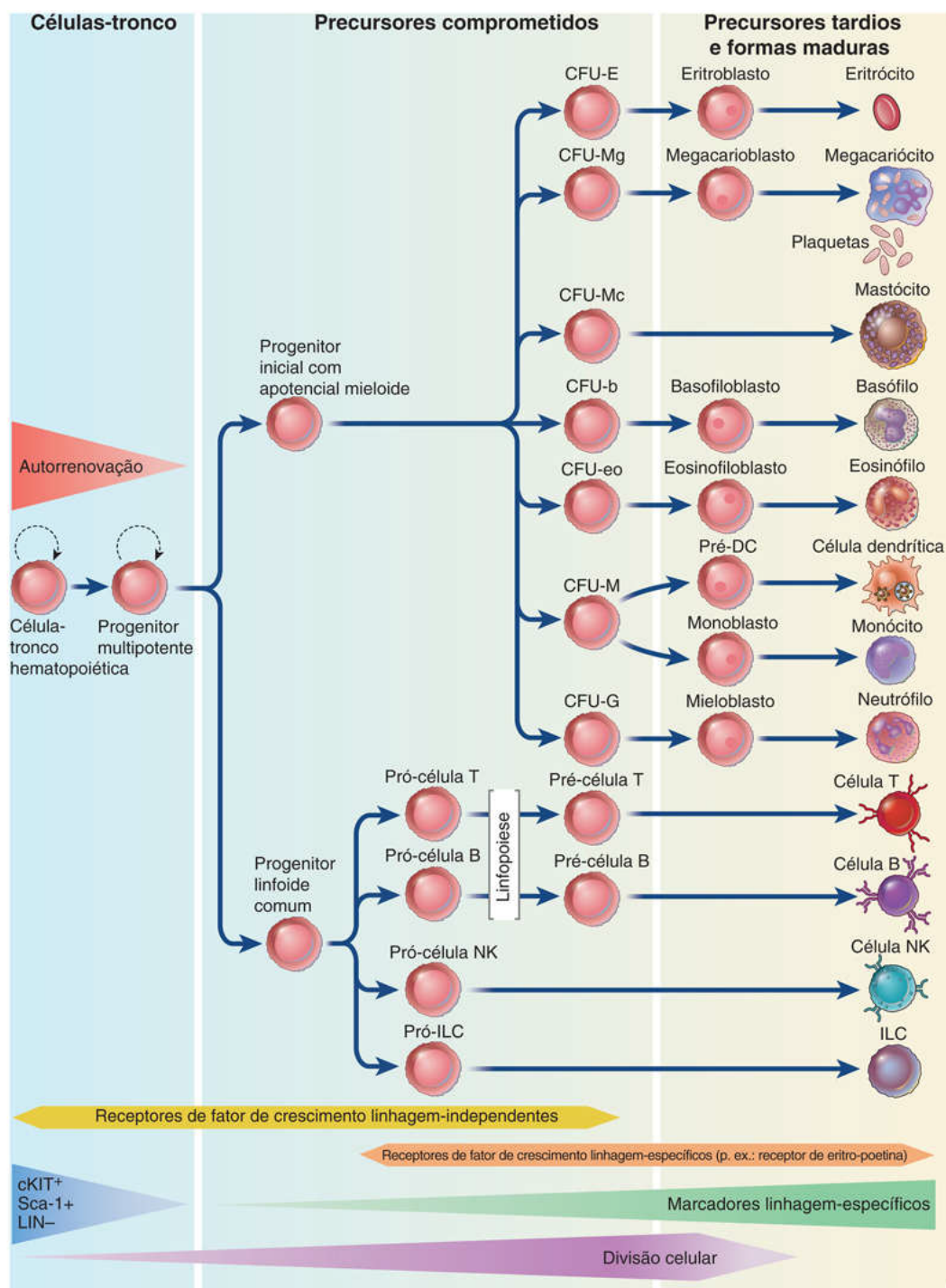
### 4 REVISÃO DA LITERATURA

#### 4.1 Sistema imune

O sistema imune é composto por uma complexa rede de órgãos, células e moléculas, que tem por finalidade manter a homeostase do organismo, defrontando as agressões em geral (CRUVINEL et al., 2010). Este sistema é composto por células chamadas leucócitos (glóbulos brancos) que tem a sua origem na medula óssea e são derivadas da diferenciação de células tronco, podendo ser divididos em dois grupos, os provenientes de células mieloides e os de origem linfoide, estando presentes no sangue, linfa, órgãos linfoides e vários tecidos conjuntivos (BARARDI et al., 2010; GUYTON e HALL, 2017).

Os leucócitos do tipo mieloide dão origem aos neutrófilos, basófilos, eosinófilos e monócitos no sangue e as células dendríticas (DC), mastócitos e os macrófagos nos tecidos. É importante ressaltar que os monócitos, quando migram para o tecido através de um processo denominado diapedese, são chamados de macrófagos e esta ação está ligada à fagocitose de antígenos (BARARDI et al., 2010). Já os leucócitos do tipo linfoides dão origem às células progenitoras T, os linfócitos B, as células exterminadoras naturais (NK) e também as células DC (Figura 1) (ABBAS et al., 2019).

**Figura 1** - Imagem ilustrando todo processo de diferenciação celular do sistema imune, desde sua gênese na medula óssea com as células hematopoiéticas, até as linhas de frente de defesa, eosinófilos, neutrófilos, basófilos, macrófagos, células DC, células NK e os linfócitos B e T.



Fonte: Abbas (2019, p.90).

#### 4.1.1 Sistema linfático

Um outro componente importante do sistema imune é o sistema linfático, que desempenha três funções principais: drenagem do excesso de líquido intersticial; transporte de

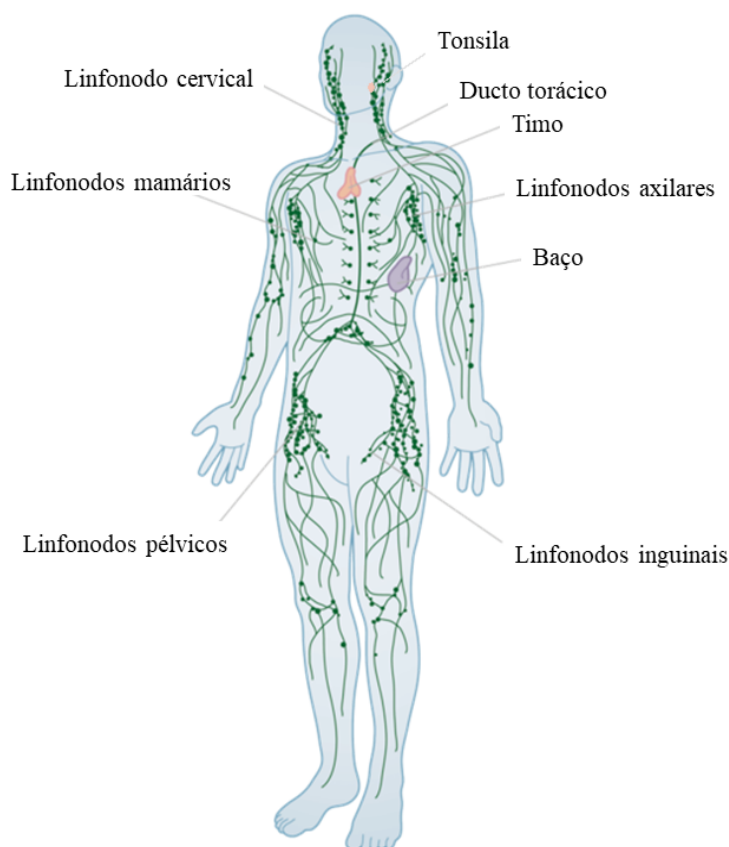


lipídios e vitaminas lipossolúveis pelos seus vasos; e desempenha também uma vasta quantidade de respostas imunes (ABBAS et al., 2019).

O sistema linfático, de acordo com suas funções, pode ser classificado em dois grupos: os órgãos linfáticos primários, a medula óssea e o timo; órgãos linfáticos secundários, os linfonodos, o baço, as tonsilas e as placas de Peyer do intestino delgado (Figura 2) (SANTOS, 2022).

Esse sistema é composto por inúmeros vasos especializados que transportam a linfa (líquido incolor com composição semelhante à do plasma sanguíneo) e drenam o excesso de líquido intersticial dos espaços teciduais e todo fluido é transportado para o sistema circulatório; esse complexo sistema é responsável pela homeostase orgânica (Figura 2) (TORTORA e DERRICKSON, 2016).

**Figura 2** - Sistema linfático, vasos e órgãos primários e secundários.



Fonte: Adaptado de Abbas (2019, p.96).

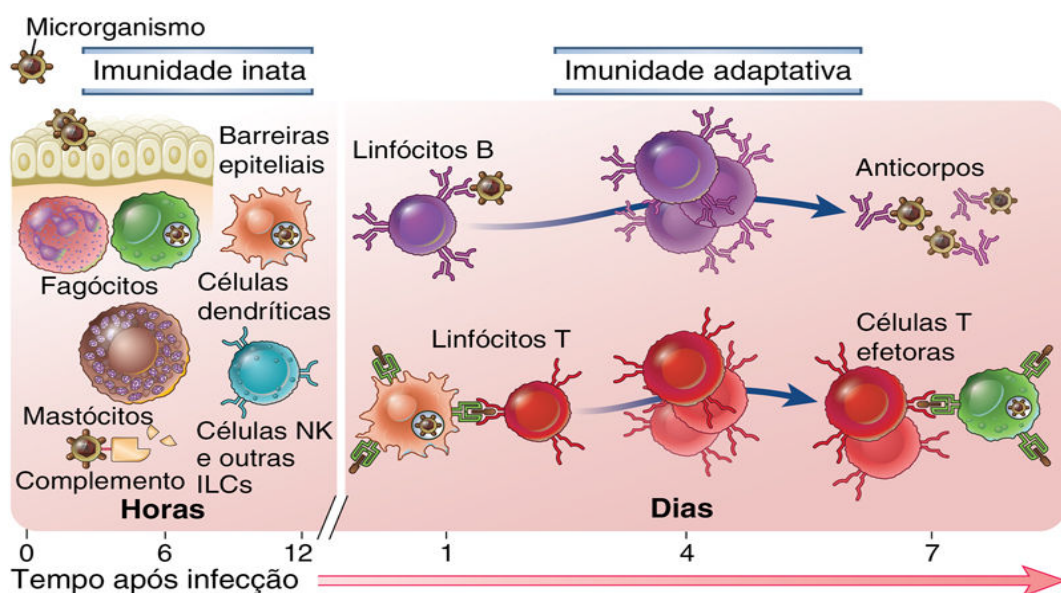
#### 4.1.2 Imunidade inata e adquirida

O sistema imune basicamente desenvolve frente às ameaças ao organismo duas linhas de defesas: imunidade inata e a imunidade adquirida. A primeira linha de defesa é a

Imunidade Inata ou Inespecífica, que refere-se às defesas já existentes desde o nascimento e envolve o reconhecimento de microrganismos de maneira geral e atua contra todas as células agressoras e células lesadas da mesma maneira, respondendo quase que imediatamente e as repetidas exposições provocam respostas imunes inatas idênticas. A imunidade inata representa o sistema de alerta inicial, que inicialmente protege o corpo através das barreiras físicas e químicas da pele e túnicas mucosas, e sequencialmente ativam as substâncias antimicrobianas, os fagócitos (neutrófilos, macrófagos), as células NK e outras células linfoides, proteínas sanguíneas, incluindo sistema complemento e outros mediadores da inflamação atuando na defesa evitando que os microrganismos adentrem no corpo e ajudando a eliminar aqueles que conseguem se infiltrar (Figura 3) (ABBAS et al. 2019).

A segunda linha de defesa é a Imunidade Adaptativa, adquirida ou específica, que se refere às defesas que envolvem o reconhecimento específico de um microrganismo aumentando em magnitude e capacidade essas linhas defensivas a cada exposição subsequente a um microrganismo particular (HALL e GUYTON et al., 2017). O sistema imune adaptativo reconhece e reage a um variado número de substâncias microbianas e não microbianas e esse sistema tem duas características que o definem bem: a especificidade, que é habilidade de distinguir entre diferentes substâncias, e a memória, que é a habilidade de responder mais vigorosamente a exposições repetidas ao mesmo microrganismo por meio de anticorpos (Figura 3) (HALL e GUYTON et al., 2017; ABBAS et al., 2019).

**Figura 3** - Os mecanismos que envolvem as respostas da Imunidade Inata e Adaptativa frente a ação de microrganismos invasores.



### 4.1.3 Polarização linfocitária

A polarização linfocitária é um dos mecanismos mais importantes relacionados às respostas imunológicas. Esses processos imunofisiológicos são desencadeados a partir da interação de células *naïve* com as células apresentadoras de antígenos que darão origem aos diferentes subtipos linfocitários responsáveis pelas respostas de proteção do organismo. Os processos de ativação e polarização linfocitária são específicos e modulados por fatores de transcrição e pela produção de IL que determinam a resposta imune de cada subtipo celular (YAMANE e PAUL, 2013; DEGASPERI et al., 2018).

Ainda, outras células são responsáveis pela resposta imune adquirida que é mediada por linfócitos e seus produtos e expressam receptores altamente diversos que são capazes de reconhecer um vasto número de antígenos. Essa especificidade é exercida através de resposta imune realizada por anticorpos produzidos pelos linfócitos B (imunidade humoral) ou pela capacidade da resposta imunológica mediada por células programadas para combater antígenos específicos (imunidade celular - linfócitos T) (AYRES, 2017).

Os linfócitos tipo B surgem e amadurecem na medula e são responsáveis pela produção de Ig ou anticorpos. Quando ativados, os linfócitos B se diferenciam em plasmócitos e, após a resolução do desafio imunológico, se diferenciam em linfócitos B de memória que permanecem no organismo por longo período de tempo, respondendo de maneira mais rápida e forte a uma segunda exposição ao mesmo antígeno (ABBAS et al., 2019). Os linfócitos B são as únicas células capazes de produzir anticorpos. Eles reconhecem antígenos extracelulares solúveis e na superfície celular e diferenciam-se em plasmócitos secretores de anticorpos, funcionando como mediadores da imunidade humoral (AYRES, 2017). A imunidade humoral é o principal mecanismo de defesa contra microrganismos extracelulares e suas toxinas, pois os anticorpos secretados são especializados e podem ativar diferentes mecanismos efetores que se ligam aos invasores e auxiliam na eliminação (ABBAS et al., 2019).

Os linfócitos T originam-se de precursores da medula óssea, migram para o timo, onde sofrem diferenciação, e após, direcionam-se à periferia, o qual ficam circulando entre os órgãos linfoides secundários, principal local onde ocorre a resposta imune (MESQUITA JÚNIOR et al., 2010). As células T desempenham um papel central na regulação da resposta imune e englobam subconjuntos de células, como as células T efetoras (Th), células T de memória e células T reguladoras (Treg) (KUMAR et al., 2018). Ainda, os linfócitos T CD4+ *naïve*, que são células maduras provindas de órgãos linfoides que nunca encontraram um

antígeno diferente, sofrem diferenciação em vários subtipos de células T efetoras, como as células Th1, Th2 e Th17, que são importantes na defesa do hospedeiro contra patógenos, lesões teciduais e doenças autoimunes (Figura 4) (ZHU, 2018). Ademais, há um outro subtipo que inclui as células T auxiliares foliculares (Tfh) presentes nos folículos linfoides, imprescindíveis para fornecer sinais para as células B na reação do centro germinativo estimulando a hipermutação somática, a troca de isotipo, a geração de plasmócitos e células B de memória (Figura 4) (CROTTY, 2011). Por fim, as Tregs, mantêm a tolerância periférica ao suprimir ativamente os linfócitos auto-antígeno-específicos, modulando negativamente a resposta inflamatória equilibrando a resposta imune (Figura 4). A modulação negativa pelas Tregs ocorre nos órgãos linfoides secundários e nos tecidos não-linfoides (SHEVYREV e TERESHCHENKO, 2019). Alterações no microambiente de IL, na ativação do transdutor de sinal e ativador da transcrição (STAT) resultam em plasticidade variada entre as populações de células T auxiliares CD4+ (ZHU, 2018).

As células T *naïve* CD4+ polarizam-se em células Th1 quando cultivadas na presença de IL-12 e/ou Interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) (LUCKHEERAM et al., 2012). Por sua vez, as células Th1 são caracterizadas pela ativação do fator de transcrição do STAT4, do T-bet e pela produção de IL-2, IFN- $\gamma$ , linfotóxina- $\alpha$  e fator de necrose tumoral (TNF) do tipo  $\beta$  que ativam a atividade bactericida dos macrófagos e induzem os linfócitos B a realizarem o processo de ligação de opsoninas, como a imunoglobulina do tipo G (IgG) ou fragmentos de complemento às superfícies microbianas facilitando o processo de fagocitose (LUCKHEERAM et al. 2012). Em geral, as respostas das células Th1 são fundamentais para a imunidade na defesa contra patógenos intracelulares (vírus, bactérias, fungos e protozoários) (Figura 4) (MESQUITA JÚNIOR et al., 2010).

Por outro lado, as células Th2 são importantes mediadoras da imunidade humoral e se diferenciam em células secretoras de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 pelos fatores de transcrição STAT6 e GATA-3 (STARK et al., 2019). A secreção de IL-5 ativa reações imunes na defesa do hospedeiro contra parasitas pelos eosinófilos e a IL-4 induz a troca de classe de Ig nos linfócitos B. Adicionalmente, as respostas Th2 mostram-se mais eficazes contra patógenos extracelulares, como bactérias, parasitas, helmintos e algumas toxinas (Figura 4) (STARK et al., 2019).

Esses dois subtipos de células T CD4+ (Th1 e Th2) são células efetoras que produzem conjuntos distintos de IL e possuem padrões diferentes de migração, provocam reações diversas e não necessitam de interação entre si para promoverem a defesa do hospedeiro (ROMAGNANI, 2000). Porém, em alguns processos celulares podem ocorrer interferências

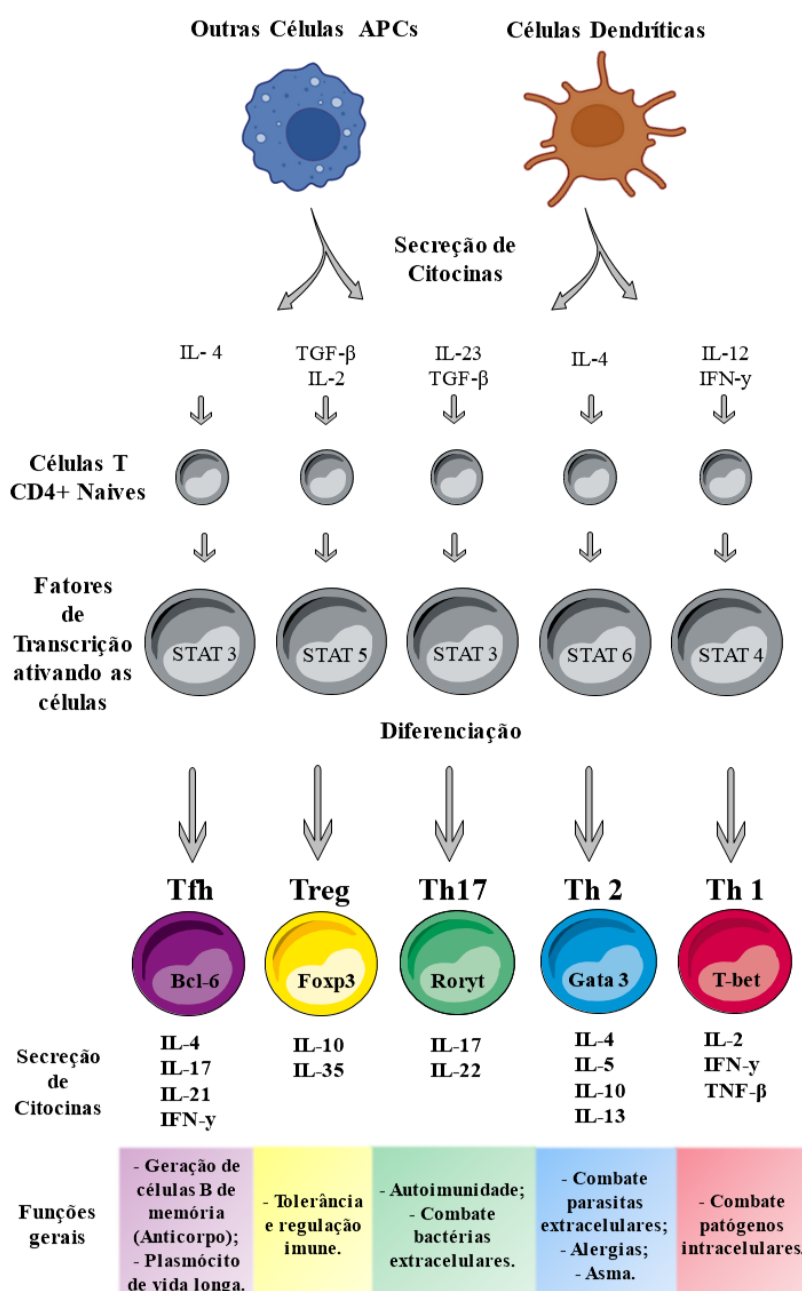
na relação entre esses subtipos celulares. Por exemplo, o IFN- $\gamma$ , que ao mesmo tempo que estimula a diferenciação de células T CD4<sup>+</sup> para células Th1, também inibe o desenvolvimento das células Th2, e inclusive os das células Th17, encontradas abundantemente em tecidos da mucosa, em particular do trato gastrointestinal (TAU e ROTHMAN, 1999; ROMAGNANI, 2008).

As funções das células Th1 e Th2 são reguladas principalmente por células Tregs, que possuem muitos subtipos, sendo os mais bem compreendidos os que expressam CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> e o fator de transcrição *forkhead box P3* (FOXP3), que suprimem ou regulam a ativação e a proliferação de células T efectoras (LEE e LEE, 2018). Por esse motivo, as células Tregs são importantes reguladores negativos da imunidade adaptativa, pois limitam e suprimem o sistema imune para controlar respostas exageradas e prevenir o desenvolvimento de doenças autoimunes (RYBA-STANISŁAWOWSKA et al., 2019).

A principal proteína responsável pela diferenciação de células Tregs é o FOXP3 (RYBA-STANISŁAWOWSKA et al., 2019). Adicionalmente, o fator de crescimento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), uma citocina pleiotrópica secretada por diversos tipos de células, diminui a atividade imune das células Th1 e Th2, suprime a função das células NK e estimula a atividade das células Tregs, que por sua vez, suprime a atividade imune. Em ação sinérgica com a IL-6, o TGF- $\beta$  estimula o desenvolvimento de células Th17 (SANJABI et al., 2017). Além disso, sugere-se que em humanos pode haver uma relação de desenvolvimento entre as células Th17 e Th1, uma vez que foi observada a presença de células Th17 na circulação e em vários tecidos que produzem IL-17 e IFN- $\gamma$ , bem como a flexibilidade dos clones Th17 para produzir IFN- $\gamma$  além da IL-17 em resposta à IL-12 (HARBOUR et al., 2015).

De maneira geral, as células Th1 regulam preferencialmente os macrófagos e monócitos (LUCKHEERAM et al., 2012). As células Th2 regulam os eosinófilos, os basófilos e os mastócitos (ARIYARATNE e FINNEY, 2019; FRUCHT et al., 2000). Portanto, os subtipos celulares Th1 e Th2, são capazes de modular grande parte das células de origem mieloide, conferindo adequada modulação da imunidade inata e adaptativa contra diversos patógenos intra e extracelulares (MESQUITA JÚNIOR et al., 2010).

**Figura 4** - Representação esquemática de eventos que levam à polarização linfocitária de células T CD4+ *naïve*. O processo se inicia com as células DC ou outras APCs apresentando fragmentos de antígeno as células T *naïve*, onde ocorrerá secreção de citocinas IL-4, TGF- $\beta$ , IL-23, IL-12 e IFN- $\gamma$  nas células jovens ativando os fatores de transcrição STAT3, STAT4, STAT5 e STAT6 provocando a diferenciação específica para Th1, Th2, Th17, Treg ou Tfh. Essas células das quais já têm localizadas em seu interior outros fatores transcripcionais, Bcl-6, Foxp3, Ror $\gamma$ t, GATA-3 e T-bet, que ativam outras citocinas com funções específicas, como IL-2, IFN- $\gamma$  e TNF- $\beta$  que combatem patógenos intracelulares, as IL-4, IL-6, IL-10 e IL-13 que combatem parasitas extracelulares, alergias e asma, as IL-17 e IL-22 que estão relacionadas com a autoimunidade e a ação contra parasitas extracelulares, as IL-10 e IL-35 que estão relacionadas com a regulação e tolerância imune, as IL-4, IL-17, IL-21 e IFN- $\gamma$  que estão relacionadas com a geração de células B de memória (anticorpos) e a plasmócito de vida longa.



Fonte: Adaptado de O'shea e Paul (2010).

Assim, podemos notar que a regulação imune é complexa e multifatorial, envolvendo várias reorganizações e mudanças no desenvolvimento regulatório, além de mudanças nas funções efetoras, que são caracterizadas pela ampla capacidade multidirecional de suas moléculas, células e órgãos (TANNOU et al., 2019).

#### **4.2 O impacto da imunossenescência sobre o balanço Th1 e Th2**

O termo imunossenescência refere-se às disfunções no sistema imune que são relacionadas ao avanço da idade (FULOP et al., 2018). Diversas evidências científicas observaram que a imunossenescência está associada com o aumento da incidência de doenças infecciosas e crônicas degenerativas em idosos (TIMMERMAN et al., 2008; RAYNOR et al., 2012; FULOP et al., 2018; PAPP et al., 2021). Evidências científicas sugerem que em uma boa parcela da população idosa há declínio da eficiência das respostas imunes inatas e adaptativas contra patógenos oportunistas como, por exemplo, vírus e bactérias (GIGLEY e KHAN, 2011).

A imunidade inata tem papel fundamental no controle da infecção precoce e sofre um impacto negativo com o envelhecimento, pois ocorre redução da função de células imunes, como nos monócitos (sangue), macrófagos (tecido), os neutrófilos, as células NK e DC (KOVACS et al., 2009). As respostas celulares da imunidade inata frente a invasores podem ser afetadas em sua quantidade e em sua qualidade, ocorrendo a diminuição de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade de classe 2 (MHC II), das células CD80/CD86 e de IFN- $\gamma$ , consequentemente provocando diminuição na fagocitose de células contaminadas proporcionando aumento na quantidade de citocinas inflamatórias (PIETROBON et al., 2020)

Além disso, as alterações decorrentes do envelhecimento também estão presentes na imunidade adaptativa e estão associadas ao comprometimento funcional dos linfócitos dos tipos T e B (FRANCESCHI et al., 2000). Os linfócitos B sofrem grande impacto com envelhecimento, apresentam redução significativa em seu repertório, diversidade, ativação e na capacidade proliferativa de suas células de memória e na capacidade de produzir anticorpos (FRANCESCHI et al., 2000; PAPP et al., 2021; SUPRIYA et al., 2021). Já as células T apresentam diminuição em sua quantidade de células jovens especialmente em células Th1, acompanhada pelo aumento relativo na população de células T de memória com predominância de células Th2, associado a involução tímica, deixando o organismo menos responsivo a novos patógenos e aumentando o risco a infecções, principalmente as infecções respiratórias virais (FRANCESCHI et al., 2000; SIMPSON, 2011).

As células Th1 conduzem para a via da imunidade celular para combater vírus e outros patógenos intracelulares, estimular reações cutâneas de hipersensibilidade do tipo retardado ativando os macrófagos a eliminar células cancerígenas (ABBAS et al., 2019). Já as células Th2 conduzem para a via da imunidade humoral e regulam positivamente a produção de anticorpos para combater organismos extracelulares (KIDD, 2003; MESQUITA JÚNIOR et al., 2010). A super ativação em magnitude e duração de qualquer padrão da Th1 ou da Th2 pode favorecer o desenvolvimento de doenças (KIDD, 2003; TERRA et al., 2012; PAPP et al., 2021). Além do mais, o desequilíbrio entre as células Th1 e Th2 também podem resultar em outros distúrbios, como os autoimunes, metabólicos e reumáticos (ZHANG et al., 2011; XIANG et al., 2014; PAPP et al., 2021; SUPRIYA et al., 2021).

Devido ao processo de envelhecimento, as células imunes senescentes podem sofrer alterações significativas em sua homeostase intracelular, incluindo alterações na atividade da telomerase, reduzindo o tamanho dos telômeros, aumento do estresse oxidativo, favorecendo o aumento da secreção de citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e lipídios (RODIER et al., 2009; PIETROBON et al., 2020). Portanto, este desbalanço imunoinflamatório pode ser um dos principais fatores etiológicos de diversas doenças infecciosas e crônicas degenerativas não transmissíveis em idosos (GIGLEY e KHAN, 2011). Essas disfunções imunes provocam a redução da geração e proliferação de novas células T CD4 e CD8 jovens (*naïve*), favorecem o acúmulo de células Treg, reduzem a maturação de células T no Timo e diminuem o repertório dos receptores de células T (em inglês *T-cell receptor*, sigla TCR), que são fundamentais para o reconhecimento de fragmentos de antígeno, como peptídeos ligados a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) (KAPASI et al., 2002; ZHANG et al., 2002; MAUE et al., 2009; DECMAN et al., 2010).

Acredita-se que o desequilíbrio entre as células Th1 e Th2 possui também um importante papel no desenvolvimento e progressão da COVID-19, proporcionada pelo SARS-CoV-2 (SUPRIYA et al., 2021), contribuindo para o aumento das complicações sistêmicas agudas e crônicas (CHANNAPPANAVAR e PERLMAN, 2017). Já a infecção persistente pelo citomegalovírus (CMV), um patógeno comum e que infecta mais de 80% da população mundial (COX et al., 2021), induz as células imunes a secretarem constantemente diversos mediadores inflamatórios, como as prostaglandinas E2, IL-6 e TNF- $\alpha$ , sobrecarregando o sistema imune, sem controlar/reduzir a replicação viral e contribuindo para a manutenção de um quadro inflamatório sistêmico persistente (YUROCHKO et al., 1997; ALMANZAR et al., 2005, TU e RAO, 2016). Evidências científicas recentes suportam que a inflamação causada pela COVID-19 pode contribuir para o agravamento da doença em



pacientes idosos imuno senescentes (CHANNAPPANAVAR e PERLMAN, 2017; BONAFÈ et al., 2020; MEFTAHI et al., 2020; SUPRIYA et al., 2021). Estes dados indicam que pode haver associação com o desequilíbrio entre as células da Th1 e da Th2 (SUPRIYA et al., 2021).

Portanto, o desenvolvimento de estratégias que recupere ou aumente o balanço funcional entre as células da Th1 e da Th2 é fundamental para reduzir a suscetibilidade do organismo à infecções virais oportunistas, à replicações patogênicas e ao desenvolvimento de doenças crônico-degenerativas, além de controlar e reduzir as concentrações dos parâmetros relacionados à inflamação crônica de baixo grau (IL-6, IL-1RA, TNF- $\alpha$ , IL-1 e proteína C-reativa (PCR)) e melhorar o estado geral de saúde em idosos (FRANCESCHI et al., 2000; FRANCESCHI e CAMPISI, 2014; SUPRIYA et al., 2021).

Desse modo, diversas evidências científicas indicam que o exercício físico pode ser uma ótima estratégia para melhorar o balanço entre as células da Th1 e da Th2 e amenizar os efeitos negativos da imunossenescência em idosos (SIMPSON, 2011; TERRA et al., 2012; CAMPBELL e TURNER, 2018; SUPRIYA et al., 2021).

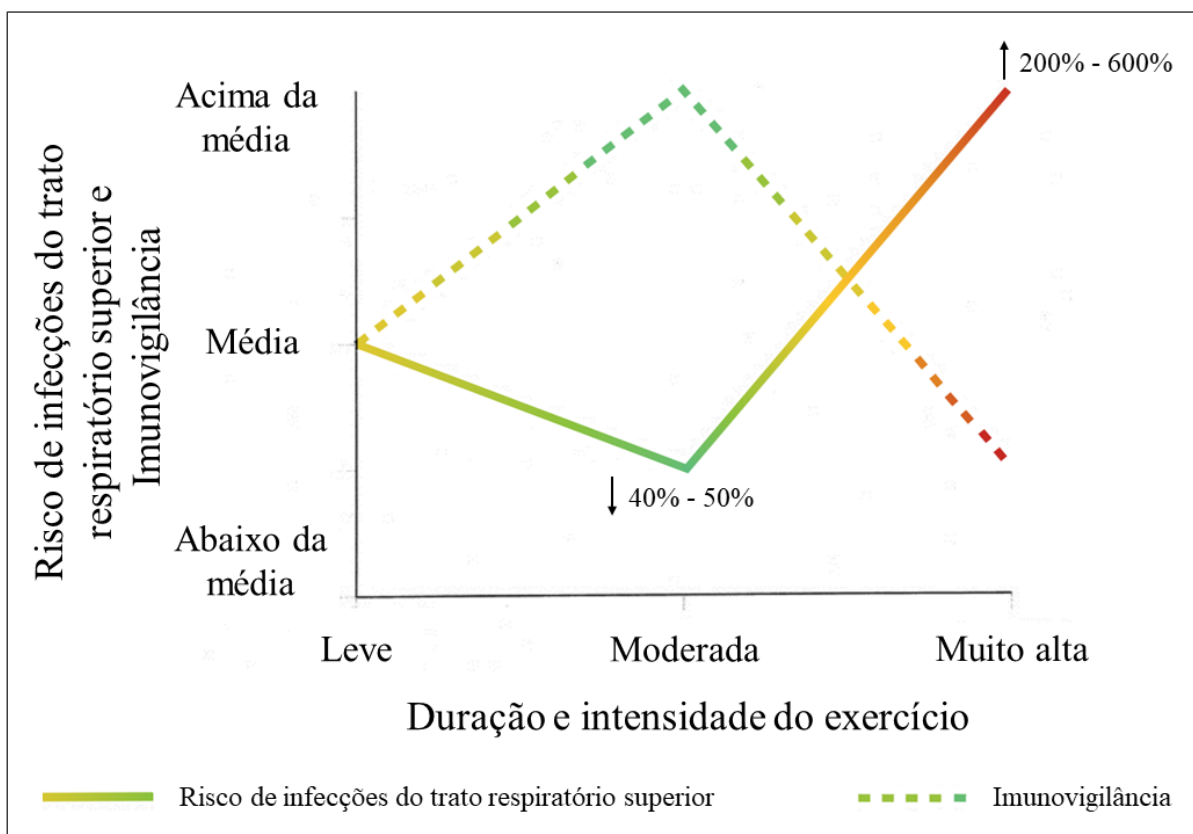
### **4.3 Exercício físico e o sistema imune**

O exercício físico pode ser uma potente estratégia para reduzir vários tipos de doenças não transmissíveis como câncer, doenças cardiovasculares e distúrbios inflamatórios crônicos, como também diminuir o risco de contrair infecções virais e bacterianas ao longo da vida (WARBURTON e BREDIN, 2017). Tanto o exercício físico agudo como também o exercício crônico induz significativas alterações sobre a imunocompetência e imunovigilância, interferindo sobre a síntese e secreção de citocinas e de anticorpos (COSTA ROSA et al., 2002; WONG et al., 2008; CAMPBELL e TURNER, 2018; FERREIRA-JÚNIOR et al., 2020). Estas alterações são dependentes da magnitude, da direção da alteração, do tempo de recuperação entre as sessões de exercício bem como da intensidade (carga de trabalho) e da duração do esforço (NÓBREGA, 2005; LEANDRO et al., 2007; TERRA et al., 2012).

Estudos do grupo do professor Nieman (1992 e 2000), sugerem que há uma relação entre a carga de trabalho de exercício e o risco de infecções, na forma de uma curva em “J”. Este modelo indica que após exercícios físicos agudos realizados com intensidade moderada há melhora da imunovigilância e conseqüente redução do risco de infecções do trato respiratório superior (ITRS), enquanto que após exercícios de altas intensidades há redução da vigilância imune, conduzindo a um risco aumentado a infecções oportunistas no praticante

(Figura 5) (HEATH et al., 1992; NIEMAN, 1994; NIEMAN, 2000; METZ, 2003; CAMPBELL e TURNER, 2018).

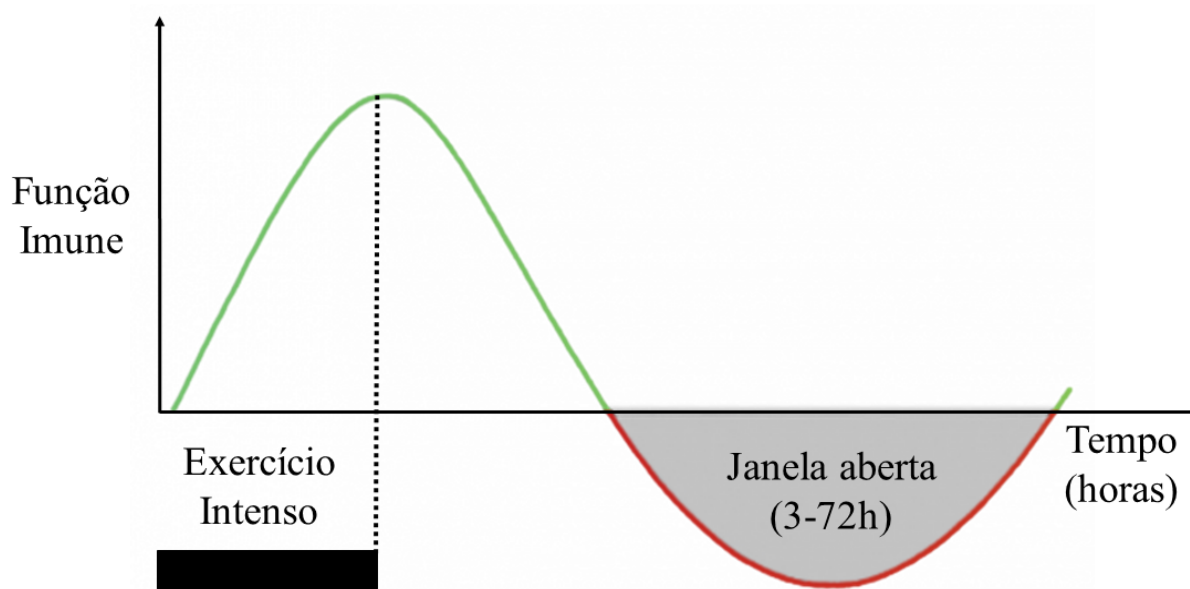
**Figura 5** - Modelo da curva em “J” mostra a relação entre a maior duração e intensidade do exercício com risco aumentado em 2 a 3 vezes mais de infecção do trato respiratório superior, e cargas de exercício moderadas estão associadas a melhora da imunovigilância.



**Fonte:** Adaptado e traduzido de Nieman (1994, 2000); Nieman e Wentz (2019).

Coincidente a esses dados observamos ao longo dos anos, diversas evidências científicas que demonstraram que uma única sessão de exercício físico realizado em alta intensidade e longa duração pode induzir a um quadro de imunossupressão transitória (HEATH et al., 1992; NIEMAN et al., 1999; NIEMAN, 2000; CAMPBELL e TURNER, 2018). Este quadro é caracterizado pela redução da atividade e/ou eficiência do sistema imune após a sessão de exercício, sendo este período é denominado de “janela aberta” de imunidade alterada (Figura 6), que pode perdurar até 72 horas, com consequente aumento do risco à infecções oportunistas, especialmente às ITRS (NIEMAN et al., 1989; NIEMAN, 1994; SHEPARD e SHEK, 1996; MATTHEWS et al., 2002; AOI e NAITO, 2019; NIEMAN e WENTZ, 2019).

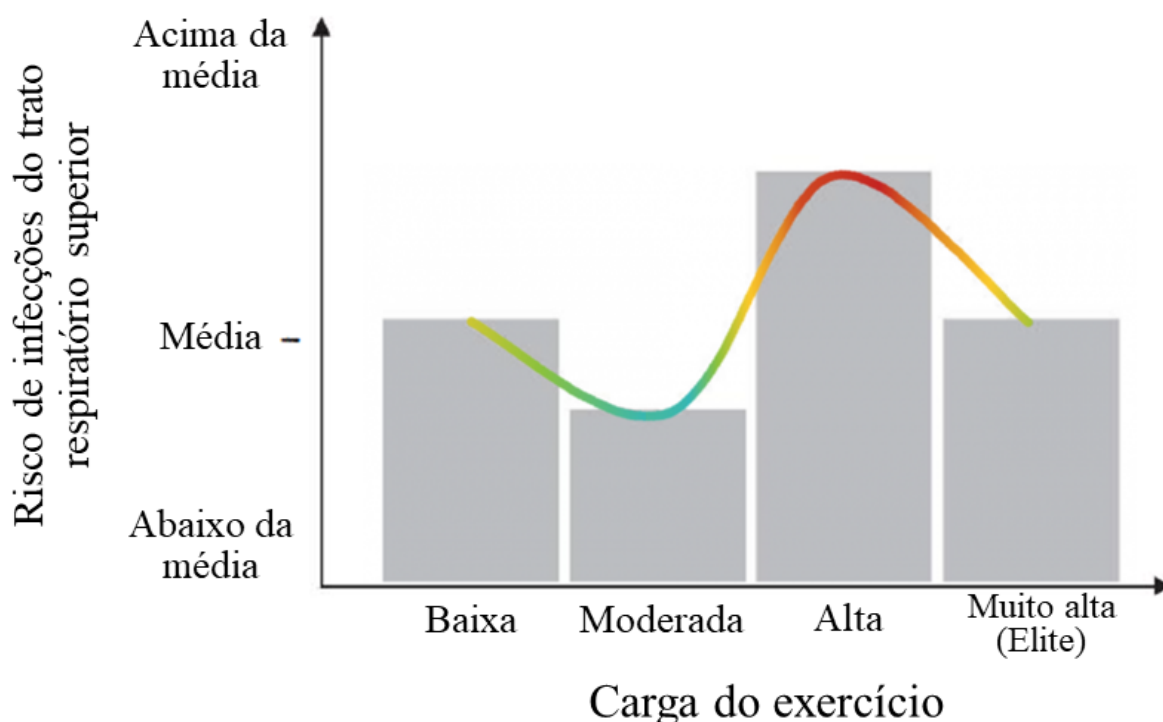
**Figura 6** - A teoria da "janela aberta" de imunidade alterada, indica que o sistema imune fica comprometido entre 3 a 72 horas após uma sessão de exercícios físicos intensos, aumentando o risco de doenças infecciosas.



**Fonte:** Adaptado de Shirvani (2020).

Desafiando essa teoria, Malm (2006) relatou que em atletas de elite que realizam exercícios extremos, acima de altas intensidades e com maiores cargas de treinamento, adoecem com menos frequência do que indivíduos que competem e treinam em intensidades menores e com menores cargas. Estes dados sugerem uma modificação na Curva “J” estendendo-a para curva “S” (Figura 7), demonstrando que atletas de elite são mais bem preparados e mais capazes de resistir ao estresse fisiológico e psicológico severo, inclusive no sistema imune, e consequentemente são mais bem adaptados às demandas de seu treinamento, diminuindo significativamente a suscetibilidade às infecções (MALM, 2006). Esses achados demonstram coerência com a realidade de suas vidas, pois se atletas do mais alto nível adoessem mais frequentemente, não seria possível que realizassem as rotinas dos programas de treinamentos intensos e a prática esportiva competitiva.

**Figura 7** - Relação proposta em forma de curva “S” entre carga de exercício e risco de infecção.



**Fonte:** Adaptado e traduzido de Malm (2006).

Encontramos na literatura diversos trabalhos apoiando a teoria da curva “J” do professor Nieman e colaboradores (Figura 5) (HEATH et al., 1992; NIEMAN, 1994; NIEMAN, 2000; MATTHEWS et al., 2002; METZ, 2003; CAMPBELL e TURNER, 2018). Entretanto, o grupo de consenso do comitê olímpico internacional (COI) correlacionou as cargas utilizadas pelos atletas em treinamentos e em competições com os riscos de contrair doenças, nos alertando que o lado direito do modelo da curva em “J” (moderada para alta intensidade) pode não se aplicar a indivíduos que fazem parte do mais alto nível da elite do esporte, em que as altíssimas cargas de treinamento (volume e intensidade) utilizadas não estão consistentemente associadas a um risco aumentado de doenças infectocontagiosas, incluindo as ITRS (SCHWELLNUS et al., 2016; CAMPBELL e TURNER, 2018; NIEMAN e WENTZ, 2019). Estes dados apoiam a modificação da curva “J” para curva “S” proposta por Malm em 2006 (Figura 7).

Apesar disso, Spence, et al. (2007) investigaram a condição médica mais comum que afeta atletas de elite durante os períodos de treinamentos e competições, propondo identificar e avaliar a incidência, etiologia patogênica e sintomatologia das ITRS. Neste estudo pode-se constatar que nem toda infecção do ITRS foi de origem infecciosa (vírus ou bactérias),

sugerindo que a maioria dos atletas que teve sintomas de infecção após competições ou treinamentos muito intensos foram desencadeados por outros fatores, como alergia, asma, trauma nas células epiteliais devido ao aumento da ventilação pulmonar e/ou exposição ao ar frio.

Em vista disso, podemos ressaltar que a grande maioria das pessoas que pratica exercícios físicos não é atleta e não pratica as atividades nas mesmas intensidades, duração e cargas como citado anteriormente. Nessa perspectiva é possível constatar que em indivíduos não atletas, adultos e/ou idosos que praticam exercício físico em intensidades e duração moderadas, ocorre expressiva diminuição de citocinas inflamatórias na circulação, diminuição do estresse oxidativo e melhora das funções de várias células imunes em estado de repouso, o que potencialmente pode reduzir os riscos de casos de novas infecções e agravamento de doenças (PETERS, 1997; ABD EL-KADER e AL-SHREEF, 2018; AOI e NAITO, 2019).

Diversos trabalhos em que exercícios cíclicos foram realizados em intensidade moderada e/ou alta com duração de até 60 minutos, demonstraram aumento da recirculação de Ig, de citocinas anti-inflamatórias, de neutrófilos, de células NK, de células T citotóxicas e células B imaturas, simultaneamente com o aumento da atividade fagocitária dos macrófagos, justificando a melhora da vigilância imune e da saúde metabólica (NIEMAN et al., 2005; CHAOUACHI et al., 2008; NIEMAN, 2011; LAVOY et al., 2015; SIMPSON et al., 2015; SIMPSON et al., 2017; GUPTA et al., 2018).

Exercícios físicos de intensidade moderada a alta e de curta duração também elevam as concentrações de importantes hormônios reguladores do metabolismo durante e após o exercício e que também são imunomoduladores, como a adrenalina, noradrenalina, vasopressina, glucagon, cortisol, hormônio do crescimento, hormônio adrenocorticotrófico e hormônio tireoestimulante; uma vez que, em altas concentrações e por longas durações (dias, semanas, meses ou anos), esses hormônios podem suprimir a função imune e favorecer o aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias (MARTÍNEZ e ALVAREZ-MON, 1999; MATTHEWS et al., 2002; NIEMAN et al., 2005; KRÜGER et al., 2011; LAVOY et al., 2015).

Com o treinamento físico na intensidade moderada associado a somatória de várias sessões, observamos o efeito crônico do exercício que favorece o aumento do repertório linfócitos T e B, proporcionando uma resposta imune mais rápida e mais forte contra novos patógenos, por consequente melhora da imunovigilância e da imunocompetência, podendo beneficiar inclusive indivíduos com doenças inflamatórias como obesidade, diabetes e/ou com risco aumentado de contrair ITRS (NIEMAN et al., 2005; NIEMAN, 2011; VIANA et al.,

2011; NIEMAN e WENTZ, 2019).

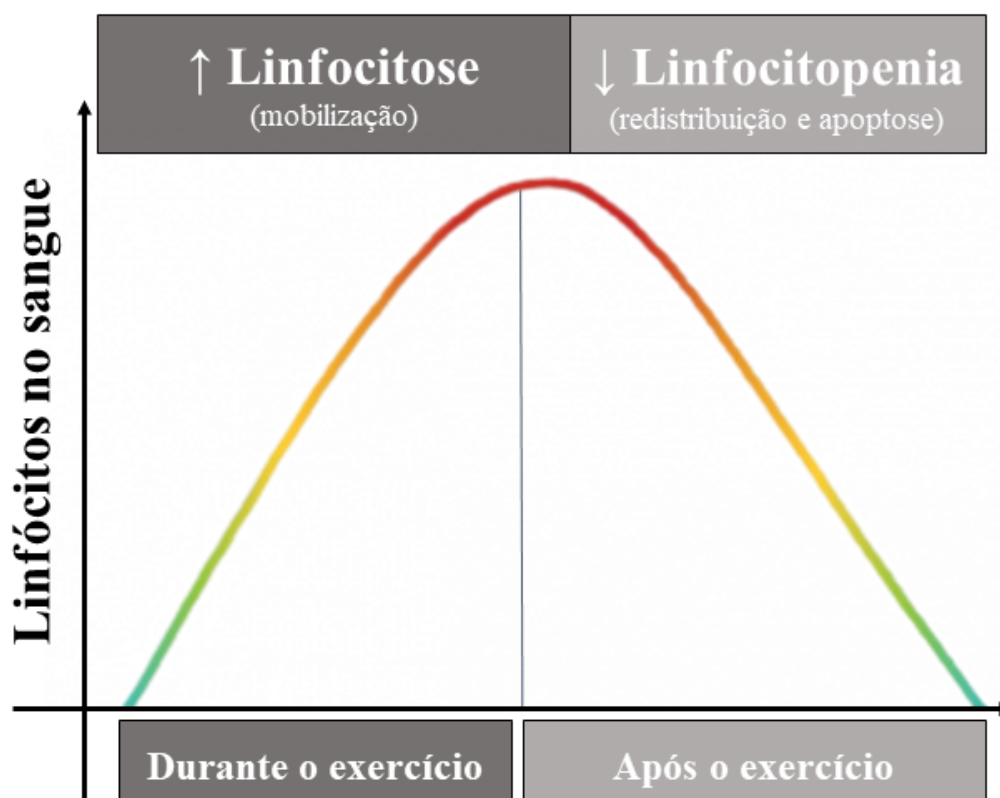
Ainda assim, após seis meses de prática de exercícios crônicos de moderada e/ou alta intensidade, foi possível observar os efeitos regulatórios e anti-inflamatórios no sistema imune, que estão correlacionados com o aumento das concentrações séricas de IL-10 ao mesmo tempo que ocorre a diminuição de IL-6 e TNF- $\alpha$ , conduzindo a um melhor balanço dos mediadores pró e anti-inflamatórios, contra-atacando a inflamação crônica, subclínica, de baixo grau, a qual está associada ao aumento do risco do desenvolvimento de doenças crônicas degenerativas e infecto-contagiosas, especialmente em idosos (COSTA ROSA et al., 2002; STENVINKEL et al., 2005; HAALAND et al., 2008; NIEMAN, 2011; VIANA et al., 2011).

Portanto, é de fundamental importância estimular a população em geral a prática de exercícios físicos de maneira regular para promover os benefícios já conhecidos e também proporcionar a melhora do efeito imunoprotetor.

#### **4.3.1 Resposta aguda do exercício físico sobre o sistema imune**

A intensidade e duração da sessão de exercício físico impacta nas respostas imunes, proporcionando de maneira geral alterações bifásicas sobre a contagem total de linfócitos sanguíneos (PEDERSEN e TOFT, 2000; PEREIRA et al., 2012) (Figura 8). A primeira fase da resposta bifásica é caracterizada pelo aumento da quantidade de linfócitos no sangue, denominado de linfocitose, a qual se inicia nos primeiros minutos de exercício, devido a rápida mobilização dos linfócitos dos órgãos linfoides secundários (linfonodos, baço, tonsilas, placas de Peyer) para o sangue (PEDERSEN e TOFT, 2000; SIMPSON, 2011; PEREIRA et al., 2012) (Figura 8). Já a segunda fase é caracterizada pela redução da quantidade de linfócitos no sangue, fenômeno conhecido por linfocitopenia, que se inicia após o término da sessão de exercício, podendo chegar a valores abaixo do pré-exercício (basal), dependendo da intensidade e da duração do esforço físico, retornando aos valores basais entre 6 e 24 horas após a sessão (PEDERSEN e TOFT, 2000; SIMPSON, 2011; PEREIRA et al., 2012) (Figura 8).

**Figura 8** - Resposta bifásica do exercício físico moderado sobre a contagem absoluta de linfócitos no sangue.



Fonte: Autor (2022).

Evidências científicas sugerem que o aumento da quantidade de linfócitos no sangue durante o exercício físico é impulsionado em parte pelo aumento da pressão sanguínea sobre o endotélio vascular, aumentando o estresse de cisalhamento, sendo este a força exercida pelo sangue corrente na parede arterial, que desprende os linfócitos que estavam aderidos ao endotélio vascular (CINAMON et al., 2001; SIMPSON et al., 2010; SIMPSON, 2011; WIELEMBOREK-MUSIAL et al., 2016). Além disso, diversas evidências suportam que o aumento da quantidade de linfócitos no sangue induzida pelo exercício ocorre devido ao aumento da atividade do sistema nervoso simpático e pela secreção de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), que mobilizam estas células em resposta ao estresse. Os linfócitos com elevada capacidade citotóxica, como por exemplo, as células NK e linfócitos CD8+, são as células preferencialmente mobilizadas para o sangue e isso ocorre por serem células altamente responsivas ao estresse e por expressarem níveis elevados do receptor  $\beta$ 2-adrenérgico e certas moléculas de adesão/ativação permitindo que ocorra a sua ligação com a adrenalina ou noradrenalina e possam ingressar no compartimento sanguíneo em resposta ao estresse agudo ocasionado pelo exercício (PEDERSEN e TOFT, 2000; KRÜGER

et al., 2008; SIMPSON, 2011; CAO DINH et al., 2019; PEREIRA et al., 2012).

Entretanto, após o término do exercício há redução da quantidade de linfócitos no sangue. Sugere-se que grande parte desta redução possa ser atribuída a migração dos linfócitos da circulação para os tecidos linfóides periféricos (linfonodos, baço, área cutânea e mucosas) para os pulmões, placas de Peyer intestinais e para os músculos exercitados favorecendo o processo de reparo muscular e também pela apoptose linfocitária (NAVALTA, SEDLOCK, e PARKS, 2005; NAVALTA, SEDLOCK, e PARKS, 2007; KRÜGER et al., 2011; NAVALTA et al., 2011; SIMPSON, 2011; PEREIRA et al., 2012). A apoptose é a morte celular programada, sendo um importante processo fisiológico de renovação celular que é responsável por eliminar células velhas (senescentes) que já estão sobrecarregadas por diversas reativações de infecções virais e promover o surgimento de células jovens mais preparadas para responderem à infecção por novos patógenos (SIMPSON, 2011).

Evidências científicas suportam que uma sessão de exercício físico na intensidade moderada mobiliza para a corrente sanguínea preferencialmente linfócitos T senescentes, que são resistentes à morte celular programada. Contudo, quando expostos a estímulos pró-apoptóticos (níveis aumentados de glicocorticóides, catecolaminas, citocinas inflamatórias e espécies reativas de oxigênio) ocasionados pelo exercício, vão subsequentemente desencadear vias apoptóticas precoces antes que a célula deixe o sangue, proporcionando em sequência a sua apoptose nos tecidos periféricos. Isso ocorre principalmente durante a fase de recuperação do exercício, favorecendo a renovação do espaço imune pelo aumento da proporção de células jovens (células T CD4+ *naïve*) em relação às células senescentes (células T CD8+) (PEDERSEN e TOFT, 2000; KRÜGER et al., 2008; CAMPBELL et al., 2009; SIMPSON, 2011; PEREIRA et al., 2012; CAO DINH et al., 2019). Esse remodelamento imune induzido pelo exercício físico torna a resposta imune ainda mais efetiva contra os atuais e novos antígenos (SIMPSON, 2011).

É importante ressaltar que, se a sessão de exercício for de alta intensidade e longa duração, pode ser observada a redução da quantidade de linfócitos sanguíneos abaixo dos valores pré-sessão (Figura 6), o que geralmente não ocorre quando a sessão for na intensidade moderada (Figura 8), (PEDERSEN e TOFT, 2000; CAMPBELL e TURNER, 2018; NIEMAN e WENTZ, 2019).

#### **4.3.2 Resposta crônica do exercício físico sobre o sistema imune**

Diversas evidências sugerem que o exercício físico realizado de maneira regular e na



intensidade moderada, possui efeito biológico benéfico sobre as respostas imunes, sendo um importante aliado na promoção da saúde, prevenção e proteção do organismo contra diversas doenças infecciosas e crônicas (PETERS, 1997; WALSH et al., 2011; BARRETT et al., 2012; TERRA et al., 2012; ABD EL-KADER e AL-SHREEF, 2018).

Despeghe, et al. (2021) em seu recente trabalho com idosos, investigou durante 6 semanas os efeitos de um programa de treinamento de força associado ao exercício em cicloergômetro realizado com intensidade moderada, demonstrando a diminuição dos níveis séricos de IL-6 e TNF- $\alpha$  (importantes marcadores de inflamação) e aumento da razão CD4+/CD8+ (importantes marcadores de imunossenescência); esses dados estão correlacionados com a diminuição do estado de inflamação sistêmica de baixo grau, frequentemente presentes em populações idosas.

Os aumentos nas concentrações séricas dos mediadores pró-inflamatórios, como TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  e IFN- $\gamma$  resultado do processo natural de envelhecimento, podem ser atenuados pelos efeitos anti-inflamatórios gerados pelo treinamento físico regular, uma contramedida eficiente para prevenir ou retardar o aparecimento de algumas doenças crônicas associadas a esse estado inflamatório, como também reduzir a quantidade da massa gorda visceral, induzindo ao organismo um ambiente anti-inflamatório decorrente das sessões regulares e subsequentes dos exercícios, proporcionando o equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias, fato relevante para a preservação da saúde e qualidade de vida (TERRA et al., 2012; ABD EL-KADER e AL-SHREEF, 2018; MINUZZI et al., 2019).

Além disso, encontramos na literatura indicativos de que a inflamação de baixo grau contribui para a indução da sarcopenia (perda de massa muscular), afetada pelo turnover proteico (síntese de degradação de proteínas) positivo no músculo esquelético, onde os elevados níveis de células pró-inflamatórias inibem o anabolismo e favorecem o catabolismo muscular (MINUZZI et al., 2019).

Evidências sugerem que o treinamento de força feito de maneira regular realizado por idosos (10 a 24 semanas) nas intensidades moderada a alta reduziu os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- $\alpha$ , frequentemente encontradas em níveis exacerbados nesses indivíduos e aumentou a anti-inflamatória IL-10 (SELLAMI et al., 2021). A IL-10 interfere ou inibe a expressão de várias citocinas pró-inflamatórias, modula negativamente as células referentes a Th1 que geralmente são encontradas super ativadas em idosos, facilita o desenvolvimento de respostas Th2 e parece promover a redução do dano tecidual induzido pelo aumento da inflamação relacionada ao envelhecimento ou doenças crônicas, diminui a expressão de moléculas MHC de classe II, aumenta a proliferação de

anticorpos das células do tipo B e aumenta os níveis séricos de células T reguladoras circulantes, importantes moduladores da imunidade (TAU e ROTHMAN, 1999; GREIWE et al., 2001; MINUZZI et al., 2019; DESPEGHEL et al., 2021).

As diversas sessões de exercício físico realizadas ao longo da vida mostraram ser grandes aliadas no equilíbrio das células Th1 e Th2, Treg e Th17 e de citocinas pró e anti-inflamatórias, podendo desempenhar um papel importante na atenuação da imunossupressão relacionada à idade (SELLAMI et al., 2021; SUPRIYA et al., 2021). Dessa forma, o treinamento regular pode promover diversas adaptações imunofisiológicas, reforçar a comunicação entre os diversos sistemas do organismo e impactar positivamente diminuindo a inflamação crônica de baixo grau, além de favorecer uma resposta imune mais efetiva na proteção do organismo contra os atuais e/ou novos patógenos em adultos e idosos (ROSA et al., 2002; SIMPSON, 2011; ABD EL-KADER e AL-SHREEF, 2018).

## 5 METODOLOGIA

### 5.1 Tipos de estudo

Esta revisão sistemática foi realizada seguindo as diretrizes e recomendações dos Principais itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Metanálises (PRISMA) (PAGE et al., 2021) e Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções Versão 6.3, 2021, cujas etapas destas orientações foram adaptadas e resumidas na Tabela 1.

**Tabela 1** - Etapas para elaboração de uma revisão sistemática, adaptado das recomendações PRISMA 2020 e Cochrane Manual para revisões sistemáticas de intervenções.

(continua)

<b>Etapas</b>	<b>Descrição</b>
1	Definição do tipo de revisão a ser produzida
2	Definição do escopo e formulação das questões (PICOT)
3	Definição dos critérios de inclusão e exclusão
4	Definição dos desfechos ( <i>outcomes</i> )
5	Seleção das bases de dados
6	Definição da estratégia de busca

**Tabela 1** - Etapas para elaboração de uma revisão sistemática, adaptado das recomendações PRISMA 2020 e Cochrane Manual para revisões sistemáticas de intervenções.

		(conclusão)
<b>Etapas</b>	<b>Descrição</b>	
7	Processo de seleção das publicações (critérios de inclusão e exclusão)	
8	Registro da proposta de revisão na PROSPERO	
9	Coleta de dados	
10	Medidas de efeito e estimativas de cálculo de efeito	
11	Avaliação da qualidade e risco de viés das publicações	
12	Análise e apresentação dos resultados	
13	Discussão dos resultados	
14	Considerações finais	
15	Escrita da introdução, do resumo e definição do título	
16	Escrita da Dissertação	
17	Submissão do artigo e rodadas de revisão	

**Fonte:** Autor (2021).

O protocolo desta revisão foi avaliado e registrado no arquivo de dados do *Prospective Registry* (PROSPERO) sob o número: CRD42021244426, disponível em: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?RecordID=24442](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=24442).

## **5.2 Estratégia “PICOT” para a construção da pergunta de pesquisa**

O acrônimo PICOT representa: Paciente, Intervenção, Comparação, “Outcomes” (desfecho) e Tempo. Esses cinco componentes são os elementos fundamentais para a construção de perguntas científicas e também para a busca bibliográfica de evidências (NOLLAN et al., 2005). A estratégia PICOT pode ser utilizada para construir questões de pesquisa de naturezas diversas, oriundas da clínica, do gerenciamento de recursos humanos e materiais, da busca de instrumentos para avaliação de sintomas, entre outras. Pergunta de pesquisa adequada (bem construída) possibilita a definição correta de que informações (evidências) são necessárias para a resolução da questão clínica de pesquisa, maximiza a

recuperação de evidências nas bases de dados, foca o escopo da pesquisa e evita a realização de buscas desnecessárias. Nesse sentido, o **PICOT** norteador desta revisão foi:

**Paciente:** Adultos e idosos

**Intervenção:** Exercício físico

**Comparação:** Indivíduos que foram os seus próprios controles (pré e pós intervenção) e comparação entre os grupos.

**Outcomes** (desfecho): marcadores da polarização linfocitária Th1 e Th2.

**Tempo:** Única sessão (agudo) ou treinamento (crônico).

Baseado no PICOT, as perguntas desta revisão sistemática foram:

1. Quais são os efeitos do exercício físico agudo e crônico sobre marcadores imunes da polarização de células Th1 e da Th2 em adultos e idosos?
2. As alterações induzidas pelo exercício físico sobre os marcadores da Th1 e Th2 caracterizam um período de imunossupressão (“janela aberta”) no período após uma sessão (resposta aguda)?
3. O exercício físico realizado de maneira regular (resposta crônica) melhora o equilíbrio dos linfócitos Th1 e Th2 em adultos e idosos?

### **5.3 Base de dados utilizadas para a identificação das publicações científicas**

O processo de identificação dos estudos deve priorizar a abrangência e qualidade da evidência. Para que isso ocorra de maneira mais apropriada, buscamos encontrar os estudos nas chamadas Bases de Dados que nada mais é que o local onde se localizam as revistas científicas e seus respectivos artigos e são compreendidas como fontes de informação eletrônicas, pesquisáveis de modo interativo ou conversacional que pode ser feito através de um computador, tablet ou até mesmo por celular.

Acreditamos que quanto mais otimizada for a busca, maior será a abrangência da confiabilidade da revisão e menor o risco de vieses. Assim, todas as etapas foram minuciosamente descritas para que fosse possível a replicação desta revisão.

Para a localização das publicações utilizamos as bases de dados eletrônicas: MEDLINE (via PubMed), EMBASE (*Elsevier*), *Scopus*, *Web of Science*, *Science Direct* (tabela 2).

Tabela 2 - Características gerais das bases de dados.

<b>Base de dados</b>	<b>Endereço eletrônico</b>	<b>País de origem</b>	<b>Área de Abrangência principal</b>	<b>Tipo de publicação</b>
<b>Medline (PubMed)</b>	<a href="http://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov">www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov</a>	EUA	Ciências da vida e Biomedicina	Artigos de Periódicos Biomédicos e de Ciências Biológicas
<b>Science Direct</b>	<a href="https://www.sciencedirect.com/">https://www.sciencedirect.com/</a>	Anglo-Holandes	Multidisciplinar Engenharia, Ciências Física, Biológicas, da Saúde, Sociais e Humanas	Artigos de Periódicos de Revisão e de Pesquisa, Enciclopédia, Capítulos de Livros
<b>Scopus</b>	<a href="http://www.scopus.com">www.scopus.com</a>	Holanda	Multidisciplinar Ciências exatas Tecnologia, Medicina, Artes e Humanidade	Resumos, Citações, Periódicos Científicos, Revistas Profissionais, Livros, Eventos e Patentes
<b>Web of Science</b>	<a href="http://login.webofknowledge.com/">http://login.webofknowledge.com/</a>	EUA	Multidisciplinar Ciências, Sociais, Engenharia, Artes e Humanidades	Revistas Acadêmicas, Resumos, Citações, Periódicos Científicos, Livros, Eventos e Patentes
<b>Embase (Elsevier)</b>	<a href="https://www.elsevier.com/pt-br/solutions/embase-bio-medical-research">https://www.elsevier.com/pt-br/solutions/embase-bio-medical-research</a>	Holanda	Base de dados Biomédicos	Artigos de Periódicos Biomédicos, Revistas Acadêmicas, Resumos, Citações, Periódicos Científicos

Fonte: Autor (2022).

### 5.4 Estratégia de busca das publicações

A estratégia de busca das publicações científicas iniciou-se em abril de 2021, em setembro foi realizada mais uma busca e em março de 2022 foi refeita para que não se perdesse nenhuma publicação. Os três pesquisadores envolvidos nesta revisão discutiram e estabeleceram uma lista de palavras-chave relevantes. Em seguida, os pesquisadores acessaram o MESH (*Medical Subject Heading Terms*; disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>) e localizaram os descritores que representavam cada palavra-chave (tabela 3).

**Tabela 3** - Lista de palavras-chave relevantes da pesquisa.

(continua)

<b>Categoria</b>	<b>Autores</b>	<b>Lista de palavras-chaves</b>	<b>Descritores Mesh</b>
<b>Espécie</b>	Humanos	Humans	Humans
<b>Sistema</b>	Imunológico	Immunological	Immunological
<b>Intervenção</b>	Exercício, Exercício Físico, esportes	Exercise or physical exercise or stress exercise or sports	Exercise, Training, Physical activity, Physical endurance Exercise test, Exercise therapy, Sports, Exercise tolerance
<b>Tecido</b>	Sangue	Blood	Leukocytes, Lymphocytes
<b>Células</b>	Linfócitos T auxiliares	<b>T lymphocytes</b> CD4+ ( <i>naïve</i> ), CD3 + CD8	Th1 Cells, Th2 Cells, Th1-Th2 Balance
<b>Marcadores de Superfície Celular</b>	CD3+, CD4+, CD8, Th1, Th2	<b>Th1:</b> CD3+, CD4+, CD8, IFN- $\gamma$ , CCR5, CXCR3, CD4/CD8; <b>Th2:</b> CD3+, CD4+, CD8, CCR3, CCR4, CCR8, CXCR4	CD3+, CD4+, CD8, IFN- $\gamma$ , CCR3, CCR4, CCR5, CCR8, CXCR3, CXCR4, CD4/CD8

Tabela 3 - Lista de palavras-chave relevantes da pesquisa.

(conclusão)

<b>Categoria</b>	<b>Autores</b>	<b>Lista de palavras-chaves</b>	<b>Descritores Mesh</b>
<b>Marcadores intracelulares e genéticos (Reguladores transcricionais)</b>	STAT1, STAT3, STAT4, STAT5, STAT6, GATA-3, T-bet, ROR- $\alpha$ +, ROR- $\gamma$ t, Bcl-6, FOXP3	<b>Th1:</b> STAT1, STAT4, T-bet <b>Th2:</b> STAT5, STAT6 e GATA-3	STAT Transcription Factors, FOXP3 protein, BCL6 protein
<b>Fatores secretados</b>	IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , TGF- $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17, IL-21, IL-22, IL-26 (Human), IL-35, Galectina-1, CXCL13	<b>Th1:</b> IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ <b>Th2:</b> IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, IL-21	Interleukins, Cytokines, Tumor Necrosis Factors, Interferons, Chemokines
<b>Interleucinas</b>	IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, IL-21	<b>Th1:</b> IL-2, IL-6, IL-12, IL-18 <b>Th2:</b> IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, IL-18, IL-21	Interleukin 2 Interleukin 5 Interleukin 6 Interleukin 10 Interleukin 13 Interleukin 17
<b>Outros marcadores imunes</b>	IgG, IgE, IgM	<b>Th1:</b> IgG <b>Th2:</b> IgE	Immunoglobulins, Antibodies

Fonte: Produção própria (2022).

Os descritores previamente selecionados foram combinados por meio de operadores booleanos AND e OR, bem como pela ativação de algoritmos específicos em cada base de dados para a busca refinada das publicações (anexo A).

### 5.5 Critérios de exclusão

Foram excluídas as publicações que ao ler o resumo ou texto completo fossem:

**A. Idioma:** artigos em outros idiomas que fossem em inglês ou português;

- B. Tipo de publicação:** revisão narrativa de literatura, revisão sistemática, meta-análise, resumos, cartas ao editor, editoriais, comentários, síntese de congressos, *guidelines*, estudos de caso;
- C. Tipo do desenho do estudo:** estudos experimentais controlados antes-depois (CBA), estudos experimentais não randomizados, estudos qualitativos, estudos observacionais (retrospectivo) de casos controlados;
- D. Estudos com animais ou células isoladas:** estudos com animais e com apenas células isoladas;
- E. Tipos de participantes:** participantes menores do que 19 anos, tabagistas, grávidas, pacientes submetidos a qualquer tipo de tratamento, pacientes com doenças e condições clínicas imunes (imunodeficiências, doenças autoimunes e inflamatórias);
- F. Tipos de intervenções / Exposição:** com dieta e restrição de drogas e comparações entre corrida e os efeitos das condições ambientais (por exemplo, frio e calor);
- G. Desfechos analisados:** estudos que não detectaram os marcadores relacionados a polarização linfocitária (tópico *Outcome Measurements*) no sangue periférico;
- H.** Artigos que não estavam relacionados clara e/ou diretamente ao tema, além daqueles duplicados em mais de uma base de dados;
- I.** Artigos não encontrados na íntegra na rede mundial de computadores (internet);
- J.** Artigos em que o método de avaliação das variáveis era discordante com o proposto na inclusão desta revisão.

## 5.6 Critérios de inclusão

Foram incluídos nesta revisão:

- 1. Tipo de publicação:** estudos observacionais (estudos de coorte prospectivos) e estudo clínico randomizado controlado (RCTs), incluindo RCTs de cluster (estudo controlado randomizado por cluster); as publicações em que os grupos intervenção (exercício) foram os seus próprios controles (pré e pós intervenção) e os estudos que realizaram a comparação entre os grupos em humanos;
- 2. Tipos de participantes / População:** participantes adultos  $\geq 19$  anos;
- 3. Tipos de intervenções / Exposição:** estudos científicos que investigaram a resposta imune ao exercício físico em indivíduos adultos e idosos treinados e



não-treinados que realizaram uma única sessão de exercício físico (agudo) ou treinamento físico (crônico);

**4. Comparador:** Indivíduos que foram os seus próprios controles (pré e pós intervenção), estudos em que houve comparação entre os grupos e estudos em analisaram o volume, duração, frequência ou intensidade do exercício físico como um comparador.

**5. Tipos de medidas de resultado:** estudos que detectaram os marcadores relacionados a polarização linfocitária (tópico *Outcome Measurements*) no sangue periférico, por meio de citometria de fluxo e ELISA;

**6. Idioma:** estudos publicados na língua inglesa ou portuguesa, sem limite de data de publicação.

### 5.7 Critérios para considerar estudos para esta revisão e procedimentos de seleção

A seleção das publicações envolveu 3 etapas, sendo elas: a identificação, a triagem e a inclusão das publicações e todas passaram primeiramente pela análise de forma independente por dois pesquisadores (THT e KPMC) e as discordâncias foram resolvidas por consenso ou por consulta de um terceiro pesquisador (GBP).

Para a identificação dos estudos, a lista e as informações de cada artigo selecionado durante as buscas nas bases de dados foram salvas e adicionadas ao Rayyan, uma ferramenta online que facilita a gestão dos artigos selecionados (OUZZANI et al., 2016). Nos artigos marcados automaticamente pelo Rayyan como duplicados, uma das cópias foi removida na fase de identificação, sendo computado apenas um estudo. Ainda na etapa de identificação, as publicações foram analisadas e excluídas por não estarem relacionadas diretamente ao tema ou disponíveis na íntegra, idiomas que não eram o inglês ou português, revisões narrativas, sistemáticas, meta-análises, resumos, cartas ao editor, editoriais, comentários, síntese de congressos, estudos de casos, estudos não randomizados, estudos qualitativos e estudos observacionais retrospectivo.

Na etapa de triagem, as publicações foram acessadas, analisadas na íntegra e aplicados os critérios de exclusão e inclusão. Nesta análise, a ordem dos critérios avaliados foi: publicações que não estavam relacionadas clara ou diretamente ao tema; outros tipos de participantes (menores que 19 anos, tabagistas, gestantes, pacientes em tratamento ou com doenças, pacientes com imunodeficiência, doenças inflamatória e autoimunes); intervenções que não se relacionavam aos exercícios (dietas, restrição de drogas, efeitos das condições

ambientais); desfechos que não eram relacionados com os marcadores celulares Th1 e Th2); publicações não disponíveis na íntegra; desenho dos estudos não aplicáveis; tipos de publicações não aplicáveis; publicações duplicadas; e outras populações (animais e células isoladas). Em seguida, as publicações foram analisadas segundo os critérios de inclusão, que foram: estudos observacionais prospectivos, estudos clínicos randomizados controlados; estudos que investigaram a resposta imune ao exercício físico em indivíduos  $\geq 19$  anos; indivíduos treinados e não-treinados que realizaram uma única sessão de exercício físico (agudo) ou treinamento físico (crônico); estudos que detectaram os marcadores relacionados a polarização linfocitária no sangue periférico, e analisados por meio de citometria de fluxo, ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*).

Para as publicações incluídas nesta revisão, a avaliação crítica consistiu da leitura do estudo na íntegra e, em seguida, da elaboração de quadros sinóticos com os dados coletados com informações de cada publicação, a saber: referência (autores/data), amostra/população (nível de aptidão física), intervenção (modalidade, duração e intensidade e pausa), método de análise, marcadores de polarização linfocitária (superfície celular, secretados no sangue, intracelulares/genéticos, outros) e principais resultados. De forma auxiliar, utilizou-se a técnica de análise temática de conteúdo por meio da leitura e releitura dos resultados dos estudos, procurando identificar aspectos relevantes que se repetiam ou se destacavam.

## **5.8 Desfechos analisados (*outcome measurements*)**

As medições de resultados avaliadas para compreender o envolvimento de células, células imunológicas e moléculas de ligação em exercícios de curto e longo prazo foram:

### **Células Th1**

- Marcadores intracelulares: STAT1, STAT4 e T-bet.
- Marcadores de superfície das células: CD3+, CD4+, CD8, IFN- $\gamma$ , CCR5, CXCR3 e Razão CD4/CD8.
- Fatores secretados: TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IL-2, IL-12, IL-18 e IFN- $\gamma$ .
- Imunoglobulina: IgG.

### **Células Th2**

- Marcadores intracelulares: STAT5, STAT6 e GATA-3.
- Marcadores de superfície das células: CD3+, CD4+, CD8, CCR3, CCR4, CCR8 e CXCR4.

- Fatores secretados: IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-18 e IL-21.
- Imunoglobulina: IgE.

### 5.9 Avaliação de qualidade

A qualidade e o risco de viés de cada publicação incluída nesta revisão, foram avaliados de forma independente por dois autores (THT e KPMC) usando a ferramenta ROB2 oferecida pelo *Cochrane Risk of Bias* (HIGGINS et al., 2011; DE CARVALHO et al., 2013). As discordâncias que surgiram foram resolvidas por consenso ou por consulta de um terceiro autor (GBP).

A ROB2 contém cinco domínios para a análise do risco de viés, sendo eles: 1- risco de viés decorrente do processo de randomização; 2- risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas; 3- risco de viés decorrente de dados de resultados ausentes; 4- risco de viés na medição do resultado; 5- risco de viés na seleção do resultado relatado. A ferramenta ainda nos permite classificar cada domínio em três níveis: baixo risco de viés; algumas preocupações (pouco claro); alto risco de viés, nos permitindo gerar um resultado geral para cada estudo investigado.

Essa ferramenta tem similaridade com o método de análise da escala PEDro, na qual as duas podem ser utilizadas com a mesma finalidade de estratificar o risco de viés (MOSELEY et al., 2019)

### 5.10 Classificação dos sujeitos

Segundo a *World Health Organization* (WHO) (1998), as pesquisas em saúde são classificadas como básica, clínica, epidemiológica e avaliativa. Entende-se como pesquisas básicas todas aquelas que utilizam modelo experimental (animais, células, tecidos e/ou órgãos). Modelos experimentais com animais são classificados como in vivo e modelos com células, tecidos ou órgãos, como in vitro. Uma vez que a pesquisa básica serve como “fundamento” para pesquisas clínicas, estas são também conhecidas como “pesquisas pré-clínicas”. Entende-se como pesquisas clínicas todas aquelas que utilizam o modelo humano. Os sujeitos da pesquisa (humano ou animais/células/tecidos/órgãos) de todos os estudos foram determinados.

### 5.11 Classificação do nível de atividade física

Com surgimento da preocupação de qual seria a dose-resposta mínima mais indicada para a prescrição de atividade física, algumas agências governamentais e instituições internacionais elaboraram algumas recomendações com base nas descobertas científicas que sugerem e orientam a aplicação mais eficiente de uma dose de esforço, oferecendo aos profissionais da área e à população em geral informações norteadoras sobre os comportamentos benéficos para a manutenção e/ou melhoria da saúde (ACSM, 2007; WHO, 2010).

Segundo o *American College of Sports Medicine* (ACSM, 2007), todos os adultos com idade entre 18 e 65 anos devem participar de atividade física aeróbia de intensidade moderada por um mínimo de 30 minutos em cinco dias por semana, ou atividade aeróbia de intensidade vigorosa por um mínimo de 20 minutos em 3 dias por semana em sessões de pelo menos de 10 minutos de duração. Uma outra recomendação é a de realizar atividades que mantenham ou aumentem a força e resistência muscular por no mínimo 2 dias por semana. (BLAIR et al., 2004).

Entretanto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) orienta adultos à prática de pelo menos 150 minutos por semana de atividade física moderada ou 75 minutos por semana de atividade física vigorosa, em sessões de pelo menos 10 minutos de duração, sem determinação de frequência semanal. (WHO, 2010).

### 5.12 Classificação dos exercícios físicos

O exercício físico é caracterizado como um subtipo de atividade física planejada com finalidade e objetivo de manter o condicionamento (WILMORE et al., 2008). Já Silverthorn (2009), define o exercício físico como qualquer atividade muscular que gera força e interrompe a homeostase. No entanto, Monteiro, et al. (2004) define o exercício físico como uma atividade realizada com repetições sistemáticas de movimentos orientados, com consequente aumento no consumo de oxigênio devido à solicitação muscular, gerando, portanto, trabalho.

A maneira como exercício físico é aplicado (aguda ou crônica) somado à influência das variáveis (intensidade, carga, volume, tempo de execução e pausa) impactam diversificadamente os sistemas orgânicos, principalmente o sistema imunológico e a polarização linfocitária (TERRA et al., 2012).

Em vista disso, podemos classificar os efeitos agudos frente ao exercício físico como todos aqueles eventos que acontecem em associação direta com a sessão de exercício, podendo ser subdivididos em efeitos agudos imediatos, (peri e pós-imediato do exercício físico) e em efeitos agudos tardios (24h, 48h e 72h após) (MONTEIRO et al., 2004). Porém, quando ressaltamos os efeitos crônicos, podemos considerar todas as adaptações resultantes da exposição frequente e regular às sessões de exercícios, ou seja, as adaptações crônicas são todas as mudanças morfofuncionais que ocorrem nos sistemas fisiológicos à longo prazo, sendo dependente da somatória de todas as adaptações agudas e subagudas ao longo de um período de semanas, meses ou anos (MONTEIRO et al., 2004).

### **5.13 Classificação dos níveis de intensidades dos exercícios físicos**

Definir e caracterizar qual o domínio de intensidade da sessão de treinamento, é outro ponto fundamental para a prescrição e realização do exercício físico. Isso possibilita uma maior individualização das respostas fisiológicas associada a uma melhor relação entre o nível de estresse e a adaptação pretendida (CARITÁ et al., 2013).

Diversos autores sugerem que a intensidade dos exercícios cíclicos ou atividade aeróbica contínua, influenciam diretamente as respostas do volume de oxigênio ( $VO_2$ ), promovem adaptações na oferta central de oxigênio e na capacidade da sua utilização, melhorando parâmetros fisiológicos relacionados ao rendimento aeróbio, ao limiar de lactato e ao  $VO_{2máx}$ , como também a economia de movimento (GAESSER E POOLE, 1996; XU E RHODES, 1999; CARITÁ et al., 2013).

Segundo Gaesser e Poole (1996) e Xu e Rhodes (1999) as intensidades dos exercícios podem ser divididas em 3 domínios: 1- Exercício moderado - é aquele que a taxa de trabalho não induz aumento significativo do lactato sanguíneo; 2- Exercício pesado - é aquele que a intensidade do exercício é maior que o limiar individual de lactato e a taxa de produção de lactato excede a taxa de depuração; 3- Exercício severo - é aquele que a taxa de trabalho está acima do estado estacionário máximo de lactato e resulta em aumento sistêmico do lactato sanguíneo durante o exercício.

Ainda, ACSM (1998), descreve o uso do percentual da frequência cardíaca máxima ( $FC_{máx}$ ), o percentual do  $VO_{2máx}$  ou percentual da reserva da  $FC_{máx}$ , e o índice de percepção de esforço da escala de Borg (IPE) como uma estimativa para a prescrição da intensidade do treinamento para o desenvolvimento e a manutenção da aptidão cardiorrespiratória e no treinamento de força e *endurance* muscular.

De acordo com suas recomendações, são classificados exercícios de intensidade muito leve aqueles que utilizam  $FC_{m\acute{a}x} < 35\%$ ,  $VO_{2m\acute{a}x}$  ou reserva da  $FC_{m\acute{a}x} < 30\%$ ,  $IPE < 10$ ; exercícios com intensidade leve são aqueles que utilizam  $FC_{m\acute{a}x}$  entre 35 a 59%,  $VO_{2m\acute{a}x}$  ou reserva da  $FC_{m\acute{a}x}$  entre 30 a 49%,  $IPE$  entre 10 a 11; exercícios com intensidade moderada são aqueles que utilizam  $FC_{m\acute{a}x}$  entre 60 a 79%,  $VO_{2m\acute{a}x}$  ou reserva da  $FC_{m\acute{a}x}$  entre 50 a 74%,  $IPE$  entre 12 a 13; exercícios com intensidade pesada são aqueles que utilizam  $FC_{m\acute{a}x}$  entre 80 a 89%,  $VO_{2m\acute{a}x}$  ou reserva da  $FC_{m\acute{a}x}$  entre 75 a 84%,  $IPE$  entre 14 a 16; exercícios com intensidade muito pesada são aqueles que utilizam  $FC_{m\acute{a}x} \geq 90\%$ ,  $VO_{2m\acute{a}x}$  ou reserva da  $FC_{m\acute{a}x} \geq 85\%$ ,  $IPE > 16$ .

#### **5.14 Tipo de método para dosagem dos marcadores analisados**

O método ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) é um teste sorológico imunoenzimático cuja metodologia se baseia em reações antígeno-anticorpo detectáveis através de reações enzimáticas (LIN, 2015). É um método que possui uma alta sensibilidade e permite resultado em um curto período de tempo (LIN, 2015).

A citometria de fluxo consiste na incidência de uma fonte de luz laser que intercepta cada partícula, em que a dispersão da luz fornece dados relativos ao tamanho e à granularidade da partícula; moléculas ou estruturas de interesse podem ser estudadas por marcação com fluorocromos ou anticorpos monoclonais acoplados a fluorocromos (BROWN et al., 2000). Ainda, é uma tecnologia capaz de analisar simultaneamente de forma rápida diversos parâmetros de células ou partículas em suspensão, como a contagem e a classificação, permitindo a diferenciação de populações celulares (ADAN et al., 2017).

Assim, através do método ELISA e citometria de fluxo é possível analisar os marcadores de polarização linfocitária com mais precisão em um curto período de tempo. E por isso, os estudos que não abordavam tais métodos foram excluídos.

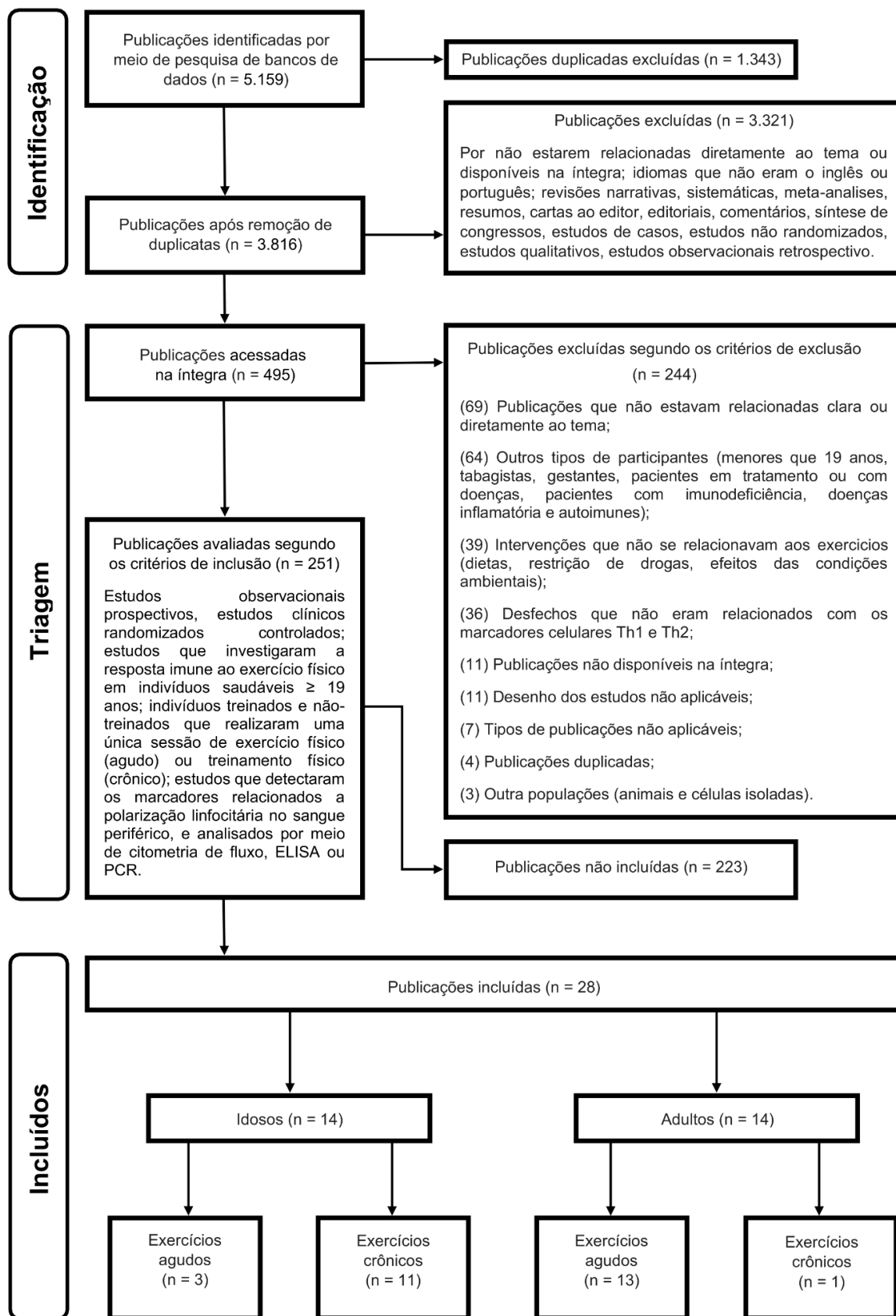
## **6 RESULTADOS**

### **6.1 Estratégia de busca das publicações**

Inicialmente, 5.159 publicações foram selecionadas nas bases de dados (Embase, Pubmed, Science Direct e Scopus; Tabela 2). Após a análise automática pelo Rayyan, foram excluídas 1.343 publicações duplicadas, restando 3.816 publicações. Destas, 3.321 foram

excluídas após a leitura dos títulos e os resumos, restando 495 publicações que foram acessadas e analisadas na íntegra. Após a análise detalhada das 495 publicações, 244 foram excluídas segundo os critérios de exclusão, restando 251. Em seguida, às 251 publicações foram analisadas segundo os critérios de inclusão, sendo que 223 publicações não atingiram tais critérios. Foram incluídas 28 publicações, dos quais 14 eram publicações com participantes adultos e 14 com idosos. Destes, 3 estudos analisaram os efeitos agudos e 11 os efeitos crônicos em idosos. Para os participantes adultos, 13 estudos investigaram os efeitos agudos e somente um (1) analisou os efeitos crônicos do exercício físico. O diagrama de fluxo de identificação, triagem e inclusão das publicações pode ser visualizado na Figura 9.

Figura 9 - Diagrama de fluxo de identificação, triagem e inclusão das publicações.



Fonte: Autor (2021).



## 6.2 Desenho dos estudos

Do total de 28 publicações, 12 eram randomizadas (WOODS et al., 1999; SHIMIZU et al., 2011; HOVANLOO et al., 2013; SO et al., 2013; RODRIGUEZ-MIGUELEZ et al., 2014; FORTI et al., 2016; SBARDELOTTO et al., 2017; ABD EL-KADER e AL-SHREEF, 2018; SANTIAGO et al., 2018; WINDSOR et al., 2018; ABD EL-KADER e AL-JIFFRI, 2019; ABD EL-KADER et al., 2019).

Entretanto, 16 publicações não eram randomizadas, mas tinham como grupo controle o próprio grupo experimento ou tiveram o exercício como comparador (ESPERSEN et al., 1990; SHINKAI et al., 1992; TVEDE et al., 1993; AKIMOTO et al., 2000; IBFELT et al., 2002; NEUMAYR et al., 2005; PEAKE et al., 2005; SIMPSON et al., 2007; CAMPBELL et al., 2008; MARKOVITCH, et al., 2008; GRAY et al., 2009; SHOJAEI et al., 2011; SANTOS et al., 2013; SAHL et al., 2017; CORNISH et al., 2018; MINUZZI et al., 2019).

Além disso, 16 publicações investigaram os efeitos do exercício agudo (ESPERSEN et al., 1990; SHINKAI et al., 1992; TVEDE et al., 1993; AKIMOTO et al., 2000; IBFELT et al., 2002; NEUMAYR et al., 2005; PEAKE et al., 2005; SIMPSON et al., 2007; CAMPBELL et al., 2008; MARKOVITCH, et al., 2008; GRAY et al., 2009; SHOJAEI et al., 2011; SANTOS et al., 2013; CORNISH et al., 2018; WINDSOR et al., 2018; MINUZZI et al., 2019).

Contudo, 12 publicações investigaram os efeitos do exercício crônico (WOODS et al., 1999; SHIMIZU et al., 2011; SO et al., 2013; HOVANLOO et al., 2013; RODRIGUEZ-MIGUELEZ et al., 2014; FORTI et al., 2016; SAHL et al., 2017; SBARDELOTTO et al., 2017; ABD EL-KADER e AL-SHREEF, 2018; SANTIAGO et al., 2018; ABD EL-KADER e AL-JIFFRI, 2019; ABD EL-KADER et al., 2019) sobre a análise dos parâmetros imunológicos.

## 6.3 Grupo comparador dos estudos com idosos

Nas publicações com intervenções agudas, uma (1) teve o grupo experimento como próprio controle (CORNISH et al., 2018); em uma (1) os participantes foram alocados por idade e condição física (MINUZZI et al., 2019); e em apenas uma (1) publicação teve o exercício como comparador juntamente com um grupo que permaneceu em repouso (sem exercício) (WINDSOR et al., 2018).

Nas publicações com intervenções crônicas, cinco (5) tiveram como grupo controle os participantes que não realizaram o exercício (SHIMIZU et al., 2011; SO et al., 2013; RODRIGUEZ-MIGUELEZ et al., 2014; SANTIAGO et al., 2018; ABD EL-KADER e

AL-JIFFRI, 2019); somente uma (1) publicação os participantes do grupo controle realizaram exercícios de flexibilidade e tonificação (WOODS et al., 1999); em três (3) o exercício foi utilizado como comparador (FORTI et al., 2016; ABD EL-KADER e AL-SHREEF, 2018; ABD EL-KADER et al., 2019); em uma (1) teve o grupo experimento como próprio controle (SAHL et al., 2017); e em uma (1) publicação teve o exercício como comparador juntamente com um grupo que permaneceu em repouso (sem exercício) (SBARDELOTTO et al., 2017).

#### **6.4 Grupo comparador dos estudos com adultos**

Nas publicações com intervenções agudas, 10 tiveram o grupo experimento como próprio controle (SHINKAI et al., 1992; AKIMOTO et al., 2000; IBFELT et al., 2002; NEUMAYR et al., 2005; SIMPSON et al., 2007; CAMPBELL et al., 2008; MARKOVITCH, et al., 2008; GRAY et al., 2009; SHOJAEI et al., 2011; SANTOS et al., 2013); em duas (2) tiveram o exercício como comparador (TVEDE et al., 1993; PEAKE et al., 2005); em apenas uma (1) publicação teve o grupo experimento como próprio controle juntamente com um grupo onde os participantes pareados por idade e sexo não realizaram exercícios (ESPERSEN et al., 1990).

A única publicação com intervenções crônicas, teve o exercício como comparador (HOVANLOO et al., 2013).

#### **6.5 Características dos participantes idosos**

O total de participantes nas publicações somaram 525 idosos, sendo 190 homens, 116 mulheres e 219 participantes não foram identificados de acordo com o sexo biológico. Quatro (4) publicações incluíram apenas homens (SAHL et al., 2017; SBARDELOTTO et al., 2017; CORNISH et al., 2018; MINUZZI et al., 2019), cinco (5) incluíram homens e mulheres (SHIMIZU et al., 2011; SO et al., 2013; RODRIGUEZ-MIGUELEZ et al., 2014; FORTI et al., 2016; WINDSOR et al., 2018), uma (1) incluiu apenas mulheres (SANTIAGO et al., 2018), e em quatro (4) o sexo não foi especificado (WOODS et al., 1999; ABD EL-KADER e AL-SHREEF, 2018; ABD EL-KADER e AL-JIFFRI, 2019; ABD EL-KADER et al., 2019). A idade dos participantes variou entre 60 a 86 anos. Em um único estudo houve a comparação de três faixas etárias, que compreendeu jovens ( $31,8 \pm 3,00$  anos), meia-idade ( $54,2 \pm 5,9$  anos) e atletas master ( $53,1 \pm 8,8$  anos) (MINUZZI et al., 2019).

## 6.6 Características dos participantes adultos

O total de participantes nas publicações somaram 175 adultos, sendo 167 homens e 8 mulheres. Treze publicações incluíram apenas homens (ESPERSEN et al., 1990; SHINKAI et al., 1992; TVEDE et al., 1993; AKIMOTO et al., 2000; IBFELT et al., 2002; NEUMAYR et al., 2005; PEAKE et al., 2005; SIMPSON et al., 2007; CAMPBELL et al., 2008; MARKOVITCH, et al., 2008; GRAY et al., 2009; SHOJAEI et al., 2011; SANTOS et al., 2013) e uma (1) incluiu homens e mulheres (HOVANLOO et al., 2013). A idade dos participantes variou entre 19 a 58 anos.

## 6.7 Tipo de modalidade de exercício em idosos

Dentre as 14 publicações, uma (1) avaliou os efeitos da caminhada rápida (WOODS et al., 1999); uma (1) caminhada ou corrida na esteira (ABD EL-KADER e AL-JIFFRI, 2019); duas (2) o pedalar no cicloergômetro (WINDSOR et al., 2018; MINUZZI et al., 2019); uma (1) analisou o ciclismo de rua (SAHL et al., 2017); seis (6) avaliaram os efeitos do treinamento de força (SHIMIZU et al., 2011; SO et al., 2013; RODRIGUEZ-MIGUELEZ et al., 2014; FORTI et al., 2016; CORNISH et al., 2018; SANTIAGO et al., 2018); duas (2) avaliaram os efeitos da caminhada ou corrida e do treinamento força (ABD EL-KADER e AL-SHREEF, 2018; ABD EL-KADER et al., 2019) e somente uma (1) publicação investigou os efeitos de três protocolos, o combinado de exercício cíclico no solo + treinamento de força, o combinado de exercício cíclico na água + treinamento de força e apenas o exercício cíclico no solo (SBARDELOTTO et al., 2017), sobre diversos parâmetros imunes em idosos (Quadro 1).

## 6.8 Tipo de modalidade de exercício em adultos

Dentre as 14 publicações, uma (1) avaliou os efeitos da caminhada em esteira (MARKOVITCH, et al., 2008); duas (2) a corrida de rua (ESPERSEN et al., 1990; SANTOS et al., 2013); duas (2) o ciclismo de rua (NEUMAYR et al., 2005; SHOJAEI et al., 2011); quatro (4) analisaram a corrida em esteira (IBFELT et al., 2002; PEAKE et al., 2005; SIMPSON et al., 2007; CAMPBELL et al., 2008); e cinco (5) investigaram o pedalar em cicloergômetro (SHINKAI et al., 1992; TVEDE et al., 1993; AKIMOTO et al., 2000; GRAY et al., 2009; HOVANLOO et al., 2013) sobre diversos parâmetros imunes em adultos (Quadro 2).

## 6.9 Variáveis de prescrição das intervenções em idosos

Podemos destacar a heterogeneidade entre os protocolos de treinamento em que o exercício físico foi realizado de forma aguda em idosos.

Windsor, et al. (2018) estudaram as respostas plasmáticas de citocinas TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-10 frente ao impacto do exercício de pedalar em um cicloergômetro em três etapas distintas, separadas por um período entre 3 a 10 dias para cada teste. A pesquisa foi conduzida em um design cruzado e randomizado, da qual os participantes passaram por três períodos de análises, que foram conduzidos pelo tempo máximo de 24 minutos. No primeiro período foi realizado um protocolo de exercício contínuo de intensidade moderada com 40% da potência pico, no segundo período foi realizado um protocolo de exercício intervalado de alta intensidade com 12 séries de 1 min a 70% da potência pico separados por períodos de 1 min de recuperação ativa a 10% da potência pico, no último período completaram os testes permanecendo como grupo controle sem a prática do exercício.

Minuzzi, et al. (2019), também avaliaram a pedalada em um cicloergômetro e os efeitos produzidos sobre as citocinas plasmáticas TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6 e IL-10, somente na alta intensidade. O protocolo de teste teve início com aquecimento na intensidade de 75W por um tempo de 3 minutos e aumentando progressivamente 25W a cada 3 minutos até exaustão (intensidade máxima). A cadência de velocidade permaneceu entre 80 a 85 rpm e o tempo da sessão variou entre os grupos de acordo com a faixa etária (jovens:  $18.2 \pm 7.4$  minutos; meia-idade:  $10,3 \pm 3,5$  minutos; atletas Master:  $16.8 \pm 5.5$  minutos).

Já no trabalho de Cornish, et al. (2018), foi investigado o impacto do TF em três (3) intensidades diferentes sobre as respostas sistêmicas de IL-6. A primeira incluiu 2 séries com 12 repetições a 60% de 1-RM, a segunda incluiu 2 séries com 10 repetições a 72% de 1-RM. e a terceira incluiu 3 séries com 6 repetições a 80% de 1RM. Durante cada sessão os participantes descansaram por um minuto entre cada série e entre cada aparelho. Para cada sessão de exercício, a ordem dos aparelhos foi a mesma, enquanto a ordem das intensidades para cada sessão foi alocada aleatoriamente para alcançar um design equilibrado. Houve um período mínimo de “wash out” (tempo necessário para que o efeito de uma intervenção ou substância seja eliminada do organismo após cessar o estímulo ou seu uso) de duas semanas entre cada sessão de exercício. Os participantes completaram três sessões de TF em que cada sessão foi executada em intensidade diferente, separadas por pelo menos 2 semanas.

Dessa forma, ao analisar o exercício físico realizado de maneira crônica em idosos, podemos ressaltar uma grande variação nos tipos de protocolos apresentados pelos trabalhos incluídos nesta revisão.

Abd El-Kader e Al-Shreef (2018), investigaram o efeito da caminhada ou corrida associado ao treinamento de força sobre as concentrações plasmáticas das moléculas CD3+, CD4+, CD8+, Razão CD4/CD8, TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-10. A intensidade utilizada foi moderada/alta, em 60 participantes idosos. As máquinas de resistência utilizadas foram o supino reto, extensão tríceps na polia, lombar, abdominais, leg press 45 graus, rosca bíceps na polia e extensão de pernas em cadeira extensora. A duração total do protocolo de treinamento foi de 24 semanas, e os participantes treinaram 3 vezes por semana e realizaram 3 séries de 8 a 12 repetições com intensidade de 60 a 85% de 1RM com 60 segundos de descanso entre cada série. Para a caminhada ou corrida nas primeiras 12 semanas utilizou-se a intensidade de 60 a 70% da FCmáx, e nas 12 semanas seguintes foi proporcionado aumento para 70 a 80% da FCmáx, com duração de 40 minutos para cada sessão em ambos os protocolos.

Entretanto, no ano seguinte, Abd El-Kader e Al-Jiffri, (2019) investigaram apenas os efeitos da caminhada ou corrida em esteira em 50 voluntários. Foram realizadas 3 sessões semanais com tempo de 40 minutos por sessão durante 24 semanas. Nas primeiras 8 semanas foi utilizado a intensidade moderada/alta variando entre 60 a 70% da FCmáx, e nas 16 semanas seguintes teve um aumento para 70 a 80% da FCmáx. O intuito da pesquisa foi analisar o impacto do exercício cíclico (aeróbio) na modulação do perfil das citocinas plasmáticas TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-10 e na qualidade do sono em idosos.

Ainda assim, no mesmo ano Abd El-Kader, et al. (2019) deram prosseguimento em sua linha de pesquisa investigando o impacto do exercício cíclico (aeróbio) e o treinamento de força com intensidade moderada/alta também nas concentrações plasmáticas de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-10, utilizando-se do mesmo protocolo de treinamento, bem como todas variáveis (volume, intensidade, frequência, quantidade de séries, repetições e pausas), do trabalho publicado anteriormente (ABD EL-KADER e AL-SHREEF, 2018). No entanto, no estudo de 2019, contaram com a participação de 20 voluntários a mais do que no estudo anterior.

Apenas um trabalho investigou o efeito do treinamento com banda elástica sobre os marcadores inflamatórios TNF- $\alpha$  e IL-6 no sangue (SO et al., 2013). O protocolo de treinamento foi realizado em 12 semanas com duração total das sessões de 60 minutos e com frequência semanal de três sessões. A intensidade foi estabelecida de acordo com a coloração da banda elástica, em que a de cor vermelha foi escolhida referindo-se ao nível de intensidade leve. Os exercícios foram realizados variando entre 2 a 3 séries com 15 a 25 repetições.

Entretanto, Woods, et al. (1999) investigaram o efeito da caminhada rápida sobre as concentrações sanguíneas das moléculas CD3+, CD4+, CD8+. A intensidade do exercício foi leve de 50% do VO<sub>2</sub>máx, progredindo para um nível moderado de intensidade de 60 a 65% do VO<sub>2</sub>máx no ponto médio do programa de treinamento. O protocolo de exercício foi realizado 3 vezes por semana por 24 semanas, em que a duração total das sessões de exercícios foi de 10 a 15 minutos por sessão no início do programa, aumentando para 40 minutos contínuos na semana 12 permanecendo até o fim do programa.

Já Santiago, et al. (2018), investigaram os efeitos do treinamento de força em alta intensidade na resposta imunoinflamatória das moléculas TNF- $\alpha$  e IL-6 em mulheres idosas. Utilizaram os exercícios leg press sentado horizontal, supino sentado, flexão plantar, extensão de joelho (máquina extensora), polia (costas) no puxador, flexão de joelho deitado na mesa flexora, flexão de cotovelo na polia baixa e extensão de cotovelo na polia alta, utilizando o método bi-set (que consiste em dois exercícios diferentes sem intervalos de tempo para os mesmos ou diferentes grupos musculares). E para adequar e medir a intensidade dos exercícios foi utilizado a escala de BORG (percepção subjetiva de esforço) antes e após todas as sessões para cada participante. Os participantes descansaram por 5 minutos antes e após todas as sessões de treinamento e a pausa entre as séries foi de um (1) minuto, e o tempo total da sessão de exercícios foi de 50 minutos, realizadas três (3) vezes por semana, durante oito (8) semanas.

Ainda assim, Forti, et al. (2016) também investigaram o TF e o impacto gerado sobre a citocina inflamatória IL-6 no sangue. Foram utilizados três (3) tipos de protocolos, o de baixa intensidade, o de alta intensidade e um protocolo misto de baixa intensidade. Os exercícios realizados foram o leg press, extensão de joelhos e remada sentada. O protocolo de alta intensidade consistiu em 2 séries de 10 a 15 repetições a 80% de 1RM, com tempo de pausa de 1 minuto; o protocolo de baixa intensidade consistiu em 1 série de 80 a 100 repetições a 20% de 1RM, com tempo de pausa de 1 minuto; e o protocolo de treinamento misto de baixa intensidade consistiu em 1 série de 60 repetições a 20% de 1RM, seguido por 1 série de 10 a 20 repetições a 40% de 1RM, com tempo de pausa de 1 minuto. Os protocolos foram realizados 3 vezes por semana durante 12 semanas.

Já no trabalho de Shimizu, et al. (2011) foi investigado o efeito do treinamento de força sobre as respostas plasmáticas das moléculas CD3+, CD4+, CD8+, utilizando máquinas para treinamento de força e o próprio peso corporal. Os exercícios de força realizados em máquinas foram, extensão de joelho, leg press, abdução e adução do quadril. Os exercícios realizados usando o peso corporal foram, extensão das costas, flexão de tronco e supino. A

duração do protocolo foi de 12 semanas, sendo que os exercícios eram feitos 2 vezes por semana. A intensidade foi leve variando conforme as semanas, em que durante as 1ª e 2ª semanas foram de 20% de 1RM com 1 série de 15 repetições; durante as 3ª e 4ª semanas foram de 30% de 1RM com 2 séries de 15 repetições; e da 5ª a 12ª semanas foram de 40% de 1RM com 2 séries de 15 repetições.

Já Rodriguez-Miguel, et al. (2014) investigaram as respostas plasmáticas das moléculas TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-10, sobre o efeito de diferentes protocolos de treinamento de força em máquinas (leg press, rosca bíceps e supino vertical) e sua influência nas células do sistema imune durante 8 semanas 2 vezes por semana. Durante as semanas 1, 2 e 3 foi realizado o 1º protocolo treinamento de força que consistiu em 3 séries com 8 repetições, 3 séries com 10 repetições e 3 séries de 12 repetições, respectivamente, todos sendo com intensidade moderada com 60% de 1RM; durante as semanas 4, 5 e 6 foi realizado o 2º protocolo de treinamento de força que consistiu em 3 séries com 8 repetições, 3 séries com 10 repetições, e 3 séries com 12 repetições, respectivamente, todos com moderada/alta intensidades com 70% de 1RM; e nas últimas semanas foi realizado o 3º protocolo de treinamento de força que consistiu em 3 séries com 8 repetições (semana 7) e 3 séries com 10 repetições (semana 8) com intensidade alta com 80% de 1RM.

Entretanto, Sahl, et al. (2017) investigaram o impacto do ciclismo de rua sobre as concentrações no sangue das citocinas TNF- $\alpha$  e IL-6, através do protocolo de treinamento de pedalada por um período de 2 semanas, 7 dias por semana, totalizando aproximadamente  $10h31 \pm 37$  min de exercício por dia, com intensidade leve de  $53 \pm 1\%$  do VO<sub>2</sub>pico.

Por fim, Sbardelotto, et al. (2017) investigaram os efeitos de três (3) tipos distintos de protocolos de treinamento que foram realizados 3 vezes por semana durante 8 semanas sobre as concentrações plasmáticas das moléculas pró e anti-inflamatórias IL-6 e IL-10.

O primeiro protocolo foi o de treinamento cíclico (aeróbio) em terra firme, sendo dividido em 3 mesociclos. O 1º mesociclo ocorreu nas semanas 1 e 2 e foram realizadas 6 sessões com 5 séries de 5 minutos com intensidade de 70% da FC<sub>máx</sub>, com tempo de recuperação ativa entre as séries de 1 minuto (totalizando 29 min cada sessão); o 2º mesociclo ocorreu nas semanas 3 a 5 e foram realizadas 9 sessões com 4 séries de 8 minutos com intensidade de 75% da FC<sub>máx</sub>, com tempo de recuperação ativa entre as séries de 1 minuto (totalizando 35 min cada sessão); o 3º mesociclo ocorreu nas semanas 6 a 8 e foram realizadas 9 sessões com 3 séries de 15 minutos com intensidade de 80% da FC<sub>máx</sub>, com tempo de recuperação ativa entre as séries de 2 minutos (totalizando 47 min cada sessão).

Já o segundo protocolo foi o de treinamento combinado em terra firme (treinamento cíclico (aeróbio) + TF), que também foi dividido em 3 mesociclos. O 1º mesociclo ocorreu nas semanas 1 e 2, em que o TF foi realizado em 6 sessões com 3 séries de 12 repetições com intensidade de 60% de 1RM, com tempo de recuperação ativa entre as séries de 2 minutos, e o treinamento cíclico (aeróbio) foi realizado em um tempo 5 minutos dentro da série, com intensidade de 70% da FCmáx, com tempo de recuperação ativa de 1 minuto entre as séries, totalizando 36 minutos cada sessão; o 2º mesociclo correu nas semanas 3 a 5, sendo o TF realizado em 9 sessões, com 3 séries de 10 repetições com intensidade de 70% de 1RM, e com tempo de recuperação ativa entre as séries de 2 minutos, e o treinamento cíclico (aeróbio) foi realizado em um tempo 5 minutos dentro da série, com intensidade de 75% da FCmáx, com tempo de recuperação ativa de 1 minuto entre as séries, totalizando 45 minutos cada sessão; o 3º mesociclo ocorreu nas semanas 6 a 8, em que o TF foi realizado em 9 sessões, com 3 séries de 8 repetições com intensidade de 80% de 1RM, com tempo de recuperação ativa entre as séries de 3 minutos, e o treinamento cíclico (aeróbio) e o treinamento cíclico (aeróbio) foi realizado em um tempo 5 minutos dentro da série, com intensidade de 80% da FCmáx, com tempo de recuperação ativa de 1 minuto entre as séries, totalizando 68 minutos cada sessão.

O último protocolo foi o de treinamento combinado na água (treinamento cíclico - (aeróbio) + TF), também dividido em 3 mesociclos. O 1º mesociclo ocorreu nas semanas 1 e 2 onde o TF foi realizado em 6 sessões com 2 séries com tempo de execução do exercício de 30 segundos em velocidade máxima, com tempo de recuperação ativa entre as séries de 1 minuto, e o treinamento cíclico (aeróbio) foi realizado em um tempo 10 minutos dentro da série com intensidade de 70% da FCmáx com tempo de recuperação ativa de 1 min entre as séries, totalizando 44 min cada sessão; o 2º mesociclo ocorreu nas semanas 3 a 5 onde o TF foi realizado em 9 sessões com 3 séries com tempo de execução do exercício de 20 segundos em velocidade máxima, com tempo de recuperação ativa entre as séries de 1 minuto, e o treinamento cíclico (aeróbio) foi realizado em um tempo 15 minutos dentro da série, com intensidade de 75% da FCmáx com tempo de recuperação ativa de 1 minuto entre as séries, totalizando 49 minutos cada sessão; o 3º mesociclo ocorreu nas semanas 6 a 8, sendo o TF realizado em 9 sessões com 4 séries com tempo de execução do exercício de 15 segundos em velocidade máxima, com tempo de recuperação ativa entre as séries de 1 minuto, e o treinamento cíclico (aeróbio) foi realizado em um tempo 20 minutos dentro da série, com intensidade de 80% da FCmáx com tempo de recuperação ativa de 1 min entre as séries, totalizando 59 minutos em cada sessão.



## 6.10 Variáveis de prescrição das intervenções em adultos

Ao analisar o exercício físico realizado de maneira aguda em adultos, podemos ressaltar uma grande variação nos tipos de protocolos apresentados pelos trabalhos incluídos nesta revisão.

Shinkai, et al. (1992) investigaram as alterações sanguíneas das moléculas CD3+, CD4+ e CD8+, sobre o impacto de apenas uma (1) sessão com duração de 60 minutos de exercício contínuo, que consistiu em pedalar em cicloergômetro em intensidade moderada a 60% do VO<sub>2</sub>máx.

Já Akimoto et al., (2000) examinaram o efeito do exercício da pedalada em cicloergômetro realizados em uma única sessão sobre níveis circulantes de IL-12 no plasma; foi aplicado o teste de Wingate modificado de alta intensidade, onde foram realizadas três séries de 10 segundos de exercício com pausa de 50 segundos entre as séries.

Ainda assim, Tvede, et al. (1993) investigaram os efeitos sobre as moléculas CD3+, CD4+, CD8+ e IL-12 no sangue provocados pelo exercício de pedalada no cicloergômetro em 3 intensidades, leve, moderada e alta (25%, 50% e 75% do VO<sub>2</sub>máx.) em três (3) sessões de 60 minutos cada, separadas com intervalos de pelo menos três (3) semanas entre a aplicação dos protocolos de exercício.

Já, Gray, et al. (2009) analisaram os níveis circulantes no sangue de IL-6 em apenas uma sessão de pedalada em cicloergômetro em alta intensidade a 90% do limiar de lactato com duração de 60 minutos.

Entretanto, Neumayr, et al. (2005) avaliaram o impacto do ciclismo de rua sobre a IL-18 plasmática em uma sessão com duração de 9 horas e 38 minutos (média) em alta intensidade.

Ainda assim, Shojaei, et al. (2011) investigaram o efeito de uma (1) única sessão de ciclismo de rua em intensidade leve a 50% do VO<sub>2</sub>máx, em um tempo de 45 minutos sobre as respostas plasmáticas das interleucinas IL-6 e IL-10.

Contudo, Markovitch, et al. (2008) também avaliaram os efeitos plasmáticos das interleucinas IL-6 e IL-10 sobre a ação da caminhada em esteira em apenas uma (1) sessão de 30 minutos com intensidade leve a 50% do VO<sub>2</sub>máx..

Porém, Santos, et al. (2013) pesquisaram o efeito da corrida de maratona em alta intensidade e as alterações produzidas nas funções plasmáticas das citocinas TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-10 em apenas uma (1) sessão com duração média de 2 horas e 52 minutos (média).

Ainda assim, Espersen, et al. (1990) analisaram os efeitos no sangue das moléculas CD4+, CD8+, Razão CD4/CD8, TNF- $\alpha$  e IL-12, ocasionados pela corrida de rua em esforço máximo (alta intensidade) em apenas uma sessão com o tempo de prova variando entre 14,47 a 18,13 minutos.

Mas Ibfelt, et al. (2002) investigaram as alterações nas moléculas CD3+, CD4+, CD8+, IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, Razão IFN- $\gamma$ /IL-4 induzidas pela corrida em esteira com duração de 90 minutos em alta intensidade a 75% do VO<sub>2</sub>máx em apenas uma (1) sessão.

Simpson, et al. (2007) investigaram o efeito de apenas uma sessão de corrida em esteira em alta intensidade, a 80% do VO<sub>2</sub>máx até a exaustão voluntária em um tempo médio de 29 minutos sobre a mobilização das moléculas CD3+, CD4+ e CD8+ no sangue.

Já Peake, et al. (2005) analisaram as alterações das citocinas plasmáticas IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 relacionadas à corrida em esteira em intensidades moderada ou alta. O exercício foi realizado em três tentativas, sendo que na 1<sup>o</sup> e 2<sup>o</sup> tentativas o protocolo de exercício consistiu em correr por 60 minutos em esteira nivelada (gradiente de 0%) a 60% ou 85% do VO<sub>2</sub>máx e na 3<sup>o</sup> tentativa consistiu em corrida em declive (gradiente de 10%) por 45 minutos a 60% VO<sub>2</sub>máx.

Ainda, Campbell, et al. (2008) investigaram a expressão total das moléculas CD3+, CD4+, CD8+, Razão CD3/CD4, Razão CD3/CD8 e Razão CD4/CD8 plasmáticos, sobre o efeito da corrida em esteira em alta intensidade a 80% VO<sub>2</sub>máx até exaustão voluntária, em uma velocidade de aproximadamente 15,6 km/h, com duração média de 24 minutos.

Por fim, apenas uma publicação investigou o exercício físico aplicado de maneira crônica em adultos. Hovanloo, et al. (2013) avaliaram as citocinas IL-6 e IL-10 no sangue impactadas pela pedalada em cicloergômetro em dois (2) tipos de protocolos: o SIT (treinamento de sprint intervalado) em alta intensidade, realizado de 4 a 6 testes de Wingate de 30 segundos com 4 minutos de recuperação entre os testes; e o CET (treinamento de resistência contínua) que consistiu em ciclismo contínuo de 90 a 120 minutos em intensidade moderada com potência de 65% do VO<sub>2</sub>máx. Ambos os protocolos foram realizados três (3) vezes por semana durante duas (2) semanas.

### **6.11 Características dos estudos e marcadores imunes em idosos**

As características dos estudos selecionados e os efeitos agudos e crônicos do exercício físico sobre os marcadores de superfície celular e fatores secretados em idosos são apresentadas no Quadro 1. Das 28 publicações incluídas, todas eram primárias,

intervencionais, pesquisas clínicas e prospectivas. Nesta pesquisa também incluímos a investigação sobre marcadores intracelulares e Ig, porém nenhuma publicação selecionada analisou os mesmos.

QUADRO 1 - Características dos estudos e os efeitos do exercício físico agudo e crônico sobre as células do sistema imune em idosos.

(continua)

Referência	Desenho dos estudos			Caracterização dos participantes		Características gerais das intervenções e resultados					
	Alocação dos participantes	Grupo Controle	Tipo de Intervenção, Frequência e Duração	N amostral	Faixa etária (média ± desvio padrão)	Modalidade de exercício	Duração da sessão (min ou h)	Protocolos de exercício	Marcadores	Momentos	Resultados
Windsor, et al. (2018)	R	Exercício como comparador; Participantes não realizaram exercícios	Aguda (1 sessão)	30 M: 26; F: 4	60 a 86 anos	Cicloergômetro	24 min.	<b>Protocolo 1:</b> Contínuo - Intensidade moderada a 40% da potência pico;  <b>Protocolo 2:</b> Intervalado - 12 séries de 1 min. a 70% da potência pico; intervalo de recuperação ativa de 1 min. a 10% potência pico.	TNF- $\alpha$	Im.a	Sem efeito
										20 min	
										90 min	
									IL-6	Im.a	Sem efeito
										20 min	
										90 min	
									IL-10	Im.a	Sem efeito
										20 min	
										90 min	
Minuzzi, et al. (2019)	NR	Os grupos foram alocados por idade e condição física	Aguda (1 sessão)	39 M: 39; F: 0	9 jovens (31,8 ± 3,00 anos);  10 meia-idade (54,2 ± 5,9 anos);  20 atletas master (53,1 ± 8,8 anos)	Cicloergômetro	Jovens: 18.2 ± 7.4 min.;  Meia-idade: 10,3 ± 3,5 min.;  Atletas Master: 16.8 ± 5.5 min.	<b>Protocolo Incremental máximo -</b> Aquecimento com 75W. por 3 min.;  Estágios de 25W. a cada 3 min. até exaustão;  Velocidade entre 80 a 85 rpm.	TNF- $\alpha$	Im.a	Sem efeito
										1h	Sem efeito
									IL-4	im.a	↑
										1h	↓
									IL-6	im.a	↑
										1h	↓
									IL-10	Im.a	↑
										1h	↓

QUADRO 1 - Características dos estudos e os efeitos do exercício físico agudo e crônico sobre as células do sistema imune em idosos.

(continuação)

Referência	Desenho dos estudos			Caracterização dos participantes		Características gerais das intervenções e resultados					
	Alocação dos participantes	Grupo Controle	Tipo de Intervenção, Frequência e Duração	N amostral	Faixa etária (média ± desvio padrão)	Modalidade de exercício	Duração da sessão (min ou h)	Protocolos de exercício	Marcadores	Momentos	Resultados
Cornish, et al. (2018)	NR	Cada indivíduo foi o seu controle	Aguda (3 sessões)	11 H: 11; F: 0	72,3 ± 4,9 anos	<b>TF em máquinas:</b>  Supino, desenvolvimento para ombros, remada sentada, leg press, extensão de joelhos, flexão plantar	NI	<b>Protocolo 1:</b> 2 séries de 12 repetições com 60% de 1-RM;  <b>Protocolo 2:</b> 2 séries de 10 repetições com 72% de 1-RM;  <b>Protocolo 3:</b> 3 séries de 6 repetições com 80% de 1RM;  Moderada a alta intensidade; Pausas de 1 min. entre aparelhos e séries.	IL-6	im. a 3h / 6h / 24h / 48h	Sem efeito
Abd El-Kader e Al-Jiffri, (2019)	R	Participantes não realizaram exercícios	Crônica (3x /semana) (24 semanas)	50 M: NI; F: NI	61 a 67 anos	<b>Caminhada ou corrida em esteira</b>	40 min.	<b>Incremental máximo</b> Aquecimento com 75W. por 3 min.;	TNF-α	24 semanas	↓
								Estágios de 25W. a cada 3 min. até exaustão;	IL-6	24 semanas	↓
								Velocidade entre 80 a 85 rpm.	IL-10	24 semanas	↑
So, et al. (2013)	R	Participantes não realizaram exercícios	Crônica (3x /semana) (12 semanas)	40 M: 13; F: 27	65 a 82 anos	<b>Banda elástica de cor vermelha</b>	1 h.	<b>Banda elástica vermelha</b> (baixa resistência); 2 a 3 séries com 15 a 25 repetições	TNF-α	12 semanas	Sem efeito
									IL-6	12 semanas	Sem efeito

QUADRO 1 - Características dos estudos e os efeitos do exercício físico agudo e crônico sobre as células do sistema imune em idosos.

(continuação)

Referência	Desenho dos estudos			Caracterização dos participantes		Características gerais das intervenções e resultados					
	Alocação dos participantes	Grupo Controle	Tipo de Intervenção, Frequência e Duração	N amostral	Faixa etária (média ± desvio padrão)	Modalidade de exercício	Duração da sessão (min ou h)	Protocolos de exercício	Marcadores	Momentos	Resultados
Woods, et al. (1999)	R	Participantes realizaram exercícios de flexibilidade e tonificação	Crônica (3x /semana) (24 semanas)	29 M: NI; F: NI	65 ± 0,8 anos	Caminhada rápida	Sessões de 10 a 15 min. no início do programa;  Aumento para 40 min. contínuos na semana 12.	Incremental submáximo  Intensidade leve de 50% VO2máx;  Com progressão para intensidade moderada a 60 a 65% VO2máx.	CD3+	24 semanas	Sem efeito
									CD4+	24 semanas	Sem efeito
									CD8+	24 semanas	Sem efeito
Santiago, et al. (2018)	R	Participantes não realizaram exercícios	Crônica (3x /semana) (8 semanas)	19 M: 0; F: 19	60 a 70 anos	TF em máquinas:  Leg press, supino flexão plantar, extensão de joelho e cotovelo polia costas, flexão de joelho, flexão de cotovelo	50 min.	Protocolo - Método bi-set  Fase 1: Adaptação, 2 séries de 15 rep. submax. por 1 semana;  Fase 2: Testes, 8 exercícios, 3x semana, 8 a 12 repetições máximas com incremento de 15% da carga inicial, com velocidade de execução de 2 segundos na ação concêntrica e 2 segundos na ação excêntrica;  Alta intensidade; Pausa: 1 min. entre as séries.	TNF-α	8 semanas	↓
									IL-6	8 semanas	↓

QUADRO 1 - Características dos estudos e os efeitos do exercício físico agudo e crônico sobre as células do sistema imune em idosos.

(continuação)

Referência	Desenho dos estudos			Caracterização dos participantes		Características gerais das intervenções e resultados					
	Alocação dos participantes	Grupo Controle	Tipo de Intervenção, Frequência e Duração	N amostral	Faixa etária (média ± desvio padrão)	Modalidade de exercício	Duração da sessão (min ou h)	Protocolos de exercício	Marcadores	Momentos	Resultados
Abd El-Kader, et al. (2019)	R	Exercício como comparador	Crônica (3x /semana) (24 semanas)	80 M: NI; F: NI	61 a 66 anos	Caminhada ou corrida; TF em máquinas: Supino reto, extensão de cotovelo, lombar, abdominais, leg press 45°, flexão de cotovelo, cadeira extensora	Exercícios cíclicos: 40 min.  TF: NI	<b>Protocolo 1 - Incremental cíclico máximo</b> Primeiros 3 meses a 60-70% da FCmáx; Nos 3 meses seguintes a 70-80% da FCmáx;  <b>Protocolo 2 - TF</b> Moderada/alta intensidade: 3 séries de 8 a 12 repetições de 60 a 85% de 1RM;  Moderada /alta intensidade; Pausa: 1 min. entre as séries.	TNF- $\alpha$	24 semanas	↓
									IL-6	24 semanas	↓
									IL-10	24 semanas	↑
Forti, et al. (2016)	R	Exercício como comparador	Crônica (3x /semana) (12 semanas)	56 M: 26; F: 30	68 ± 5 anos	TF em máquinas:  Leg press, extensão de joelhos, remada sentada	NI	<b>Protocolo 1:</b> Alta intensidade: 2 séries de 10 a 15 repetições a 80% de 1RM.;  Baixa intensidade: 1 série de 80 a 100 repetições a 20% de 1RM.;  <b>Protocolo 2:</b> Misto de baixa intensidade: 1 série de 60 repetições a 20% de 1RM., seguido por 1 série de 10 a 20 repetições a 40% de 1RM.;  Pausa: 1 min. entre as séries	IL-6	12 semanas	Sem efeito

QUADRO 1 - Características dos estudos e os efeitos do exercício físico agudo e crônico sobre as células do sistema imune em idosos.

(continuação)

Referência	Desenho dos estudos			Caracterização dos participantes		Características gerais das intervenções e resultados					
	Alocação dos participantes	Grupo Controle	Tipo de Intervenção, Frequência e Duração	N amostral	Faixa etária (média ± desvio padrão)	Modalidade de exercício	Duração da sessão (min ou h)	Protocolos de exercício	Marcadores	Momentos	Resultados
Abd El-Kader e Al-Shreef, (2018)	R	Exercício como comparador	Crônica (3x/semana) (24 semanas)	60 M: NI; F: NI	61 a 66 anos	Caminhada ou corrida;  TF em máquinas:  Supino, extensão de joelho e cotovelo, lombar, abdominais, leg press 45°, flexão de cotovelo	Exercícios cíclicos: 40 min.  TF: 40 min.	<b>Protocolo 1 - Incremental com moderada/alta intensidade</b>  Exercícios cíclicos: Primeiros 3 meses 60 a 70% da FC <sub>máx</sub> ;  Nos 3 meses seguintes a 70-80% da FC <sub>máx</sub> ;  TF: Moderada/alta intensidade: 3 séries de 8 a 12 repetições de 60 a 85% de 1RM.;  Pausa: 1 min. entre as séries	CD3+	24 semanas	↑
									CD4+	24 semanas	↑
									CD8+	24 semanas	↑
									Razão CD4/CD8	24 semanas	↓
									TNF- $\alpha$	24 semanas	↓
									IL-6	24 semanas	↓
									IL-10	24 semanas	↑
Sahl, et al. (2017)	NR	O grupo experimento foi o próprio controle	Crônica (7x/semana) (2 semanas)	6 M: 6; F: 0	61 ± 4 anos	Ciclismo de rua	10h 31 ± 37 min.	Contínuo - Intensidade moderada a 53 ± 1% do VO <sub>2</sub> pico	TNF- $\alpha$	2 semanas	Sem efeito
									IL-6	2 semanas	↑



QUADRO 1 - Características dos estudos e os efeitos do exercício físico agudo e crônico sobre as células do sistema imune em idosos.

(continuação)

Referência	Desenho dos estudos			Caracterização dos participantes		Características gerais das intervenções e resultados					
	Alocação dos participantes	Grupo Controle	Tipo de Intervenção, Frequência e Duração	N amostral	Faixa etária (média ± desvio padrão)	Modalidade de exercício	Duração da sessão (min ou h)	Protocolos de exercício	Marcadores	Momentos	Resultados
Shimizu, et al. (2011)	R	Participantes não realizaram exercícios	Crônica (2x /semana) (12 semanas)	24 M: 7; F: 17	61 a 79 anos	TF em máquinas: Extensão de joelho, leg press, abdução e adução do quadril;  TF com o peso corporal	NI	TF: Baixa intensidade: 1º e 2º semanas - 1 série de 15 repetições a 20% de 1RM.;	CD3+	12 semanas	Sem efeito
								TF: Baixa intensidade: 3º e 4º semanas - 2 séries de 15 repetições a 30% 1RM.;	CD4+	12 semanas	Sem efeito
								TF: Baixa intensidade: 5º a 12º semanas - 2 séries de 15 repetições a 40% 1RM.	CD8+	12 semanas	Sem efeito
Rodriguez-Miguel, et al. (2014)	R	Participantes não realizaram exercícios	Crônica (2x /semana) (8 semanas)	26 M: 7; F: 19	65 a 78 anos	TF em máquinas:  Leg press, flexão de cotovelo na polia, peck deck	NI	TF: Moderada intensidade a 60% de 1RM.;	TNF- $\alpha$	8 semanas	Sem efeito
								1ª semana: 3 séries - 8 repetições; 2ª semana: 3 séries - 10 repetições; 3ª semana: 3 séries - 12 repetições;  TF: Moderada/alta intensidade a 70% de 1RM.;			
								4ª semana 3 séries - 8 repetições; 5ª semana 3 séries - 8 repetições; 6ª semana 3 séries - 8 repetições			

**QUADRO 1** - Características dos estudos e os efeitos do exercício físico agudo e crônico sobre as células do sistema imune em idosos.

(continuação)

Referência	Desenho dos estudos		Caracterização dos participantes		Características gerais das intervenções e resultados						
	Alocação dos participantes	Grupo Controle	Tipo de Intervenção, Frequência e Duração	N amostral	Faixa etária (média ± desvio padrão)	Modalidade de exercício	Duração da sessão (min ou h)	Protocolos de exercício	Marcadores	Momentos	Resultados
Rodriguez-Miguel, et al. (2014)	R	Participantes não realizaram exercícios	Crônica (2x /semana) (8 semanas)	26 M: 7; F: 19	65 a 78 anos	TF em máquinas:  Leg press, flexão de cotovelo na polia, peck deck	NI	TF: Alta intensidade a 80% de 1RM.; 7ª semana 3 séries - 8 repetições; 8ª semana 3 séries - 10 repetições	IL-10	8 semanas	↑
Sbardelotto, et al. (2017)	R	Participantes não realizaram exercícios;  Exercício como comparador	Crônica (3x /semana) (8 semanas)	55 M: 55; F: 0	60 a 80 anos	Exercício cíclico;  Combinado - Exercício cíclico na água + TF;  Combinado - Exercício cíclico em terra firme +TF	-	1º mesociclo - Incremental Programa de treinamento de Exercício cíclico	IL-6	8 semanas	↓
							29 min.	1º microciclo - Semanas 1 e 2 6 sessões com 5 séries de 5 min.; Intensidade - 70% da FCmáx; Recuperação ativa de 1 min. entre as séries			
							35 min.	2º microciclo - Semanas 3 a 5 9 sessões com 4 séries de 8 min.; Intensidade - 75% da FCmáx; Recuperação ativa de 1 min. entre as séries	IL-10	8 semanas	Sem efeito

QUADRO 1 - Características dos estudos e os efeitos do exercício físico agudo e crônico sobre as células do sistema imune em idosos.

(continuação)

Referência	Desenho dos estudos			Caracterização dos participantes		Características gerais das intervenções e resultados					
	Alocação dos participantes	Grupo Controle	Tipo de Intervenção, Frequência e Duração	N amostral	Faixa etária (média ± desvio padrão)	Modalidade de exercício	Duração da sessão (min ou h)	Protocolos de exercício	Marcadores	Momentos	Resultados
Sbardelotto, et al. (2017)	R	Participantes não realizaram exercícios; Exercício como comparador	Crônica (3x /semana) (8 semanas)	55 M: 55; F: 0	60 a 80 anos	Exercício cíclico; Combinado - Exercício cíclico na água + TF; Combinado - Exercício cíclico em terra firme +TF	47 min.	3º microciclo - Semanas 6 a 8 9 sessões com 3 séries de 15 min.; Intensidade - 80% da FCmáx; Recuperação ativa de 2 min. entre as séries	IL-6	8 semanas	↓
							-	2º mesociclo - Incremental Treinamento combinado Exercício cíclico em terra firme + TF			
							36 min.	1º microciclo - Semanas 1 e 2 TF - 6 sessões - 3 séries -12 repetições; Intensidade - 60% de 1RM.; Recuperação ativa de 2 min. entre as séries;  Treinamento cíclico - Série de 5 min.; Intensidade - 70% da FCmáx; Recuperação ativa de 1 min. entre as séries	IL-10	8 semanas	Sem efeito

QUADRO 1 - Características dos estudos e os efeitos do exercício físico agudo e crônico sobre as células do sistema imune em idosos.

(continuação)

Referência	Desenho dos estudos			Caracterização dos participantes		Características gerais das intervenções e resultados					
	Alocação dos participantes	Grupo Controle	Tipo de Intervenção, Frequência e Duração	N amostral	Faixa etária (média ± desvio padrão)	Modalidade de exercício	Duração da sessão (min ou h)	Protocolos de exercício	Marcadores	Momentos	Resultados
Sbardelotto, et al. (2017)	R	Participantes não realizaram exercícios; Exercício como comparador	Crônica (3x /semana) (8 semanas)	55 M: 55; F: 0	60 a 80 anos	Exercício cíclico; Combinado - Exercício cíclico na água + TF; Combinado - Exercício cíclico em terra firme +TF	45 min.	2º microciclo - Semanas 3 a 5 TF - 9 sessões - 3 séries -10 repetições; Intensidade - 70% de 1RM.; Recuperação ativa de 2 min. entre as séries;  Treinamento cíclico - Série de 5 min.; Intensidade - 75% da FCmáx; Recuperação ativa de 1 min. entre as séries	IL-6	8 semanas	↓
							68 min.	3º microciclo - Semanas 6 a 8 TF - 9 sessões - 3 séries - 8 repetições; Intensidade de 80% de 1RM. Recuperação ativa de 3 min. entre as séries;  Treinamento cíclico - Série de 5 min.; Intensidade - 80% da FCmáx; Recuperação ativa de 1 min. entre as séries	IL-10	8 semanas	Sem efeito
							-	3º mesociclo - Incremental Treinamento combinado Treinamento cíclico na água + TF			

QUADRO 1 - Características dos estudos e os efeitos do exercício físico agudo e crônico sobre as células do sistema imune em idosos.

(continuação)

Referência	Desenho dos estudos			Caracterização dos participantes		Características gerais das intervenções e resultados					
	Alocação dos participantes	Grupo Controle	Tipo de Intervenção, Frequência e Duração	N amostral	Faixa etária (média ± desvio padrão)	Modalidade de exercício	Duração da sessão (min ou h)	Protocolos de exercício	Marcadores	Momentos	Resultados
Sbardelotto, et al. (2017)	R	Participantes não realizaram exercícios; Exercício como comparador	Crônica (3x /semana) (8 semanas)	55 M: 55; F: 0	60 a 80 anos	Exercício cíclico;	44 min.	1º microciclo - Semanas 1 e 2 TF - 6 sessões - 2 séries de 30 segundos em velocidade máxima; Recuperação ativa de 1 min. entre as séries; Treinamento cíclico - Série de 10 min.; Intensidade - 70% da FCmáx; Recuperação ativa de 1 min. entre as séries	IL-6	8 semanas	↓
						Combinado - Exercício cíclico na água + TF; Combinado - Exercício cíclico em terra firme +TF	49 min.	2º microciclo - Semanas 3 a 5 TF - 9 sessões - 3 séries de 20 segundos em velocidade máxima; Recuperação ativa de 1 min. entre as séries; Treinamento cíclico - Série de 15 min.; Intensidade - 75% da FCmáx; Recuperação ativa de 1 min. entre as séries	IL-10	8 semanas	Sem efeito

**QUADRO 1** - Características dos estudos e os efeitos do exercício físico agudo e crônico sobre as células do sistema imune em idosos.

(conclusão)

Referência	Desenho dos estudos			Caracterização dos participantes		Características gerais das intervenções e resultados					
	Alocação dos participantes	Grupo Controle	Tipo de Intervenção, Frequência e Duração	N amostral	Faixa etária (média ± desvio padrão)	Modalidade de exercício	Duração da sessão (min ou h)	Protocolos de exercício	Marcadores	Momentos	Resultados
Sbardelotto, et al. (2017)	R	Participantes não realizaram exercícios; Exercício como comparador	Crônica (3x /semana) (8 semanas)	55 M: 55; F: 0	60 a 80 anos	Exercício cíclico;	59 min.	3º microciclo - Semanas 6 a 8 TF - 9 sessões - 4 séries de 15 segundos em velocidade máxima; Recuperação ativa de 1 min. entre as séries;  Treinamento cíclico - Série de 20 min.; Intensidade - 80% da FCmáx; Recuperação ativa de 1 min entre as séries	IL-6	8 semanas	↓
						Combinado - Exercício cíclico na água + TF;			Combinado - Exercício cíclico em terra firme +TF		IL-10

Fonte: Autor (2021).

**Legendas do quadro 1:** R = Randomizado; NR = Não-Randomizado; NI = Não informado; TF = Treinamento de força; M = Masculino; F = Feminino; VO2máx = Volume máximo de oxigênio; min. = Minutos; h. = Hora; W = Watts; FCmáx = Frequência cardíaca máxima; ↑ = Aumentou; ↓ = Diminuiu; im.a = Imediatamente após; Sem efeito = Sem diferenças significativas entre os grupos ou nos tempos avaliados.

Os estudos incluídos nesta revisão apontaram resultados distintos entre o exercício agudo e crônico em idosos sobre os marcadores da Th1 e Th2, o que indica diferentes respostas adaptativas no sistema imune. Nenhum estudo selecionado investigou os efeitos agudos do exercício físico sobre marcadores de superfície celular (CD3+, CD4+, CD8+ e razão CD4/CD8). Nas publicações com intervenções agudas foram avaliadas as concentrações de TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6 e IL-10 (Quadro 1).

Para as concentrações séricas de TNF- $\alpha$ , não foram observadas alterações significativas imediatamente, 20 min, 1h e 90 min após a realização de exercícios cíclicos (pedalada em cicloergômetro) na intensidade moderada e alta, e máxima (WINDSOR et al., 2018; e MINUZZI et al., 2019), respectivamente (Quadro 1).

Quando examinado as concentrações séricas de IL-4, apenas 1 (um) estudo relatou aumento imediatamente após uma sessão em cicloergômetro na intensidade máxima, seguido da diminuição para os valores pré-exercício após de 1 hora (MINUZZI et al., 2019) (Quadro 1).

Para as concentrações séricas de IL-6, não observou-se alterações significativas imediatamente, 20 e 90 min após a realização de uma sessão em cicloergômetro nas intensidades moderada e alta (WINDSOR et al., 2018); e nos tempos de 6, 24 e 48 horas após uma sessão de treinamento de força, também nas intensidades moderada e alta (CORNISH et al., 2018). No entanto, Minuzzi, et al. (2019), após uma sessão em cicloergômetro na intensidade máxima, relatou significativo aumento das concentrações séricas de IL-6 imediatamente após, seguido da diminuição após 1 hora cessada a intervenção (Quadro 1).

Entretanto, os trabalhos de Abd El-Kader e Al-jiffri, (2019) (caminhada ou corrida esteira); Santiago, et al. (2018) (TF); Abd El-Kader, et al. (2019) (caminhada ou corrida e TF); Abd El-Kader e Al-Shreef, (2018) (caminhada ou corrida e TF); Rodriguez-Miguel, et al. (2014) (TF) e Sbardelotto, et al. (2017) (Ex. cíclicos - aeróbio, combinado com exercícios em terra firme e na água), relataram redução das concentrações séricas de IL-6 logo após 8 e até 24 semanas de treinamento crônico (Quadro 1).

Já nos trabalhos de Sbardelotto, et al. (2017), Santiago, et al. (2018) e Rodriguez-Miguel, et al. (2014) em um período de 8 semanas, relataram diminuição nos níveis séricos de IL-6 após esses períodos de treinamento crônico. Apenas a investigação de Sahl, et al. (2017) relatou aumento das concentrações séricas de IL-6 após 2 semanas de TF em idosos. No entanto, nos estudos de So, et al. (2013) e Forti, et al. (2016) não foram apresentadas alterações após a prática de treinamento de força em 12 semanas, com

intensidade leve no primeiro, e intensidades variando entre baixa a alta no segundo (Quadro 1).

Para as concentrações séricas de IL-10, Windsor et al. (2018) não relataram alterações significativas imediatamente, 20 e 90 minutos após uma sessão de cicloergômetro na intensidade máxima. No entanto, Minuzzi, et al. (2019) reportaram aumento nas concentrações séricas de IL-10 imediatamente após, seguida da diminuição para os valores pré, 1 hora após uma sessão de cicloergômetro na intensidade máxima (Quadro 1).

De maneira consistente foi observado aumento significativo nas concentrações séricas de IL-10, tendo a intensidade moderada como a mais aplicada entre os estudos. Abd El-Kader e Al-Jiffri, (2019) investigaram intervenção de caminhada ou corrida em esteira em um período de 24 semanas, (ABD EL-KADER e AL-SHREEF, 2018 e ABD EL-KADER et al., 2019) investigaram a caminhada ou corrida e treinamento de força no intervalo de 24 semanas e RODRIGUEZ-MIGUELEZ et al., 2014 investigaram o treinamento de força em um intervalo de 10 semanas (Quadro 1).

Apenas o estudo de Sbardelotto et al. (2017) não relatou alterações significativas das concentrações de IL-10 após a realização de 8 semanas de exercício cíclico (aeróbio) em intensidades de leve a moderada, combinado com TF, exercício em terra firme e combinado em água (Quadro 1).

Nas publicações que reportaram o exercício físico realizado de maneira crônica foram analisados os marcadores de superfície celular CD3+, CD4+, CD8+ e a razão CD4/CD8; bem como os fatores secretados, TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-10. Woods, et al. (1999) e Shimizu, et al. (2011) não relataram alterações significativas sobre os marcadores de superfície celular CD3+, CD4+ e CD8+ após a realização dos programas de treinamentos, com exercícios de caminhada rápida (intensidades leve e moderada) e treinamento de força (intensidade leve), com 24 e 12 semanas de duração, respectivamente. Já Abd El-Kader e Al-Shreef, (2018) demonstraram aumento na quantidade de células CD3+, CD4+, CD8+ e diminuição da razão CD4/CD8 após 24 semanas de caminhada ou corrida e treinamento de força (Quadro 1).

Para as concentrações séricas de TNF- $\alpha$ , as investigações de So, et al. (2013); Rodriguez-Miguel, et al. (2014); e Sahl, et al. (2017) não relataram alterações significativas nos períodos de 12 semanas, 2 semanas e 10 semanas, respectivamente, sendo que no primeiro e no último foram realizados treinamentos de força em intensidade leve, e no segundo ciclismo com intensidades moderada e alta (Quadro 1).

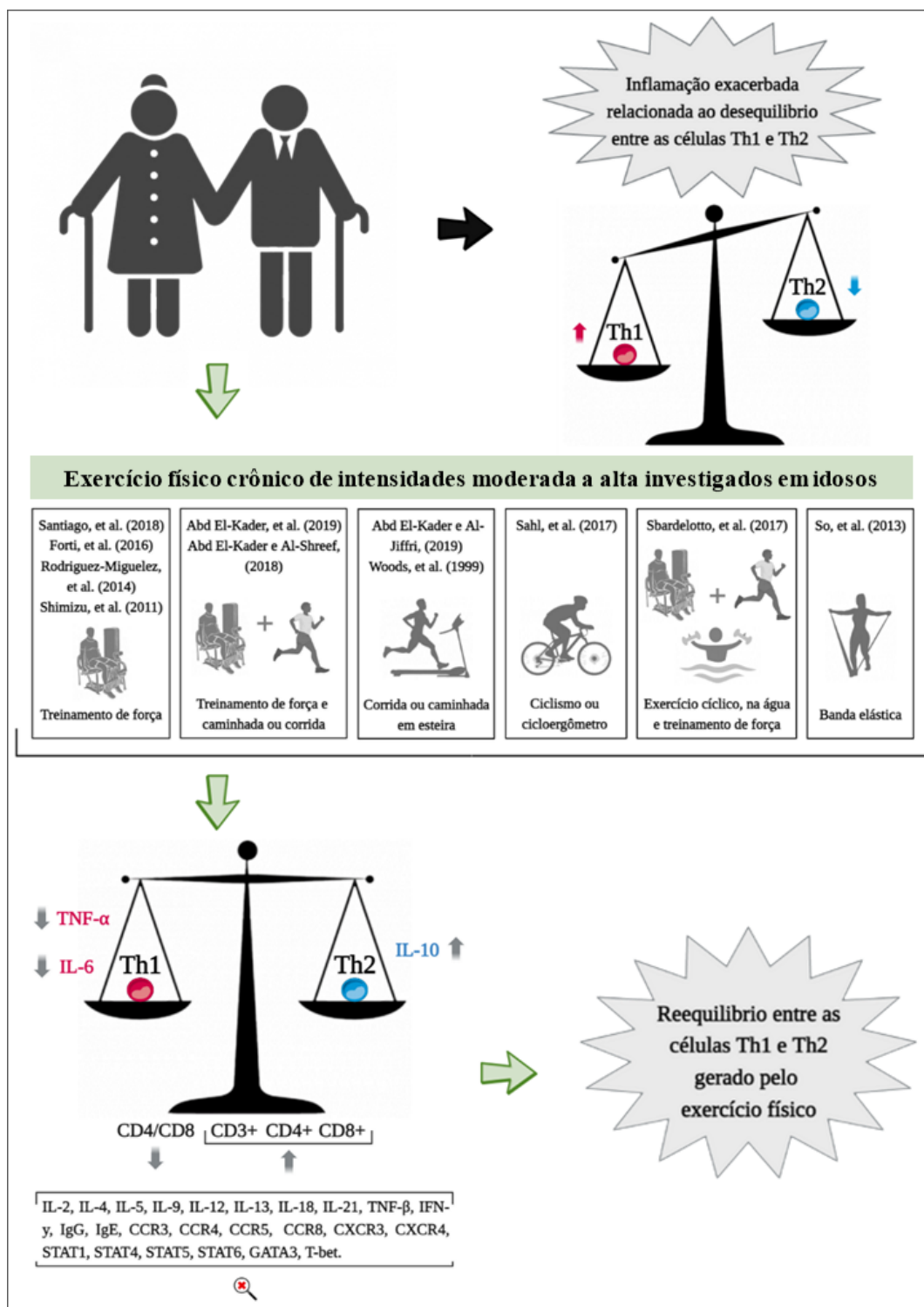
Já nos estudos a seguir, todos reportaram diminuição das concentrações séricas de TNF- $\alpha$ . Abd El-Kader e Al-Shreef (2018), investigaram caminhada ou corrida associado ao



treinamento de força na intensidade moderada/alta por 24 semanas; Santiago, et al. (2018), investigaram o treinamento de força em alta intensidade por 8 semanas; Abd El-Kader e Al-Jiffri, (2019), investigaram caminhada ou corrida em esteira em intensidade moderada em 24 semanas; e Abd El-Kader et al., (2019), investigaram caminhada ou corrida associadas ao treinamento de força em intensidades moderada e moderada/alta durante 24 semanas (Quadro 1).

Segue abaixo a representação dos resultados dos estudos incluídos nesta revisão relacionados ao impacto do exercício físico crônico e agudo sobre os parâmetros imunes investigados em idosos.

**Figura 10** - Representação dos resultados relacionados ao impacto do exercício físico crônico de intensidades moderada a alta sobre os parâmetros imunes investigados em idosos.



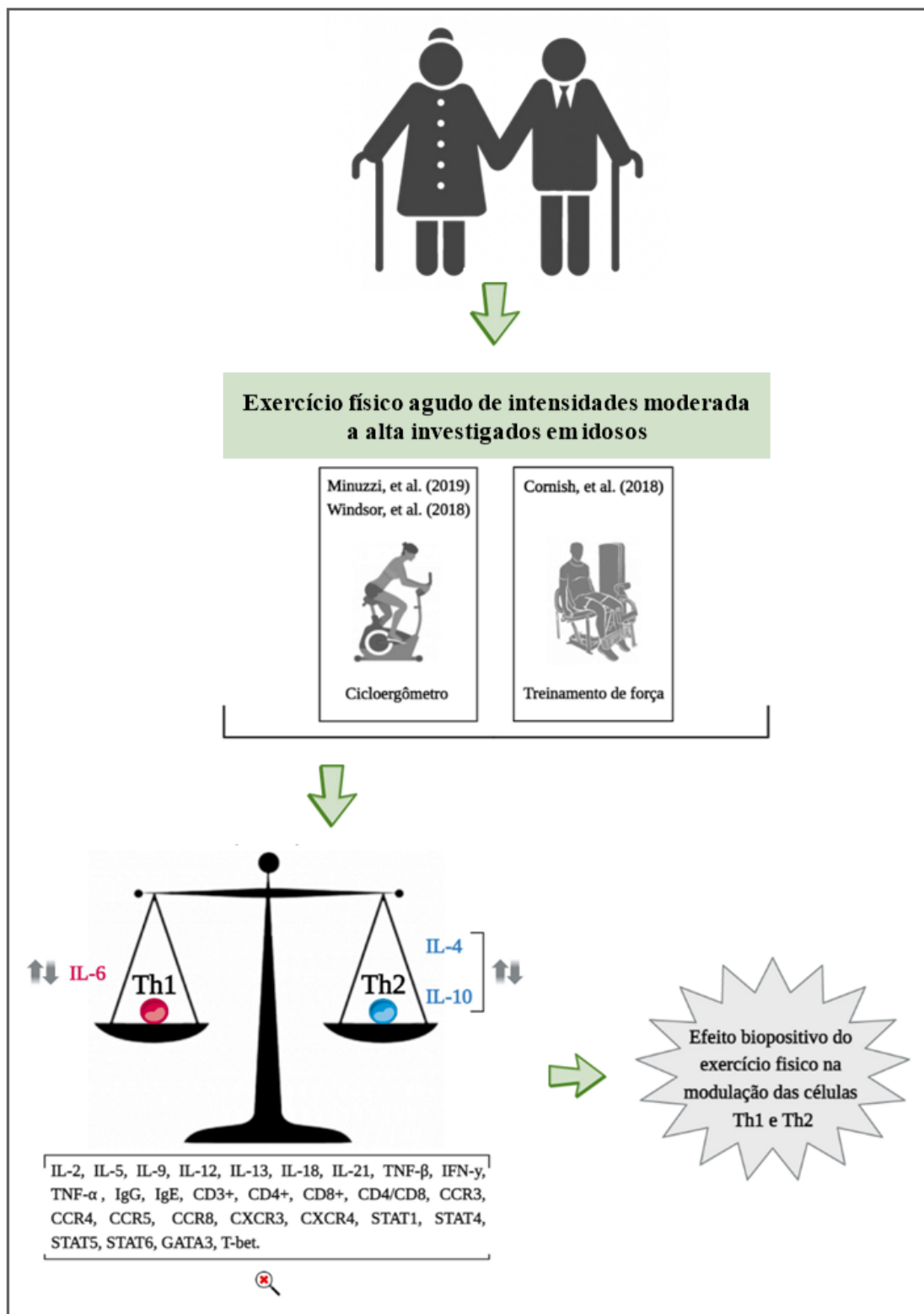
Fonte: Produção própria (2022).

**Legendas da figura 10:** Parâmetros imunes não investigados pelas publicações ou sem efeito significativo;

↑ = Aumento significativo nas concentrações séricas após 24 semanas de treinamento; ↓ = Diminuição significativa nas concentrações séricas após 24 semanas de treinamento;

↑ = Aumento exacerbado relacionado às células da Th1; ↓ = Diminuição exacerbada relacionada às células da Th2.

**Figura 11** - Representação dos resultados relacionados ao impacto do exercício físico agudo de intensidades moderada a alta sobre os parâmetros imunes investigados em idosos.



Fonte: Produção própria (2022).

**Legendas da figura 11:** Parâmetros imunes não investigados pelas publicações ou sem efeito significativo;  
 = Variação transitória em níveis séricos, com aumento imediatamente após a sessão e retorno aos valores pré-exercício em até 1 hora após a sessão.

### **6.12 Características dos estudos e marcadores imunes em adultos**

As características dos estudos selecionados e os efeitos agudos e crônicos do exercício físico sobre os marcadores de superfície celular e fatores secretados em adultos são apresentadas no Quadro 2. Nesta pesquisa também incluímos a investigação sobre marcadores intracelulares e Ig, porém como ocorrido nos estudos com idosos, nenhuma publicação selecionada analisou os mesmos.

**QUADRO 2** - Características dos estudos e os efeitos do exercício físico agudo e crônico sobre as células do sistema imune em adultos.

(continua)

Referência	Desenho dos estudos		Caracterização dos participantes		Características gerais das intervenções e resultados						
	Alocação dos participantes	Grupo Controle	Tipo de Intervenção, Frequência e Duração	N amostral	Faixa etária (média ± desvio padrão)	Modalidade de exercício	Duração da sessão (min ou h)	Protocolos de exercício	Marcadores	Momentos	Resultados
Shinkai, et al. (1992)	NR	O grupo experimento foi o próprio controle	Aguda (1 sessão)	21 M: 21; F: 0	22.9 ± 3.9 anos	Cicloergômetro	1h.	Contínuo - Intensidade moderada a 60% do VO <sub>2</sub> máx; 15 min. de aquecimento a 60 watts	CD3+	Im.a	↑
										30 min. 1 h./2h.	↓
									CD4+	Im.a	↑
										30 min. 1 h./2h.	↓
									CD8+	Im.a	↑
										30 min. 1 h./2h.	↓
Markovitch, et al. (2008)	NR	O grupo experimento foi o próprio controle	Aguda (1 sessão)	12 M: 12; F: 0	54 ± 4 anos	Caminhada em esteira	30 min.	Contínuo - Intensidade leve a 50% do VO <sub>2</sub> máx com inclinação da esteira de 3%	IL-6	Im.a 2h./ 24h./ 48h./ 72h./ 168h.	Sem efeito
									IL-10	Im.a 2h./ 24h./ 48h./ 72h./ 168h.	Sem efeito
Shojaei, et al. (2011)	NR	O grupo experimento foi o próprio controle	Aguda (1 sessão)	10 M: 10; F: 0	21.01 ± 1.1 anos	Ciclismo de rua	45 min.	Contínuo - Intensidade Leve a 50% do VO <sub>2</sub> máx; 5 min. de aquecimento	IL-6	Im.a	↑
									IL-10	Im.a	↑

**QUADRO 2** - Características dos estudos e os efeitos do exercício físico agudo e crônico sobre as células do sistema imune em adultos.

(continuação)

Referência	Desenho dos estudos		Caracterização dos participantes		Características gerais das intervenções e resultados						
	Alocação dos participantes	Grupo Controle	Tipo de Intervenção, Frequência e Duração	N amostral	Faixa etária (média ± desvio padrão)	Modalidade de exercício	Duração da sessão (min ou h)	Protocolos de exercício	Marcadores	Momentos	Resultados
Santos, et al. (2013)	NR	O grupo experimento foi o próprio controle	Aguda (1 sessão)	15 M: 15; F: 0	Atletas: 35,2 ± 3,6 anos; Não atletas: 31,6 ± 2,3 anos	Corrida de rua (maratona)	2h 52 ± 7 min.	Contínuo - Alta Intensidade; Percurso de 42.195 km.	TNF- $\alpha$	Im.a	Sem efeito
									IL-6	Im.a	↑
									IL-10	Im.a	↑
Akimoto, et al. (2000)	NR	O grupo experimento foi o próprio controle	Aguda (1 sessão)	6 M: 6; F: 0	25,2 ± 2,6 anos	Cicloergômetro	NI	Contínuo - Alta Intensidade; Teste de Wingate modificado, 5 séries de 10 segundos; Aquecimento: 3 min. a 50W.; Pausa: 50 segundos entre as séries	IL-12	Im.a	↑
										30 min.	↓
										1 h.	↑
										2h.	↓
Tvede, et al. (1993)	NR	Exercício como comparador	Aguda (3 sessões)	6 M: 6; F: 0	22 a 36 anos	Cicloergômetro	60 min.	Incremental - Intensidades leve a alta; 25% do VO <sub>2</sub> máx; 50% do VO <sub>2</sub> máx; 75% do VO <sub>2</sub> máx; Pausa: 1 semana para cada intensidade	CD3+	Im.a	↑
										2h.	↓
									CD4+	Im.a	↑
										2h.	↓
									CD8+	Im.a	Sem efeito
										2h.	Sem efeito
IL-2	Im.a	↑									
	2h.	↓									

**QUADRO 2** - Características dos estudos e os efeitos do exercício físico agudo e crônico sobre as células do sistema imune em adultos.

(continuação)

Referência	Desenho dos estudos		Caracterização dos participantes		Características gerais das intervenções e resultados						
	Alocação dos participantes	Grupo Controle	Tipo de Intervenção, Frequência e Duração	N amostral	Faixa etária (média ± desvio padrão)	Modalidade de exercício	Duração da sessão (min ou h)	Protocolos de exercício	Marcadores	Momentos	Resultados
Ibfelt, et al. (2002)	NR	O grupo experimento foi o próprio controle	Aguda (1 sessão)	7 M: 7; F: 0	20–39 anos	Corrida em esteira	1,5 h.	Incremental - Alta intensidade a 75% do VO <sub>2</sub> máx com declive da esteira de 5%;  A velocidade foi reduzida a 50% do VO <sub>2</sub> máx por 3 min. a cada 30 min.	CD3+	Im.a	↑
										2h.	↓
									CD4+	Im.a	↑
										2h.	↓
									CD8+	Im.a	↑
										2h.	↓
									IFN-γ	Im.a	↑
										2h.	↓
									IL-2	Im.a	Sem efeito
										2h.	Sem efeito
Razão IFN-γ/IL-4	Im.a	Sem efeito									
	2h.	↓									
IL-4	Im.a	Sem efeito									
	2h.	Sem efeito									
Gray, et al. (2009)	NR	O grupo experimento foi o próprio controle	Aguda (1 sessão)	9 M: 9; F: 0	25,8 ± 2,7 anos	Cicloergômetro	60 min.	Contínuo - Alta intensidade;  Carga: 90% do limiar de lactato	IL-6	Im.a	↑
										1.5h.	↓

**QUADRO 2** - Características dos estudos e os efeitos do exercício físico agudo e crônico sobre as células do sistema imune em adultos.

(continuação)

Referência	Desenho dos estudos			Caracterização dos participantes		Características gerais das intervenções e resultados						
	Alocação dos participantes	Grupo Controle	Tipo de Intervenção, Frequência e Duração	N amostral	Faixa etária (média ± desvio padrão)	Modalidade de exercício	Duração da sessão (min ou h)	Protocolos de exercício	Marcadores	Momentos	Resultados	
Simpson, et al. (2007)	NR	O grupo experimento foi o próprio controle	Aguda (1 sessão)	8 M: 8; F: 0	29 ± 9 anos	Corrida em esteira	29,6 ± 9 min. (média)	Contínuo - Alta intensidade a 80% VO <sub>2</sub> máx até exaustão voluntária	CD3+	Im.a	↑	
										1h.	↓	
										CD4+	Im.a	↑
											1h.	↓
										CD8+	Im.a	↑
											1h.	↓
Peake, et al. (2005)	NR	Exercício como comparador	Aguda (3 sessões)	9 M: 9; F: 0	28 ± 3 anos	Corrida em esteira	Testes 1 e 2: 1 h.; Teste 3: 45 min.	Incremental - Intensidade moderada ou alta;  Testes 1 e 2: Corrida em esteira nivelada (gradiente de 0%) a 60% ou 85% do VO <sub>2</sub> máx;  Teste 3: Corrida em declive (gradiente de 10%) a 60% do VO <sub>2</sub> máx;  Pausa: 1 semana após os testes 1 e 2	IL-4	Im.a	Sem efeito	
										1h.	Sem efeito	
									IL-5	Im.a	Sem efeito	
										1h.	Sem efeito	
									IL-10	Im.a	↑	
										1h.	↑	
									IL-13	Im.a	Sem efeito	
										1h.	Sem efeito	



**QUADRO 2** - Características dos estudos e os efeitos do exercício físico agudo e crônico sobre as células do sistema imune em adultos.

(continuação)

Referência	Desenho dos estudos			Caracterização dos participantes		Características gerais das intervenções e resultados					
	Alocação dos participantes	Grupo Controle	Tipo de Intervenção, Frequência e Duração	N amostral	Faixa etária (média ± desvio padrão)	Modalidade de exercício	Duração da sessão (min ou h)	Protocolos de exercício	Marcadores	Momentos	Resultados
Campbell, et al. (2008)	NR	O grupo experimento foi o próprio controle	Aguda (1 sessão)	8 M: 8; F: 0	26,8 ± 4,6 anos	Corrida em esteira	24:06 ± 11:06 min.	Contínuo - Alta intensidade a 80% do VO2máx até exaustão voluntária	CD3+	Im.a	↑
										1h.	↓
									CD4+	Im.a	↑
										1h.	↓
									CD8+	Im.a	↑
										1h.	↓
									Razão CD3/CD4	Im.a	↑
										1h.	↓
									Razão CD3/CD8	Im.a	↑
										1h.	↓
									Razão CD4/CD8	Im.a	Sem efeito
										1h.	Sem efeito
Neumayr, et al. (2005)	NR	O grupo experimento foi o próprio controle	Aguda (1 sessão)	37 M: 37; F: 0	24 a 52 anos	Ciclismo de rua; Competição	9 h 38 min. (média)	Contínuo - Alta intensidade (esforço máximo); Distância: 230 Km	IL-18	Im.a	Sem efeito
										24h.	↓

**QUADRO 2** - Características dos estudos e os efeitos do exercício físico agudo e crônico sobre as células do sistema imune em adultos.

(continuação)

Referência	Desenho dos estudos		Caracterização dos participantes		Características gerais das intervenções e resultados						
	Alocação dos participantes	Grupo Controle	Tipo de Intervenção, Frequência e Duração	N amostral	Faixa etária (média ± desvio padrão)	Modalidade de exercício	Duração da sessão (min ou h)	Protocolos de exercício	Marcadores	Momentos	Resultados
Espersen, et al. (1990)	NR	O grupo experimento foi o próprio controle; Participantes pareados por idade e sexo que não realizaram exercícios	Aguda (1 sessão)	11 M: 11; F: 0	20 a 42 anos	Corrida de rua	Variação individual entre 14,47 min. a 18,13 min.	Contínuo - Alta intensidade; Percurso de 5 km (esforço máximo)	CD4+	Im.a	↓
										2h.	↑
										24h.	↓
									CD8+	Im.a	↑
										2h.	↓
										24h.	↑
									Razão CD4/CD8	Im.a	↓
										2h.	↑
										24h.	↓
									TNF- $\alpha$	2h.	↑
										24h.	↓
									IL-2	Im.a	↓
24h.	↑										

**QUADRO 2** - Características dos estudos e os efeitos do exercício físico agudo e crônico sobre as células do sistema imune em adultos.

(conclusão)

Referência	Desenho dos estudos		Caracterização dos participantes		Características gerais das intervenções e resultados						
	Alocação dos participantes	Grupo Controle	Tipo de Intervenção, Frequência e Duração	N amostral	Faixa etária (média ± desvio padrão)	Modalidade de exercício	Duração da sessão (min ou h)	Protocolos de exercício	Marcadores	Momentos	Resultados
Hovanloo, et al. (2013)	R	Exercício como comparador	Crônica (3x /semana) (2 semanas)	16 M: 8; F: 8	SIT 22 ± 2,16 anos;  CET 25 ± 1,69 anos	Cicloergômetro	SIT: NI;  CET: Sessão 1 e 2: 90 min.;  Sessão 3 e 4: 105 min.; Sessão 5 e 6: 120 min.	Incremental - Intensidades moderada a alta;	IL-6	2 Semanas	Sem efeito
								SIT: Sessões 1 e 2: 4 sprints de 30 segundos - Pausa, 4 min.; Sessão 3 e 4: 5 sprints de 30 segundos - Pausa, 4 min.; Sessões 5 e 6: 6 sprints de 30 segundos - Pausa, 4 min.;			
								CET: Ciclismo contínuo a 65% do VO2máx.			

Fonte: Autor (2021).

**Legendas do quadro 2:** R = Randomizado; NR = Não-Randomizado; NI = Não informado; TF = Treinamento de força; M = Masculino; F = Feminino; VO2máx = Volume máximo de oxigênio; CET = Treinamento de resistência contínua; SIT = Treinamento intervalado de sprint; min. = Minutos; h. = Hora; FCmáx = Frequência cardíaca máxima; W = Watts; ↑ = Aumentou; ↓ = Diminuiu; im.a = Imediatamente após; Sem efeito = Sem diferenças significativas entre os grupos ou nos tempos avaliados.

Os estudos incluídos nesta revisão apontaram resultados distintos entre o exercício agudo e crônico em adultos sobre os marcadores da Th1 e Th2, o que indica diferentes respostas adaptativas no sistema imune. Apenas um estudo que analisou o exercício físico de maneira crônica avaliou os fatores secretados IL-6 e IL-10. Já nas publicações com intervenções agudas foram avaliados os marcadores de superfície celular CD3+, CD4+, CD8+, razão CD3/CD4, razão CD3/CD8, razão CD4/CD8, e fatores secretados como o TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, IL-12, IL-13, IL-18 e razão IFN- $\gamma$ /IL-4 (Quadro 2).

Em todas as publicações com intervenções agudas, as concentrações de CD3+ tiveram aumento imediatamente após a prática de exercício de pedalada no cicloergômetro em intensidade moderada (SHINKAI et al., 1992), corrida em esteira em alta intensidade (IBFELT et al., 2002; SIMPSON et al., 2007; CAMPBELL et al., 2008) e pedalada em cicloergômetro em diferentes intensidades - leve, moderada e alta (TVEDE et al., 1993); e uma queda nos períodos de 30 minutos/60 minutos (SHINKAI et al., 1992), 1 h após (SIMPSON et al., 2007; CAMPBELL et al., 2008) e 2h após a prática de exercício físico (SHINKAI et al., 1992; TVEDE et al., 1993; IBFELT et al., 2002) (Quadro 2).

As concentrações de CD4+ sofreram aumento imediatamente após o exercício físico de pedalada no cicloergômetro em intensidade moderada (SHINKAI et al., 1992), corrida em esteira em alta intensidade (IBFELT et al., 2002; SIMPSON et al., 2007; CAMPBELL et al., 2008) e pedalada em cicloergômetro em diferentes intensidades - leve, moderada e alta (TVEDE et al., 1993) e uma diminuição nos períodos de 30 minutos/60 minutos (SHINKAI et al., 1992), 1 h após (SIMPSON et al., 2007; CAMPBELL et al., 2008) e 2h após a prática de exercício físico (SHINKAI et al., 1992; TVEDE et al., 1993; IBFELT et al., 2002). Em contrapartida, Espersen, et al. (1990) demonstrou que a corrida de rua em alta intensidade provocou uma diminuição imediatamente após, um aumento 2h após, seguido de uma outra diminuição após 24h da intervenção do exercício (Quadro 2).

Dentre os estudos que investigaram o marcador de superfície CD8+, demonstraram que o exercício de corrida de rua em alta intensidade (ESPERSEN et al., 1990), a pedalada no cicloergômetro em intensidade moderada (SHINKAI et al., 1992) e a corrida em esteira em alta intensidade (IBFELT et al., 2002; SIMPSON et al., 2007; CAMPBELL et al., 2008) provocaram aumento imediatamente após a sessão de exercícios e diminuição 30 minutos após o término da sessão (SHINKAI et al., 1992), 1h após (SHINKAI et al., 1992; SIMPSON et al., 2007; CAMPBELL et al., 2008) e 2h após o exercício físico (ESPERSEN et al., 1990; SHINKAI et al., 1992; IBFELT et al., 2002) (Quadro 2). Ademais, Espersen, et al. (1990)

demonstrou um aumento após 24h. da intervenção do exercício (Quadro 2). No entanto, Tvede, et al. (1993) (pedalada em cicloergômetro em diferentes intensidades - leve, moderada e alta) não demonstrou nenhum efeito imediatamente e 2h após (Quadro 2).

Campbell, et al. (2008) analisaram as razões CD3/CD4, CD3/CD8 e CD4/CD8, onde as duas (2) primeiras sofreram aumento imediatamente após o exercício de corrida em esteira em alta intensidade e diminuição uma hora após o término da intervenção, e na última esse exercício físico não causou nenhum efeito. Ainda, Espersen, et al. (1990) demonstraram uma diminuição na razão CD4/CD8 imediatamente após a corrida de rua em alta intensidade, um aumento 2h após, seguido de uma outra diminuição após 24h da intervenção do exercício (Quadro 2).

Para as concentrações de TNF- $\alpha$  foram observadas aumento 2h após e diminuição 24h após a corrida de rua em alta intensidade (ESPERSEN et al., 1990). No entanto, Santos, et al. (2013) analisaram somente o efeito da corrida em maratona em alta intensidade imediatamente após, sendo que os resultados obtidos não demonstraram nenhuma alteração significativa (Quadro 2).

O único estudo que avaliou a ação do exercício sobre as concentrações do IFN- $\gamma$ , demonstrou que houve aumento imediatamente após e diminuição (não ultrapassando os níveis basais) 2h após a corrida em esteira em alta intensidade (IBFELT et al., 2002) (Quadro 2).

Quando examinadas as concentrações de IL-2, notou-se divergência nos resultados entre os estudos de Espersen, et al. (1990), Tvede, et al. (1993) e Ibfelt, et al. (2002), em que no primeiro houve diminuição imediatamente após e aumento 24h após (corrida de rua em alta intensidade), no segundo não houve efeito imediatamente após e 2h após (pedalada em cicloergômetro em diferentes intensidades - leve, moderada e alta), e no último houve um aumento imediatamente após seguido de uma diminuição 2h após (corrida em esteira em alta intensidade) (Quadro 2).

As concentrações de IL-4 não sofreram nenhum efeito significativo nos períodos imediatamente após a corrida em esteira em alta intensidade (IBFELT et al., 2002) e corrida em esteira em intensidade moderada ou alta (Peake, et al. (2005), também não sofreram nenhuma alteração após 1h (PEAKE et al., 2005) e 2h (IBFELT et al., 2002). Ainda no estudo de Peake, et al. (2005) foi analisada a IL-5, não sendo observado nenhum efeito imediatamente após e 1h após (Quadro 2).

Para as concentrações de IL-6, Gray, et al. (2009) (pedalada em cicloergômetro em alta intensidade), Shojaei, et al. (2011) (ciclismo de rua em intensidade leve) e Santos, et al.

(2013) (corrida de maratona em alta intensidade) observaram aumento imediatamente após a prática do exercício físico. Ainda, Gray, et al. (2009) analisaram o impacto do exercício 1,5h após o término, notando uma diminuição dessa IL no período avaliado (Quadro 2). No único estudo que avaliou o efeito do exercício e sua influência nessa citocina em vários períodos de tempo (0h / 2h / 24h / 48h / 72h / 168h), não foi observado nenhuma alteração significativa após a caminhada em esteira em intensidade leve (MARKOVITCH, et al., 2008) (Quadro 2).

Para as concentrações de IL-10, Peake, et al. (2005) (corrida em esteira em intensidade moderada ou alta), Shojaei, et al. (2011) (ciclismo de rua em intensidade leve) e Santos, et al. (2013) (corrida de maratona em alta intensidade) observaram aumento imediatamente após a prática do exercício físico. Ainda, somente Peake, et al. (2005) demonstraram que esse aumento permaneceu por até 1h após a intervenção do exercício. Markovitch, et al. (2008) demonstrou que o efeito da caminhada em esteira em intensidade leve em vários períodos de tempo (0h / 2h / 24h / 48h / 72h / 168h), não induziu nenhuma alteração significativa (Quadro 2).

A única publicação que analisou as concentrações de IL-12, apresentou grande variação nos períodos de tempo que foram avaliados, aumentando imediatamente após, diminuindo em 30 minutos, aumentando em 60 minutos e diminuindo novamente em 120 minutos após a pedalada em cicloergômetro, onde foi aplicado o teste de Wingate modificado em Alta Intensidade (AKIMOTO et al., 2000) (Quadro 2).

Na IL-13, Peake, et al. (2005) investigou o efeito da corrida em esteira em intensidade moderada ou alta, e não observou nenhum efeito significativo em suas análises nos períodos imediatamente e 1h após intervenção (Quadro 2).

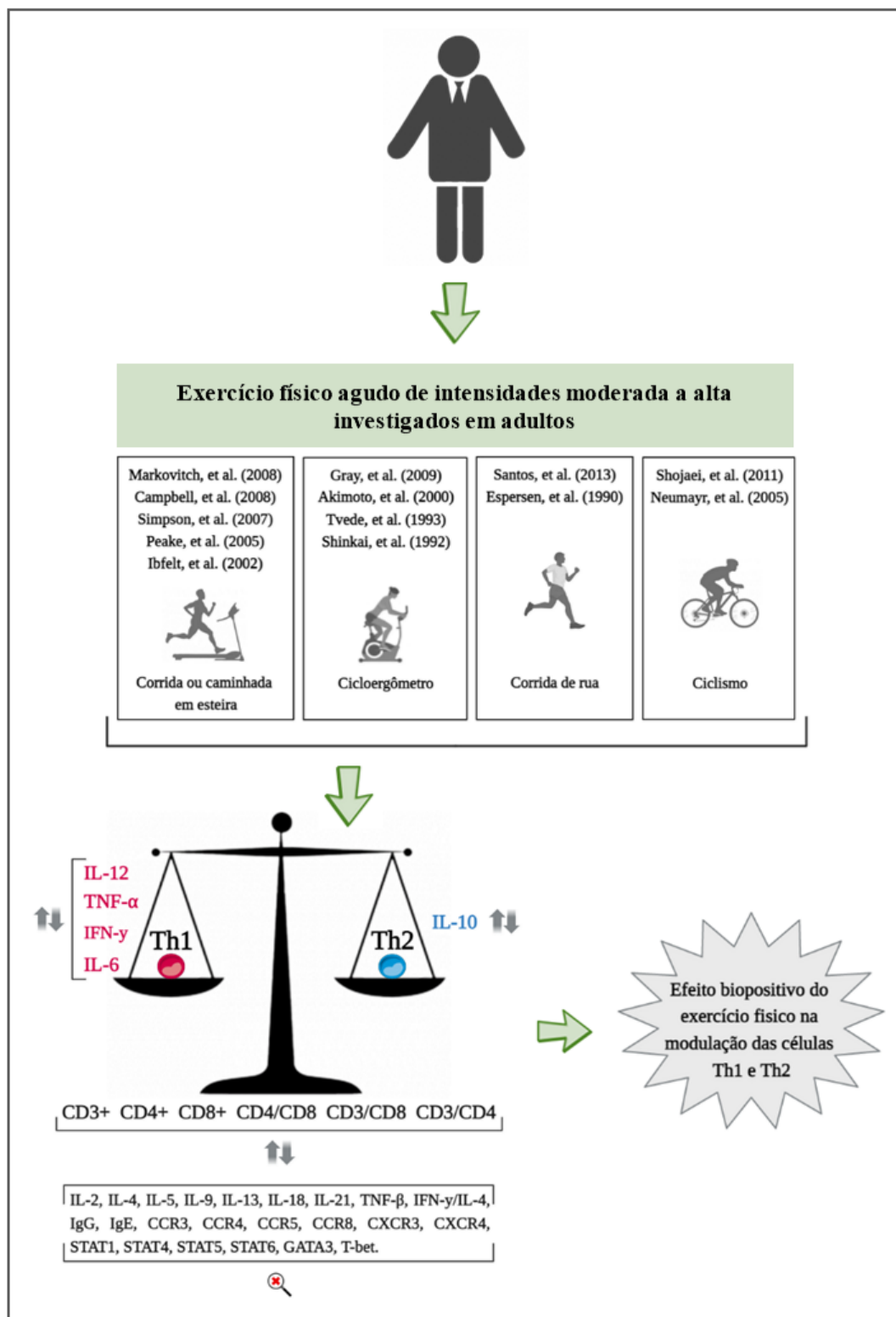
Ademais, Neumayr, et al. (2005) investigou as concentrações de IL-18 com a prática do ciclismo de rua em intensidade alta, onde não foi observado nenhuma alteração significativa imediatamente após, porém houve diminuição 24h após o término do exercício (Quadro 2).

Contudo, Ibfelt, et al. (2002) para as concentrações da razão IFN- $\gamma$ /IL-4, não demonstraram alteração imediatamente após a realização da corrida em esteira em alta intensidade, porém após 2h do término da sessão, ocorreu uma diminuição (Quadro 2).



Por fim, quando analisado o único estudo que aplicou o protocolo SIT (testes de Wingate em alta intensidade) e o protocolo CET (que consistiu em ciclismo contínuo com potência de 65% VO<sub>2</sub>máx - intensidade moderada) de maneira crônica, não foi observado nenhum efeito significativo após 2 semanas para as IL-6 e IL-10 (HOVANLOO et al., 2013) (Quadro 2).

Segue abaixo a representação dos resultados dos estudos incluídos nesta revisão relacionados ao impacto do exercício físico agudo e crônico sobre os parâmetros imunes investigados em adultos.

**Figura 12** - Representação dos resultados relacionados ao impacto do exercício físico agudo sobre os parâmetros imunes investigados em adultos.

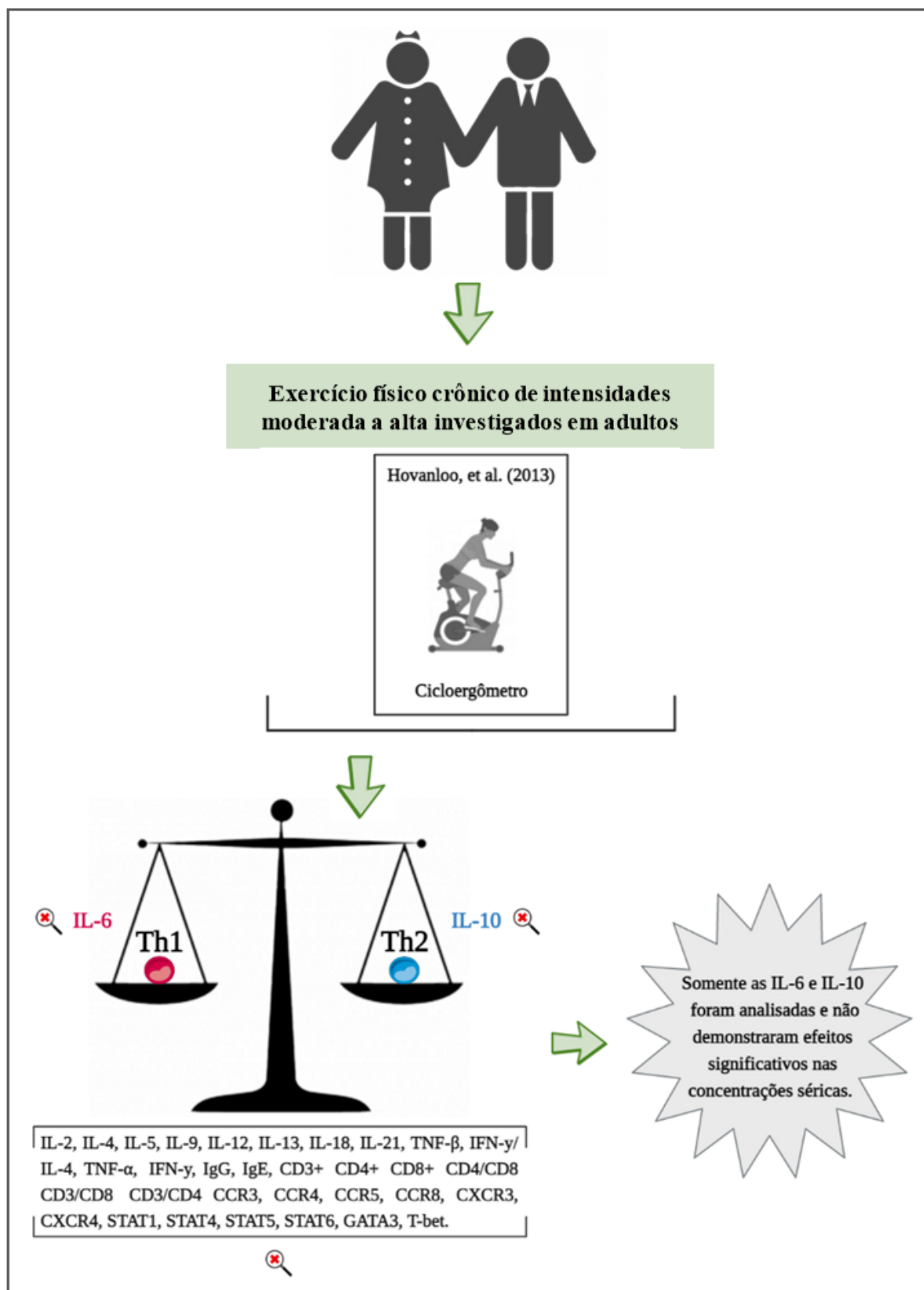


Fonte: Produção própria (2022).

**Legendas da figura 12:**  Parâmetros imunes não investigados pelas publicações ou sem efeito significativo;  
 = Variação transitória em níveis séricos, com aumento em até 2 horas após a sessão e retorno aos valores pré exercício em até 24 horas após a sessão.



**Figura 13** - Representação dos resultados relacionados ao impacto do exercício físico crônico sobre os parâmetros imunes investigados em adultos.



Fonte: Produção própria (2022).

Legendas da figura 13: 🔍 Parâmetros imunes não investigados pelas publicações ou sem efeito significativo.

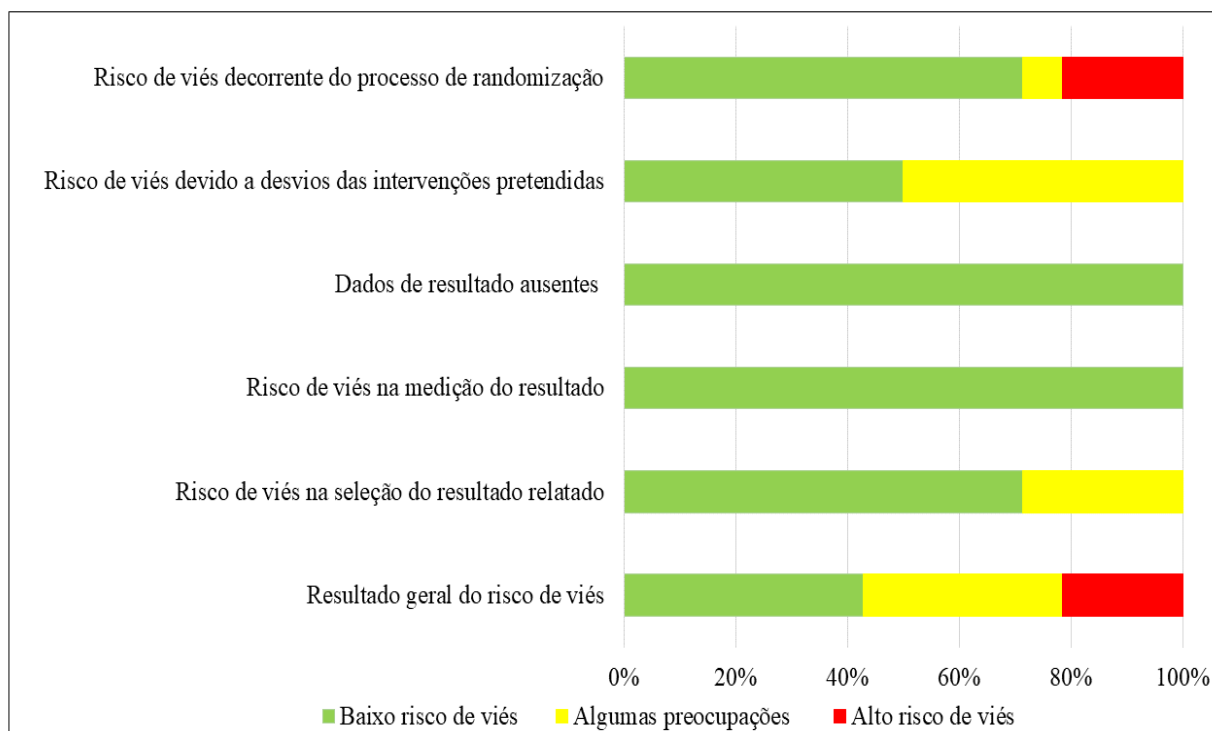
### **6.13 Avaliação da qualidade e de risco de viés em publicações com idosos**

Depois de aplicar a ferramenta da Cochrane de avaliação de risco de viés (*Cochrane Risk of Bias Tool*), os resultados são mostrados na Figura 14.

Figura 14 (A, B) - Resultados da avaliação da qualidade e de risco de viés em publicações com idosos.

A

	Risco de viés decorrente do processo de randomização	Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Dados de resultado ausentes	Risco de viés na medição do resultado	Risco de viés na seleção do resultado relatado	Resultado geral do risco de viés
Windsor, et al. (2018)	?	?	+	+	+	?
Minuzzi, et al. (2019)	-	?	+	+	+	-
Cornish, et al. (2018)	-	+	+	+	+	-
Abd El-Kader e Al-jiffri, (2019)	+	+	+	+	+	+
So, et al. (2013)	+	+	+	+	+	+
Woods, et al. (1999)	+	?	+	+	?	?
Santiago, et al. (2018)	+	+	+	+	+	+
Abd El-Kader, et al. (2019)	+	?	+	+	?	?
Abd El-Kader e Al-Shreef, (2018)	+	?	+	+	?	?
Forti, et al. (2016)	+	+	+	+	+	+
Shimizu, et al. (2011)	+	+	+	+	+	+
Sahl, et al. (2017)	-	?	+	+	+	-
Rodriguez-Miguel, et al. (2014)	+	+	+	+	+	+
Sbardelotto, et al. (2017)	+	?	+	+	?	?

**B**

**Fonte:** Produção própria (2022).

De acordo com o processo de randomização, 10 publicações acessadas na íntegra apresentaram baixo risco de viés (WOODS et al., 1999; SHIMIZU et al., 2011; SO et al., 2013; RODRIGUEZ-MIGUELEZ et al., 2014; FORTI et al., 2016; SBARDELOTTO et al., 2017; ABD EL-KADER e AL-SHREEF 2018; SANTIAGO et al., 2018; ABD EL-KADER e AL-JIFFRI, 2019; ABD EL-KADER et al. 2019).

Ainda, em apenas uma (1) publicação houve algumas preocupações em relação ao processo de randomização, isso ocorreu por não terem fornecido informações suficientes sobre uma adequada alocação dos participantes entre os grupos, tanto para o grupo controle (sem exercício) como também para o comparativo entre diferentes tipos de exercício (WINDSOR et al., 2018).

Por fim, em três (3) publicações apresentaram alto risco de viés sobre processo de randomização, isso ocorreu, pois a ferramenta Rob 2 não ofereceu a possibilidade de uma análise mais adequada nos trabalhos em que investigaram pré e pós intervenção, estudos onde os próprios participantes foram seus próprios controles e estudos onde investigaram o exercício como comparador. Esse fato demonstrou ser uma grande limitação dessa ferramenta quando utilizada para avaliar esses tipos de estudos (SAHL et al., 2017; CORNISH et al., 2018; MINUZZI et al., 2019).

Quando analisado o risco de viés devido aos desvios das intervenções, sete (7) publicações apresentaram ter algumas preocupações (WOODS et al., 1999; SAHL et al., 2017; SBARDELOTTO et al., 2017; ABD EL-KADER e L-SHREEF, 2018; WINDSOR et al., 2018; MINUZZI et al., 2019; ABD EL-KADER et al., 2019); e 7 publicações apresentaram baixo risco de viés (SHIMIZU et al., 2011; SO et al., 2013; RODRIGUEZ-MIGUELEZ et al., 2014; FORTI et al., 2016; CORNISH et al., 2018; SANTIAGO et al., 2018; ABD EL-KADER e AL-JIFFRI, 2019).

Já, na verificação do risco de viés segundo os dados de resultado ausentes e segundo a medição dos resultados apresentados, às 14 publicações apresentaram baixo risco para esses domínios (WOODS et al., 1999; SHIMIZU et al., 2011; SO et al., 2013; RODRIGUEZ-MIGUELEZ et al., 2014; FORTI et al., 2016; SAHL et al., 2017; SBARDELOTTO et al., 2017; ABD EL-KADER e AL-SHREEF 2018; CORNISH et al., 2018; SANTIAGO et al., 2018; WINDSOR et al., 2018; MINUZZI et al., 2019; ABD EL-KADER e AL-JIFFRI, 2019; ABD EL-KADER et al. 2019).

Ainda assim, quando avaliado o risco de viés segundo a seleção do resultados relatados, quatro (4) publicações apresentaram algumas preocupações (WOODS et al., 1999; SBARDELOTTO et al., 2017; ABD EL-KADER e AL-SHREEF, 2018; ABD EL-KADER et al., 2019); e todas as outras tiveram baixo risco de viés (SHIMIZU et al., 2011; SO et al., 2013; RODRIGUEZ-MIGUELEZ et al., 2014; FORTI et al., 2016; SAHL et al., 2017; CORNISH et al., 2018; SANTIAGO et al., 2018; WINDSOR et al., 2018; ABD EL-KADER e AL-JIFFRI, 2019; MINUZZI et al., 2019).

Por último, de acordo com a análise geral, segundo a ferramenta Rob 2, tivemos os seguintes resultados: Três (3) publicações apresentaram alto risco de viés (SAHL et al., 2017; CORNISH et al., 2018; MINUZZI et al., 2019); cinco (5) publicações apresentaram ter algumas preocupações (WOODS et al., 1999; SBARDELOTTO et al., 2017; ABD EL-KADER e AL-SHREEF, 2018; WINDSOR 2018; ABD EL-KADER et al. 2019;) e seis (6) publicações apresentaram baixo risco de viés (SHIMIZU et al., 2011; SO et al., 2013; RODRIGUEZ-MIGUELEZ et al., 2014; FORTI et al., 2016; SANTIAGO et al., 2018; ABD EL-KADER e AL-JIFFRI, 2019).

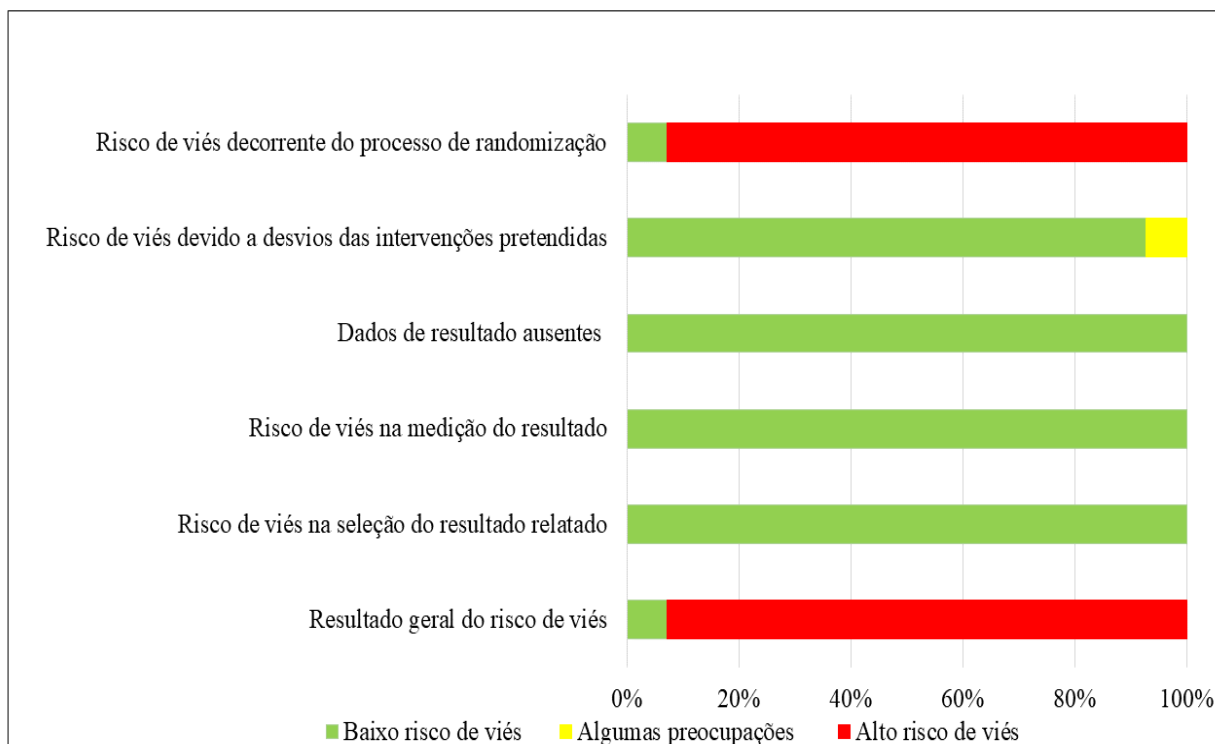
#### **6.14 Avaliação da qualidade e de risco de viés em publicações com adultos**

Depois de aplicar a ferramenta da Cochrane de avaliação de risco de viés (*Cochrane Risk of Bias Tool*), os resultados são mostrados na Figura 15.

Figura 15 (A, B) - Resultados da avaliação da qualidade e de risco de viés em publicações com adultos.

A

	Risco de viés decorrente do processo de randomização	Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Dados de resultado ausentes	Risco de viés na medição do resultado	Risco de viés na seleção do resultado relatado	Resultado geral do risco de viés
Shinkai, et al. (1992)	+	+	+	+	+	-
Markovitch, et al. (2008)	+	+	+	+	+	-
Santos, et al. (2013)	+	+	+	+	+	-
Shojaei, et al. (2011)	+	+	+	+	+	-
Akimoto, et al. (2000)	+	+	+	+	+	-
Espersen, et al. (1990)	+	?	+	+	+	-
Ibfelt, et al. (2002)	+	+	+	+	+	-
Simpson, et al. (2007)	+	+	+	+	+	-
Peake, et al. (2005)	+	+	+	+	+	-
Tvede, et al. (1993)	+	+	+	+	+	-
Neumayr, et al. (2005)	+	+	+	+	+	-
Gray, et al. (2009)	+	+	+	+	+	-
Campbell, et al. (2008)	+	+	+	+	+	-
Hovanloo, et al. (2013)	+	+	+	+	+	+

**B**

**Fonte:** Produção própria (2022).

De acordo com o processo de randomização, 13 publicações acessadas na íntegra apresentaram alto risco de viés (ESPERSEN et al., 1990; SHINKAI et al., 1992; TVEDE et al., 1993; AKIMOTO et al., 2000; IBFELT et al., 2002; NEUMAYR et al., 2005; PEAKE et al., 2005; SIMPSON et al., 2007; CAMPBELL et al., 2008; MARKOVITCH, et al., 2008; GRAY et al., 2009; SHOJAEI et al., 2011; SANTOS et al., 2013). Isso ocorreu, pois a ferramenta Rob 2 não ofereceu a possibilidade de uma análise mais adequada nos trabalhos em que investigaram pré e pós intervenção, estudos em que os próprios participantes foram seus próprios controles e estudos onde investigaram o exercício como comparador. Esse fato ocorreu da mesma maneira que em alguns dos trabalhos com idosos, reforçando a ocorrência da limitação dessa ferramenta quando utilizada para avaliar esses tipos de estudos.

No entanto, todas as publicações obtiveram baixo risco de viés quando verificadas segundo a análise dos dados de resultados ausentes, segundo a medição dos resultados e segundo a seleção dos resultados relatados (SHINKAI et al., 1992; TVEDE et al., 1993; AKIMOTO et al., 2000; IBFELT et al., 2002; NEUMAYR et al., 2005; PEAKE et al., 2005; SIMPSON et al., 2007; CAMPBELL et al., 2008; MARKOVITCH, et al., 2008; GRAY et al., 2009; SHOJAEI et al., 2011; SANTOS et al., 2013). De acordo com a análise do risco de viés

segundo os desvios das intervenções pretendidas, somente um trabalho apresentou algumas preocupações, isso ocorreu pelo fato do trabalho não deixar claro se foi usada uma análise apropriada para estimar o efeito da atribuição a intervenção (ESPERSEN et al., 1990).

Somente uma (1) publicação obteve baixo risco de viés em todos os domínios apresentados (HOVANLOO et al., 2013).

Por fim, de acordo com a análise geral segundo a ferramenta Rob 2, tivemos os seguintes resultados: 13 publicações apresentaram alto risco de viés (ESPERSEN et al., 1990; SHINKAI et al., 1992; TVEDE et al., 1993; AKIMOTO et al., 2000; IBFELT et al., 2002; NEUMAYR et al., 2005; PEAKE et al., 2005; SIMPSON et al., 2007; CAMPBELL et al., 2008; MARKOVITCH, et al., 2008; GRAY et al., 2009; SHOJAEI et al., 2011; SANTOS et al., 2013) e somente uma (1) publicação apresentou baixo risco de viés (HOVANLOO et al., 2013).

## 7 DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão demonstraram que uma sessão de exercícios físicos em idosos não provocou efeitos sobre os níveis séricos de TNF- $\alpha$  e IL-6 no período pós-exercício. Entretanto, quando investigadas as concentrações séricas de IL-4 e IL-10, houve aumento imediatamente após a sessão e diminuição dos níveis séricos 1 hora após a sessão de exercício com retorno aos valores pré-exercício, especialmente quando a intensidade do exercício foi de moderada a alta. Além disso, o treinamento físico em idosos de moderada a alta intensidade promoveu a diminuição nos níveis séricos de TNF- $\alpha$  e IL-6, da razão CD4/CD8 e aumentou as concentrações de IL-10, nos períodos de 8 a 24 semanas.

Já em participantes adultos, os estudos incluídos nesta revisão demonstraram aumento das concentrações séricas de TNF- $\alpha$  em até 2 horas após e diminuição em até 24h após a sessão de exercício, retornando aos valores pré-exercício. Além disso, houve aumento na expressão de marcadores de superfície celular CD3+, CD4+, CD8+, nas razões CD3+/CD4+ e CD3/CD8+ e sobre as concentrações séricas de IL-6, IL-10, IL-12 e IFN- $\gamma$  imediatamente após uma sessão de exercícios cíclicos e retornaram aos valores pré-exercício em até 24 horas, principalmente quando a intensidades do exercício foi moderada a alta. De maneira crônica em adultos, não houve efeitos sobre os níveis séricos de IL-6 e IL-10 e os outros marcadores não foram analisados pelos estudos selecionados.



Apesar dos poucos parâmetros investigados pelos estudos selecionados nesta revisão, os achados indicam que uma sessão de exercícios (resposta aguda) não prejudica o equilíbrio dos marcadores de polarização linfocitária da Th1 e Th2, o que sugere não caracterizar um período de “janela aberta” de imunidade alterada. Em contrapartida, o treinamento físico regular (resposta crônica) praticado por idosos pode modular positivamente a diferenciação dos linfócitos T efetores e diversos marcadores da Th1 e Th2, o que possivelmente retarda ou pode reverter o impacto da imunossenescência.

O treinamento físico (crônico) demonstrou exercer um efeito anti-inflamatório em idosos mesmo quando realizados em altas intensidades (FORTI et al., 2016; SBARDELOTTO et al., 2017; ABD EL-KADER e AL-SHREEF, 2018; SANTIAGO et al., 2018; ABD EL-KADER e AL-JIFFRI, 2019; ABD EL-KADER et al., 2019), sugerindo ser uma contramedida eficiente para prevenir ou retardar o aparecimento de doenças crônicas associadas ao estado inflamatório de baixo grau causados pelo avanço da idade, além de diminuir a incidência de doenças infecciosas. Este estado inflamatório acometido pela inatividade física somado a imunossenescência proporciona aumento dos níveis séricos de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 e PCR contribuindo para a indução da sarcopenia, afetando o *turnover* proteico positivo no músculo esquelético, culminando em um declínio na função muscular, tornando o indivíduo mais suscetível a quedas e ao desenvolvimento de doenças metabólicas como obesidade e diabetes tipo 2, bem como aumentar a suscetibilidade a contrair infecções virais e aumento da mortalidade por diversas causas, inclusive cânceres (NIEMAN, 2000; TIMMERMAN et al., 2008; AGONDI et al., 2012; RAYNOR et al., 2012; FORTI et al., 2016; FULOP et al. 2018; MINUZZI et al., 2019; PAPP et al., 2021).

Ainda assim, somente um estudo apresentou a diminuição da razão CD4/CD8 em idosos após 24 semanas de treinamento em intensidades moderada e alta, refletindo um maior aumento nas concentrações séricas das células CD8 em relação a CD4 (ABD EL-KADER e AL-SHREEF, 2018). Segundo os autores, a diminuição da razão CD4/CD8 está intrinsecamente associada a um risco aumentado de desenvolvimento de doenças, inclusive câncer, demonstrando ser um forte indicador de altos níveis de ativação imune, senescência replicativa e exaustão de células T (ABD EL-KADER e AL-SHREEF, 2018). Entretanto, o decréscimo nas concentrações séricas dessas células no período pós-exercício pode ser consequência, pelo menos em parte, ocasionado pelo mecanismo de apoptose impulsionado pelo aumento nos níveis de catecolaminas e/ou pelo aumento do estresse oxidativo produzidos pela alta intensidade do treinamento (WANG e HUANG, 2005; NAVALTA, SEDLOCK, e PARKS, 2007; TERRA et al., 2012).

Contudo, nesta revisão não foi observado nenhum efeito sobre as concentrações sanguíneas de marcadores pró-inflamatórios em idosos após sessão aguda de exercício físico, já em adultos, ocorreu apenas aumento transitório em seus níveis séricos, retornando para valores pré-exercício em até 24 horas, mesmo quando os exercícios foram realizados em altas intensidades. Estes dados demonstram fortes indicativos de que as altas intensidades durante os exercícios físicos não provocam a supressão no sistema imune aumentando o risco a infecções respiratórias, principalmente as ITRS, como amplamente descrito na literatura (HEATH et al., 1992; NIEMAN, 1994; NIEMAN, 2000; METZ, 2003; CAMPBELL e TURNER, 2018).

Em vista disto, a literatura relata que os exercícios físicos agudos de grande duração e alta intensidade, provocam um quadro de linfocitose (aumento dos níveis séricos de linfócitos) seguido por um quadro de linfocitopenia transitória, reduzindo os níveis séricos dessas células para abaixo dos valores pré-exercício, podendo perdurar por até 72 horas. Essa redução excessiva e prolongada pode criar um período de imunossupressão induzida pelo exercício físico (período de “janela aberta” de imunidade alterada) podendo aumentar o risco a infecções oportunistas, principalmente as ITRS (Figura 6) (NIEMAN et al., 1989; NIEMAN e PEDERSEN, 1999; MATTHEWS et al., 2002; AOI e NAITO, 2019; NIEMAN e WENTZ, 2019). Entretanto, os marcadores anti-inflamatórios em adultos como também em idosos não apresentaram diminuição em seus níveis séricos, e paralelamente as respostas imunes da Th1 não foram suprimidas, não conduzindo para uma resposta da Th2.

Portanto, com os estudos incluídos nesta revisão não foi possível afirmar que realmente ocorra um período de imunossupressão transitória, pois para evidenciar este estado, seria necessário ocorrer a modulação significativa de vários marcadores intracelulares (STAT1, STAT4, T-bet, STAT5, STAT6 e GATA-3), de superfície celular (CD3+, CD4+, CD8+, IFN- $\gamma$ , CCR5, CXCR3, Razão CD3/CD4, Razão CD3/CD8, Razão CD4/CD8, CCR3, CCR4, CCR8, CXCR4), de diversos fatores secretados (TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-12, IL-18, Razão IFN- $\gamma$ /IL-4, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 e IL-21) e de IGs (IgG e IgE) alterando o balanço entre a Th1 e a Th2, promovendo o desequilíbrio entre suas citocinas (SUPRIYA et al., 2021).

Dessa forma, só com os marcadores investigados nas publicações incluídas nesta revisão, não foi possível confirmar e fundamentar que realmente ocorra um período de janela aberta de imunidade alterada após a realização de exercícios em intensidades moderadas e altas.

Surpreendentemente, somente um (1) estudo selecionado analisou os efeitos do exercício físico crônico em adultos, onde apenas as IL-6 e IL-10 foram analisadas, das quais não sofreram efeito após o período de treinamento. Apesar dos estudos não terem analisado os outros parâmetros da Th1 e da Th2, acreditamos que as mudanças induzidas pelo exercício crônico na distribuição dos subtipos celulares T jovens e de memória como também nos linfócito do tipo B, indicam uma regulação positiva sobre o sistema imune, restaurando a sua responsividade (PAPP et al., 2021).

As diversas sessões cumulativas de exercício agudo (efeito crônico) podem proporcionar um repertório expandido de células T jovens, geradas e estimuladas pela medula óssea, que migram para o Timo onde ocorrerá a timopoiese (seleção e maturação de linfócitos T) permitindo que essas células jovens de antígeno substituam quaisquer células T senescentes que tenham sofrido apoptose (BARARDI et al., 2010; SIMPSON, 2011; GUYTON e HALL, 2017). Este fato por ser explicado através do processo de linfocitose seguida da linfocitopenia induzida pelo exercício, que estimula a apoptose de células clones e de células T altamente diferenciadas e específicas de antígeno (senescentes) que se apresentam em grande quantidade preenchendo e sobrecarregando o espaço imune pelas diversas replicações virais persistentes que ocorrem ao longo da vida (PEDERSEN e TOFT, 2000; SIMPSON, 2011).

Contudo, o processo de linfocitopenia que desencadeia a apoptose e a renovação do espaço imune, não se limita somente ao compartimento sanguíneo, hoje é aceito um mecanismo que provoca a recirculação e o extravasamento seletivo de subtipos específicos de linfócitos T do sangue para os tecidos e órgãos periféricos após sessão de exercício (KRÜGER et al., 2008; SIMPSON, 2011).

Diversos sinais pró-apoptóticos são desencadeados durante o exercício, dentre eles, o aumento de glicocorticóides, catecolaminas, citocinas inflamatórias e espécies reativas de oxigênio que são capazes de provocar alterações em nível molecular das vias intrínsecas e extrínsecas que desencadeiam as caspases 3, 8 e 9 que levam à fragmentação do DNA e subsequentemente a apoptose preferencialmente de células T senescentes nos tecidos e órgãos periféricos (KRÜGER et al., 2008; PEREIRA et al., 2012; TERRA et al., 2012). A apoptose de células senescentes proporciona uma readequação no repertório imune onde será preenchido por novas células jovens, mais fortes e responsivas a novos invasores, supostamente como parte de uma resposta de imunovigilância aumentada por consequência do estresse agudo gerado pelo exercício (SIMPSON, 2011).

Estes achados apoiam os dados agrupados dos estudos incluídos nesta revisão, que apontaram a linfocitose seguida da linfocitopenia induzida pelo exercício físico principalmente nas intensidades moderada e alta, que conduz mais para uma resposta de reorganização e reequilíbrio entre as células Th1 e Th2 do que para gerar uma desregulação e um período de imunossupressão transitória após sessão de exercício, principalmente em indivíduos treinados, por serem mais bem preparados e mais bem adaptados às demandas de seu treinamento (volume e intensidade), e serem mais capazes de resistir ao estresse fisiológico e psicológico severo, diminuindo significativamente a suscetibilidade a desenvolver doenças e contrair infecções (MALM, 2006; KRÜGER et al., 2008; SIMPSON, 2011; PEREIRA et al., 2012; SIMPSON et al., 2017; GUPTA et al., 2018).

Evidências científicas demonstram que indivíduos fisicamente ativos se tornam mais protegidos contra infecções virais, principalmente as do ITRS, e quando infectados, a doença se manifesta de forma mais leve e menos agressiva em comparação com indivíduos que não se exercitam (COSTA ROSA et al., 2002; WONG et al., 2008; WARBURTON e BREDIN, 2017; CAMPBELL e TURNER, 2018; FERREIRA-JÚNIOR et al., 2020).

Achados similares também foram evidenciados na doença do COVID-19, provocada pela infecção ao SARS-COV2, o qual indivíduos fisicamente ativos possuem menor risco de desenvolver sintomas graves da doença e possuem risco de morte diminuído comparado a indivíduos inativos fisicamente (SIMPSON, 2011; WARBURTON e BREDIN, 2017; SUPRIYA et al., 2021).

Interessante notar que o exercício físico regular modula o equilíbrio entre as células da Th1 e Th2 bem como as células Treg e Th17, podendo proporcionar um efeito protetor contra infecção por COVID-19, já que essa doença, como a maioria das doenças virais, causam um desbalanço entre essas células de defesa, principalmente em indivíduos fragilizados como idosos, obesos e/ou indivíduos com outras comorbidades graves (SUPRIYA et al., 2021).

Esta revisão retrata, em geral, a ideia de que o exercício físico agudo ou crônico realizado por adultos e idosos em variadas intensidades podem estimular as respostas pró e anti-inflamatórias relacionadas com as células Th1 e Th2. Entretanto, essas variações podem ser transitórias, em alguns casos com os valores retornando à linha de base após o exercício, sugerindo não ocorrer um período de “janela aberta” de imunidade alterada (Figura 6), mesmo quando o exercício foi realizado em altas intensidades.

É importante destacar que dentre os estudos incluídos nesta revisão, houve limitação em relação à pequena quantidade de marcadores imunes analisados, o que não permitiu fazer um melhor aprofundamento sobre o impacto do exercício físico sobre o balanço entre a Th1 e

a Th2 em adultos e idosos. Dessa forma, sugerimos que os novos estudos investiguem os efeitos do exercício físico agudo e crônico, não só nos parâmetros já citados na presente revisão, mas também outros marcadores celulares relacionados à modulação imune, como também a marcação do possível agente patogênico e o acompanhamento dos sinais e sintomas de ITRS.

## **8 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A partir dos estudos incluídos nesta revisão, não foi possível caracterizar um período de “janela aberta” com a imunidade alterada após uma sessão de exercícios de intensidade moderada a alta em adultos e idosos. Este achado foi influenciado pela ausência de estudos que investigassem outros importantes marcadores intracelulares e de superfície, de fatores secretados e imunoglobulinas, o que impossibilitou a adequada interpretação do balanço entre as células da Th1 e da Th2 após o exercício. No entanto, uma sessão de exercício realizado nas intensidades moderada a alta em adultos e idosos pode estimular as respostas pró e anti-inflamatórias, a modulação e a renovação dos linfócitos Th1 e Th2, produzindo efeitos biopositivos. Ademais, o treinamento físico (resposta crônica) também em diversas modalidades nas intensidades moderada a alta em idosos, pode promover reequilíbrio entre as células da Th1 e Th2, favorecendo a diminuição do estado inflamatório sistêmico que pode ser induzido pelo envelhecimento, doenças crônicas ou infecções. Estes achados reforçam a importância da prática regular de exercícios físicos para o bom funcionamento do sistema imune. Estudos futuros serão necessários para melhor compreender o impacto do exercício agudo e crônico na promoção desses efeitos biopositivos sobre os marcadores imunes da polarização de células da Th1 e da Th2 em adultos e idosos.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 9ª edição. Rio de Janeiro: Editora Elsevier Ltda, 2019.
- ABD EL-KADER S. M.; AL-SHREEF, F. M. Inflammatory cytokines and immune system modulation by aerobic versus resisted exercise training for elderly. **African Health Sciences**, v. 18, n. 1, p. 120-131, 2018.
- ABD EL-KADER, S. M.; AL-JIFFRI, O. H. Aerobic exercise modulates cytokine profile and sleep quality in elderly. **African Health Sciences**. v. 19, n. 2, p. 2198-2207, 2019.
- ABD EL-KADER, S. M.; AL-SHREEF, F. M.; AL-JIFFRI, O. H. Impact of aerobic exercise versus resisted exercise on endothelial activation markers and inflammatory cytokines among elderly. **African Health Sciences**, v. 19, n. 4, p. 2874-2880, 2019.
- ACSM. American College of Sports Medicine, jun. 2007. Disponível em: <<http://www.acsm.org>>.
- ACSM. American College of Sports Medicine. Posicionamento Oficial. A quantidade e o tipo recomendados de exercícios para o desenvolvimento e a manutenção da aptidão cardiorrespiratória e muscular em adultos saudáveis. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 4, n. 3, 1998.
- ADAN, A. et al. Flow cytometry: basic principles and applications. **Critical Reviews in Biotechnology**, v. 37, n. 2, p. 163-176, 2017.
- AGONDI, R. C. et al. Imunossenescência. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**. v. 35, n. 5, p. 169-176, 2012.
- AKIMOTO, T. et al. Effect of brief maximal exercise on circulating levels of interleukin-12. **Eur J Appl Physiol**, v. 81, n. 6, p. 510-512, 2000.
- AKIMOTO, T. et al. Effects of 12 months of exercise training on salivary secretory IgA levels in elderly subjects. **Br J Sports Med**, v. 37, n. 1, p. 76-79, 2003.
- ALMANZAR, G. et al. Long-term cytomegalovirus infection leads to significant changes in the composition of the CD8+ T-cell repertoire, which may be the basis for an imbalance in the cytokine production profile in elderly persons. **J Virol**, v. 79, n. 6, p. 3675-3683, 2005.
- AL-SHREEF, F. M.; AL-JIFFRI, O. H. Impact of aerobic exercise versus resisted exercise on endothelial activation markers and inflammatory cytokines among elderly. **African Health Sciences**, v. 19, n. 4, p. 2874-2880, 2019.
- ALVES, A. S.; BUENO, V. imunossenescência: participação de linfócitos T e células mieloides supressoras nas alterações da resposta imune relacionadas ao envelhecimento. **Einstein (São Paulo)**, v. 17, 2019.
- AOI, W.; NAITO Y. Immune function, nutrition, and exercise. In: Nutrition and Enhanced Sports Performance. Academic Press, p. 83-95, 2019.

- ARIYARATNE, A.; FINNEY, C. A. M. 2019. Eosinophils and Macrophages within the Th2-induced granuloma: balancing killing and healing in a tight space. **Infection and Immunity**, v. 87, n. 10, p. e00127-19, 2019.
- AYDIN, Suleyman. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. **Peptides**, v. 72, p. 4-15, 2015.
- AYRES, A. R. G. 9. Noções de imunologia: sistema imunológico, imunidade e imunização. **FUNDAMENTOS PARA A COMPREENSÃO DO TRABALHO**, p. 239-256, 2017.
- BANCHEREAU, J. et al. Immunobiology of dendritic cells. **Annual review of immunology**, v. 18, n. 1, p. 767-811, 2000.
- BARARDI, C. R. M.; CAROBREZ, S. G.; PINTO, A. R. **Imunologia**. UFSC, CCB, 2010.
- BARRETT, B. et al. Meditation or exercise for preventing acute respiratory infection: a randomized controlled trial. **The Annals of Family Medicine**, v. 10, n. 4, p. 337-346, 2012.
- BIAGI, E. et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. **PloS one**, v. 5, n. 5, p. e10667, 2010.
- BLAIR, S. N.; LAMONTE, M. J.; NICHAMAN, M. Z. The evolution of physical activity recommendations: how much is enough? **The American journal of clinical nutrition**, v. 79, n. 5, p. 913S-920S, 2004.
- BONAFÈ, M. et al. Inflamm-aging: why older men are the most susceptible to SARS-CoV-2 complicated outcomes. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 53, p. 33-37, 2020.
- BROWN, M.; WITWER, C. Flow cytometry: principles and clinical applications in hematology. **Clinical chemistry**, v. 46, n. 8, p. 1221-1229, 2000.
- CAMPBELL, J. P. et al. Acute exercise mobilises CD8+ T lymphocytes exhibiting an effector-memory phenotype. **Brain, behavior, and immunity**, v. 23, n. 6, p. 767-775, 2009.
- CAMPBELL, J. P. et al. Total lymphocyte CD8 expression is not a reliable marker of cytotoxic T-cell populations in human peripheral blood following an acute bout of high-intensity exercise. **Brain, behavior, and immunity**, v. 22, n. 3, p. 375-380, 2008.
- CAMPBELL, J. P.; TURNER, J. E. Debunking the myth of exercise-induced immune suppression: redefining the impact of exercise on immunological health across the lifespan. **Frontiers in immunology**, p. 648, 2018.
- CAO DINH, H. et al. Strength endurance training but not intensive strength training reduces senescence-prone T cells in peripheral blood in community-dwelling elderly women. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 74, n. 12, p. 1870-1878, 2019.
- CARITÁ, R. A. C. et al. Aptidão aeróbia e amplitude dos domínios de intensidade de exercício no ciclismo. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 19, n. 4, 2013.
- CHANNAPPANAVAR, R.; PERLMAN, S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. In: **Seminars in immunopathology**. Springer Berlin Heidelberg, p. 529-539, 2017.

CHAOUACHI, A. et al. Stretch and sprint training reduces stretch-induced sprint performance deficits in 13-to 15-year-old youth. **European journal of applied physiology**, v. 104, n. 3, p. 515-522, 2008.

CINAMON, G.; SHINDER, V.; ALON, R. Shear forces promote lymphocyte migration across vascular endothelium bearing apical chemokines. **Nature immunology**, v. 2, n. 6, p. 515-522, 2001.

CIPRIANI, N. C. S. et al. Aptidão funcional de idosas praticantes de atividades físicas. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, v. 12, p. 106-111, 2010.

CORNISH, S. M. et al. Systemic IL-6 and myoglobin response to three different resistance exercise intensities in older men. **Journal of Aging and Physical Activity**, v. 26, n. 3, p. 451-456, 2018.

COSTA ROSA, L. F. P. B.; VAISBERG, M. W. Influências do exercício na resposta imune. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 8, p. 167-172, 2002.

COX, M. et al. Potential impact of human cytomegalovirus infection on immunity to ovarian tumours and cancer progression. **Biomedicines**, v. 9, n. 4, p. 351, 2021.

CROTTY, S. Follicular helper CD4 T cells (T<sub>fh</sub>). **Annual review of immunology**, v. 29, p. 621-663, 2011. .

CRUVINEL, W. M. et al. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 4, p. 434-447, 2010.

DA NOBREGA, A. C. L. The subacute effects of exercise: concept, characteristics, and clinical implications. **Exercise and sport sciences reviews**, v. 33, n. 2, p. 84-87, 2005.

DE CARVALHO, A.; SILVA, V.; GRANDE, A. J. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagn Tratamento**, v. 18, n. 1, p. 38-44, 2013.

DECMAN, V. et al. Cell-intrinsic defects in the proliferative response of antiviral memory CD8 T cells in aged mice upon secondary infection. **The Journal of Immunology**, v. 184, n. 9, p. 5151-5159, 2010.

DEGASPERI, G.R., et al. Polarização de linfócitos: Relevância fisiopatológica de Th9 e Th17. **Revista Saúde (Santa Maria)**, v. 44(2), p 1-9, 2018.

DESPEGHEL, M. et al. Effects of a 6 week low-dose combined resistance and endurance training on t cells and systemic inflammation in the elderly. **Cells**, v. 10, n. 4, p. 843, 2021.

ERSHLER, W. B.; KELLER, E. T. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. **Annual review of medicine**, v. 51, n. 1, p. 245-270, 2000..

ESPERSEN, G. T. et al. Effect of physical exercise on cytokines and lymphocyte subpopulations in human peripheral blood. **Apmis**, v. 98, n. 1-6, p. 395-400, 1990.



EWERS, Irina; RIZZO, Luiz Vicente; KALIL, F. *Imunologia e envelhecimento. Einstein*, v. 6, n. Suppl 1, p. S13-S20, 2008.

FERREIRA-JÚNIOR, J. B.; FREITAS, E. D. S.; CHAVES, S. F. N. Exercise: A protective measure or an “open window” for COVID-19? A mini review. **Frontiers in Sports and Active Living**, v. 2, p. 61, 2020.

FERRUCCI, L. et al. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 47, n. 6, p. 639-646, 1999.

FORTI, L. N. et al. Load-specific inflammation mediating effects of resistance training in older persons. **Journal of the American medical directors association**, v. 17, n. 6, p. 547-552, 2016.

FRANCESCHI, C. et al. Inflamm-aging: an evolutionary perspective on immunosenescence. **Annals of the new York Academy of Sciences**, v. 908, n. 1, p. 244-254, 2000.

FRANCESCHI, C.; BONAFE, M.; VALENSIN, S. Human immunosenescence: the prevailing of innate immunity, the failing of clonotypic immunity, and the filling of immunological space. **Vaccine**, v. 18, n. 16, p. 1717-1720, 2000.

FRANCESCHI, C.; CAMPISI, J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. **Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences**, v. 69, n. Suppl\_1, p. S4-S9, 2014.

FRANSEN, F. et al. Aged gut microbiota contributes to systemical inflammaging after transfer to germ-free mice. **Frontiers in immunology**, v. 8, p. 1385, 2017.

FRUCHT, D. M. et al. Stat4 is expressed in activated peripheral blood monocytes, dendritic cells, and macrophages at sites of Th1-mediated inflammation. **The Journal of Immunology**, v. 164, n. 9, p. 4659-4664, 2000..

FULOP, T. et al. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: friends or foes? **Frontiers in immunology**, v. 8, p. 1960, 2018.

GAESSER, G. A. POOLE, D. C. The slow component of oxygen uptake kinetics in humans. **Exercise Sports Science Review**, v. 24, p. 35-70, 1996.

GIGLEY, J. P.; KHAN, I. A. Plasmacytoid DC from aged mice down-regulate CD8 T cell responses by inhibiting cDC maturation after *Encephalitozoon cuniculi* infection. **PloS one**, v. 6, n. 6, p. e20838, 2011.

GRAY, S. R. et al. The response of circulating levels of the interleukin-6/interleukin-6 receptor complex to exercise in young men. **Cytokine**, v. 47, n. 2, p. 98-102, 2009.

GREIWE, J. S. et al. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor  $\alpha$  in frail elderly humans. **The FASEB Journal**, v. 15, n. 2, p. 475-482, 2001.

GREGORY, A. T.; DENNISS, A. R. An introduction to writing narrative and systematic reviews—Tasks, tips and traps for aspiring authors. **Heart, Lung and Circulation**, v. 27, n. 7, p. 893-898, 2018.

- GUYTON, A.C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 13<sup>a</sup> ed. Editora Elsevier. 2017.
- GUPTA, P. et al. Autologous serum collected 1 h post-exercise enhances natural killer cell cytotoxicity. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 71, p. 81-92, 2018.
- HAALAND, D. A. et al. Is regular exercise a friend or foe of the aging immune system? A systematic review. **Clinical Journal of Sport Medicine**, v. 18, n. 6, p. 539-548, 2008.
- HALL, J. E.; GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiologia Médica**. 13a edição. 2017.
- HARBOUR, S. N. et al. Th17 cells give rise to Th1 cells that are required for the pathogenesis of colitis. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 22, p. 7061-7066, 2015.
- HARRIS, T. B. et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. **The American journal of medicine**, v. 106, n. 5, p. 506-512, 1999.
- HEARPS, A. C. et al. Aging is associated with chronic innate immune activation and dysregulation of monocyte phenotype and function. **Aging cell**, v. 11, n. 5, p. 867-875, 2012.
- HEATH, G. W.; MACERA, C. A.; NIEMAN, D. C. Exercise and upper respiratory tract infections. **Sports Medicine**, v. 14, n. 6, p. 353-365, 1992.
- HIGGINS, J. P. T. et al. (Ed.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 6.3**. **Cochrane**, 2022.
- HIGGINS, J. P.T. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **Bmj**, v. 343, 2011.
- HOVANLOO, F.; AREFIRAD, T.; AHMADIZAD, S. Effects of sprint interval and continuous endurance training on serum levels of inflammatory biomarkers. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, v. 12, n. 1, p. 1-5, 2013.
- IBFELT, T. et al. Exercise-induced change in type 1 cytokine-producing CD8+ T cells is related to a decrease in memory T cells. **Journal of applied physiology**, v. 93, n. 2, p. 645-648, 2002.
- JOBIM, Mariana; JOBIM, Luiz FJ. Células natural killer e vigilância imunológica. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 4, p. S58-S67, 2008.
- KAKANIS, M. W. et al. T helper cell cytokine profiles after endurance exercise. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, v. 34, n. 9, p. 699-706, 2014.
- KAPASI, Z. F. et al. Defective generation but normal maintenance of memory T cells in old mice. **European journal of immunology**, v. 32, n. 6, p. 1567-1573, 2002.
- KIDD, P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. **Alternative medicine review**, v. 8, n. 3, p. 223-246, 2003.
- KOVACS, E. J. et al. Aging and innate immunity in the mouse: impact of intrinsic and extrinsic factors. **Trends in immunology**, v. 30, n. 7, p. 319-324, 2009.

- KRÜGER, K. et al. Exercise-induced redistribution of T lymphocytes is regulated by adrenergic mechanisms. **Brain, behavior, and immunity**, v. 22, n. 3, p. 324-338, 2008.
- KRÜGER, K. et al. Intensive resistance exercise induces lymphocyte apoptosis via cortisol and glucocorticoid receptor-dependent pathways. **Journal of Applied Physiology**, v. 110, n. 5, p. 1226-1232, 2011.
- KUMAR, B. V.; CONNORS, T. J.; FARBER, D. L. Human T cell development, localization, and function throughout life. **Immunity**, v. 48, n. 2, p. 202-213, 2018.
- LANCASTER, G. I. et al. Effect of prolonged exercise and carbohydrate ingestion on type 1 and type 2 T lymphocyte distribution and intracellular cytokine production in humans. **Journal of applied physiology**, v. 98, n. 2, p. 565-571, 2005.
- LAVOY, E. C. P. et al. A single bout of dynamic exercise enhances the expansion of MAGE-A4 and PRAME-specific cytotoxic T-cells from healthy adults. **Exercise immunology review**, v. 21, 2015.
- LEANDRO, C. G. et al. Mecanismos adaptativos do sistema imunológico em resposta ao treinamento físico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 13, p. 343-348, 2007.
- LEE, W.; LEE, G. R. Transcriptional regulation and development of regulatory T cells. **Experimental & molecular medicine**, v. 50, n. 3, p. e456-e456, 2018.
- LIN, A. V. Direct ELISA. In: **ELISA**. Humana Press, New York, NY, 2015. p. 61-67.
- LUCKHEERAM, R. V. et al. CD4+ T cells: differentiation and functions. **Clinical and developmental immunology**, v. 2012, 2012.
- MALM, C. Susceptibility to infections in elite athletes: the S-curve. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, v. 16, n. 1, p. 4-6, 2006.
- 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, 2008.
- MARTÍNEZ, A. C.; ALVAREZ-MON, M. O sistema imunológico (II): importância dos imunomoduladores na recuperação do desportista. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 5, n. 4, p. 159-166, 1999.
- MATTHEWS, C. E. et al. Moderate to vigorous physical activity and risk of upper-respiratory tract infection. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 34, n. 8, p. 1242-1248, 2002.
- MAUE, A. C. et al. T-cell immunosenescence: lessons learned from mouse models of aging. **Trends in immunology**, v. 30, n. 7, p. 301-305, 2009.
- MCKINNON, K. M. Flow cytometry: an overview. **Current protocols in immunology**, v. 120, n. 1, p. 5.1.1-5.1.11, 2018.
- MEFTHAHI, G. H. et al. The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of “inflamm-aging”. **Inflammation Research**, v. 69, n. 9, p. 825-839, 2020.

MESQUITA JÚNIOR, D. et al. Sistema imunitário-parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 5, p. 552-580, 2010.

METCALF, T. U. et al. Human monocyte subsets are transcriptionally and functionally altered in aging in response to pattern recognition receptor agonists. **The Journal of Immunology**, v. 199, n. 4, p. 1405-1417, 2017.

METZ, J. P. Upper respiratory tract infections: who plays, who sits? **Current sports medicine reports**, v. 2, n. 2, p. 84-90, 2003.

MINUZZI, L. G. et al. Lifelong exercise practice and immunosenescence: Master athletes cytokine response to acute exercise. **Cytokine**, v. 115, p. 1-7, 2019.

MOLDOVEANU, A. I.; SHEPHARD, R. J.; SHEK, P. N. Exercise elevates plasma levels but not gene expression of IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  in blood mononuclear cells. **Journal of Applied Physiology**, v. 89, n. 4, p. 1499-1504, 2000.

MONTEIRO, M. F.; SOBRAL FILHO, D. C. Exercício físico e o controle da pressão arterial. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 10, p. 513-516, 2004.

MOSELEY A. M. et al. Agreement between the Cochrane risk of bias tool and Physiotherapy Evidence Database (PEDro) scale: A meta-epidemiological study of randomized controlled trials of physical therapy interventions. **PLoS One**. Sep. 19, v. 14, n. 9, e0222770, 2019.

NAVALTA, J. et al. Finger-stick blood sampling methodology for the determination of exercise-induced lymphocyte apoptosis. **JoVE (Journal of Visualized Experiments)**, n. 48, p. e2595, 2011.

NAVALTA, J. W.; SEDLOCK, D. A.; PARK, K.- S. Blood treatment influences the yield of apoptotic lymphocytes after maximal exercise. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 37, n. 3, p. 369-373, 2005.

NAVALTA, J. W.; SEDLOCK, D. A.; PARK, K.-S. Effect of exercise intensity on exercise-induced lymphocyte apoptosis. **International journal of sports medicine**, v. 28, n. 06, p. 539-542, 2007.

NEUMAYR, G. et al. The impact of prolonged strenuous endurance exercise on interleukin 18 and interleukin 18 binding protein in recreational cyclists. **International journal of sports medicine**, v. 26, n. 10, p. 836-840, 2005.

NIEMAN, D. C. et al. Immune response to a 30-minute walk. **Med Sci Sports Exerc**, v. 37, n. 1, p. 57-62, 2005.

NIEMAN, D. C. et al. Immune response to two hours of rowing in elite female rowers. **International journal of sports medicine**, v. 20, n. 07, p. 476-481, 1999.

NIEMAN, D. C. et al. Physical activity and immune function in elderly women. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 25, n. 7, p. 823-831, 1993.

NIEMAN, D. C. Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 26, n. 2, p. 128-139, 1994.

NIEMAN, D. C. Is infection risk linked to exercise workload? **Medicine and science in sports and exercise**, v. 32, n. 7 Suppl, p. S406-11, 2000.

NIEMAN, D. C. Moderate exercise improves immunity and decreases illness rates. **American Journal of Lifestyle Medicine**, v. 5, n. 4, p. 338-345, 2011.

NIEMAN, D. C. Upper respiratory tract infections and exercise. **Thorax**, v. 50, n. 12, p. 1229-1231, 1995.

NIEMAN, D. C.; JOHANSSON, L. M.; LEE, J. W. Infectious episodes in runners before and after a roadrace. **The Journal of sports medicine and physical fitness**, v. 29, n. 3, p. 289-296, 1989.

NIEMAN, D. C.; NEHLSSEN-CANNARELLA, S. L. Exercise and infection. In: **Exercise and disease**. CRC Press, p. 121-148, 1992.

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

NIEMAN, D. C.; WENTZ, Laurel M. The compelling link between physical activity and the body's defense system. **Journal of sport and health science**, v. 8, n. 3, p. 201-217, 2019.

NOLLAN, R. et al. Asking compelling clinical questions. **Evidence-based practice in nursing and healthcare: A guide to best practice**. p. 25-37, 2005.

O'SHEA, J. J.; PAUL, W. E. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. **Science**, v. 327, n. 5969, p. 1098-1102, 2010.

OUZZANI, M. et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic reviews**, v. 5, n. 1, p. 1-10, 2016.

PAGE, M. J. et al. Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. **Journal of clinical epidemiology**, v. 134, p. 103-112, 2021.

PAPP, G. et al. Regular exercise may restore certain age-related alterations of adaptive immunity and rebalance immune regulation. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 1279, 2021.

PEAKE, J. M. et al. Plasma cytokine changes in relation to exercise intensity and muscle damage. **European journal of applied physiology**, v. 95, n. 5, p. 514-521, 2005.

PEDERSEN, B. K.; TOFT, A. D. Effects of exercise on lymphocytes and cytokines. **British journal of sports medicine**, v. 34, n. 4, p. 246-251, 2000.

PEREIRA, G. B. et al. Acute resistance training affects cell surface markers for apoptosis and migration in CD4+ and CD8+ lymphocytes. **Cellular immunology**, v. 279, n. 2, p. 134-139, 2012.

PETERS, E. M. Exercise, immunology and upper respiratory tract infections. **International journal of sports medicine**, v. 18, n. S 1, p. S69-S77, 1997.

PIETROBON, A. J.; TEIXEIRA, F. M. E.; SATO, M. N. Immunosenescence and inflammaging: risk factors of severe COVID-19 in older people. **Frontiers in immunology**, p. 2728, 2020.

RAYNOR, J. et al. Homeostasis and function of regulatory T cells in aging. **Current opinion in immunology**, v. 24, n. 4, p. 482-487, 2012.

RODIER, F. et al. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. **Nature cell biology**, v. 11, n. 8, p. 973-979, 2009.

RODRIGUEZ-MIGUELEZ, P. et al. Role of Toll-like receptor 2 and 4 signaling pathways on the inflammatory response to resistance training in elderly subjects. **Age**, v. 36, n. 6, p. 1-13, 2014.

ROMAGNANI, S. Human Th17 cells. **Arthritis research & therapy**, v. 10, n. 2, p. 1-8, 2008.

ROMAGNANI, S. T-cell subsets (Th1 versus Th2) *Ann Allergy Asthma Immunol.* 85: 9–18. doi: 10.1016. **S1081-1206 (10)**, 2000.

RYBA-STANISŁAWOWSKA, M. et al. Regulatory T cells: the future of autoimmune disease treatment. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 15, n. 7, p. 777-789, 2019.

SAHL, R. E. et al. Repeated excessive exercise attenuates the anti-inflammatory effects of exercise in older men. **Frontiers in physiology**, v. 8, p. 407, 2017.

SANJABI, S.; OH, S. A.; LI, M. O. Regulation of the immune response by TGF- $\beta$ : from conception to autoimmunity and infection. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 9, n. 6, p. a022236, 2017.

SANTIAGO, L. Â. M. et al. Effects of resistance training on immunoinflammatory response, TNF-alpha gene expression, and body composition in elderly women. **Journal of aging research**, v. 2018, 2018.

SANTOS, V. C. et al. Changes in lymphocyte and neutrophil function induced by a marathon race. **Cell biochemistry and function**, v. 31, n. 3, p. 237-243, 2013.

SELLAMI, M. et al. The impact of acute and chronic exercise on immunoglobulins and cytokines in elderly: insights from a critical review of the literature. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 2021.

SBARDELOTTO, M. L. et al. The effects of physical training are varied and occur in an exercise type-dependent manner in elderly men. **Ageing and disease**, v. 8, n. 6, p. 887, 2017.

SCHWELLNUS, M. et al. How much is too much? (Part 2) International Olympic Committee consensus statement on load in sport and risk of illness. **British journal of sports medicine**, v. 50, n. 17, p. 1043-1052, 2016.

SHEPARD, R. J.; SHEK, P. N. Impact of physical activity and sport on the immune system. **Reviews on environmental Health**, v. 11, n. 3, p. 133-148, 1996.

SHEVYREV, D.; TERESHCHENKO, V. Treg heterogeneity, function, and homeostasis. **Frontiers in immunology**, p. 3100, 2020.

SHIMIZU, K. et al. Effect of moderate exercise training on T-helper cell subpopulations in elderly people. **Exerc Immunol Rev**, v. 14, n. 1, p. 24-37, 2008.

SHIMIZU, K. et al. Monocyte and T-cell responses to exercise training in elderly subjects. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 25, n. 9, p. 2565-2572, 2011.

SHINKAI, S. et al. Acute exercise and immune function. **International journal of sports medicine**, v. 13, n. 06, p. 452-461, 1992.

SHIRVANI, H. Exercise and COVID-19 as an Infectious Disease. **Iranian Journal of Medical Sciences**, v. 45, n. 4, p. 311-312, 2020.

SHOJAEI, E. A.; JAFARI, A.; FARAJOV, A. Effect of acute moderate aerobic cycling on systemic inflammatory responses in young untrained men. **Science & sports**, v. 26, n. 5, p. 298-302, 2011.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. Artmed editora, 2009.

SIMPSON, R. J. et al. Exercise and the regulation of immune functions. **Progress in molecular biology and translational science**, v. 135, p. 355-380, 2015.

SIMPSON, R. J. et al. High-intensity exercise elicits the mobilization of senescent T lymphocytes into the peripheral blood compartment in human subjects. **Journal of applied physiology**, v. 103, n. 1, p. 396-401, 2007.

SIMPSON, R. J. et al. Mobilizing immune cells with exercise for cancer immunotherapy. **Exercise and sport sciences reviews**, v. 45, n. 3, p. 163, 2017.

SIMPSON, R. J. et al. Senescent phenotypes and telomere lengths of peripheral blood T-cells mobilized by acute exercise in humans. **Exercise immunology review**, v. 16, 2010.

SIMPSON, Richard J. Aging, persistent viral infections, and immunosenescence: can exercise" make space"? **Exercise and sport sciences reviews**, v. 39, n. 1, p. 23-33, 2011.

SO, Wi-young et al. Body composition, fitness level, anabolic hormones, and inflammatory cytokines in the elderly: a randomized controlled trial. **Aging clinical and experimental research**, v. 25, n. 2, p. 167-174, 2013.

SPENCE, L. et al. Incidence, etiology, and symptomatology of upper respiratory illness in elite athletes. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 39, n. 4, p. 577, 2007.

STARK, J. M.; TIBBITT, C. A.; COQUET, J. M. The metabolic requirements of Th2 cell differentiation. **Frontiers in immunology**, p. 2318, 2019.

STENVINKEL, P. et al. IL-10, IL-6, and TNF- $\alpha$ : central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. **Kidney international**, v. 67, n. 4, p. 1216-1233, 2005.

SUPRIYA, R. et al. Role of Exercise Intensity on Th1/Th2 Immune Modulations During the COVID-19 Pandemic. **Frontiers in immunology**, v. 12, 2021.

TANNOU, T. et al. Multifactorial immunodeficiency in frail elderly patients: Contributing factors and management. **Médecine et Maladies Infectieuses**, v. 49, n. 3, p. 167-172, 2019.

TARAZONA, R. et al. Basic biology and clinical impact of immunosenescence. **Experimental gerontology**, v. 37, n. 2-3, p. 183-189, 2002.

TAU, G.; ROTHMAN, P. Biologic functions of the IFN- $\gamma$  receptors. **Allergy**, v. 54, n. 12, p. 1233, 1999.

TERRA, R. et al. Efeito do exercício no sistema imune: resposta, adaptação e sinalização celular. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 18, n. 3, p. 208-214, 2012.

THEVARANJAN, N. et al. Age-associated microbial dysbiosis promotes intestinal permeability, systemic inflammation, and macrophage dysfunction. **Cell host & microbe**, v. 21, n. 4, p. 455-466. e4, 2017.

TIMMERMAN, K. L. et al. Exercise training-induced lowering of inflammatory (CD14+ CD16+) monocytes: a role in the anti-inflammatory influence of exercise? **Journal of leukocyte biology**, v. 84, n. 5, p. 1271-1278, 2008.

TONET, A. C.; NÓBREGA, O. de T. Imunossenescência: a relação entre leucócitos, citocinas e doenças crônicas. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 11, p. 259-273, 2008.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Corpo Humano-: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia**. Artmed Editora, 2016.

TOVO, C. V. et al. Avaliação da imunidade celular nos pacientes Co-Infetados pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 44, p. 113-117, 2007.

TU, W.; RAO, S. Mechanisms underlying T cell immunosenescence: aging and cytomegalovirus infection. **Frontiers in microbiology**, v. 7, p. 2111, 2016.

TVEDE, N. et al. The effect of light, moderate and severe bicycle exercise on lymphocyte subsets, natural and lymphokine activated killer cells, lymphocyte proliferative response and interleukin 2 production. **International journal of sports medicine**, v. 14, n. 05, p. 275-282, 1993.

VIANA, J. L. et al. Evidence for anti-inflammatory effects of exercise in CKD. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 25, n. 9, p. 2121-2130, 2014.

WALSH, N. P. et al. Position statement part one: immune function and exercise. 2011.

WANG, J. S.; HUANG, Y. H. Effects of exercise intensity on lymphocyte apoptosis induced by oxidative stress in men. **European Journal of Applied Physiology**, v. 95, n. 4, p. 290-297, 2005.



WARBURTON, D. E. R.; BREDIN, S. S. D. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. **Current opinion in cardiology**, v. 32, n. 5, p. 541-556, 2017.

WIELEMBOREK-MUSIAL, K. et al. Blood pressure response to submaximal exercise test in adults. **BioMed research international**, v. 2016, 2016.

WILLIAMS, P. T. Dose-response relationship between exercise and respiratory disease mortality. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 46, n. 4, p. 711, 2014.

WILLIAMS, P. T. Reduced total and cause-specific mortality from walking and running in diabetes. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 46, n. 5, p. 933, 2014.

WILMORE, Jack H.; COSTILL, David L.; KENNEY, W. Larry. Physiology of sport and exercise. Human Kinetics. **Champion, USA**, 1994.

WINDSOR, M. T. et al. Cytokine responses to acute exercise in healthy older adults: the effect of cardiorespiratory fitness. **Frontiers in physiology**, v. 9, p. 203, 2018.

WONG, C.-M. et al. Is exercise protective against influenza-associated mortality? **PLoS one**, v. 3, n. 5, p. e2108, 2008.

WOODS, J. A. et al. Effects of 6 months of moderate aerobic exercise training on immune function in the elderly. **Mechanisms of ageing and development**, v. 109, n. 1, p. 1-19, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Global recommendations on physical activity for health**. World Health Organization, 2010.

WU, S. et al. Hygiene behaviors associated with influenza-like illness among adults in Beijing, China: a large, population-based survey. **PLoS One**, v. 11, n. 2, p. e0148448, 2016.

XIANG, L.; REHM, K. E.; MARSHALL JR, G. D. Effects of strenuous exercise on Th1/Th2 gene expression from human peripheral blood mononuclear cells of marathon participants. **Molecular immunology**, v. 60, n. 2, p. 129-134, 2014.

XU, F. RHODES, E. C. Oxygen uptake kinetics during exercise. **Sports medicine**, v. 27, n. 5, p. 313-27, 1999.

YAMANE, H.; PAUL, W. E. Early signaling events that underlie fate decisions of naive CD4(+) T cells toward distinct T-helper cell subsets. **Immunol Rev**. Mar. v. 252, n. 1, p. 12-23, 2013. **Erratum in: Immunol Rev**. Sep. v. 255, n. 1, p. 275, 2013.

YUROCHKO, A. D. et al. The human cytomegalovirus UL55 (gB) and UL75 (gH) glycoprotein ligands initiate the rapid activation of Sp1 and NF-kappaB during infection. **Journal of virology**, v. 71, n. 7, p. 5051-5059, 1997.

ZHANG, H.; WU, L. M.; WU, J. Cross-talk between apolipoprotein E and cytokines. **Mediators of inflammation**, v. 2011, 2011.

ZHANG, Xiaohong et al. Aging leads to disturbed homeostasis of memory phenotype CD8+ cells. **The Journal of experimental medicine**, v. 195, n. 3, p. 283-293, 2002.

ZHENG, Y. et al. A human circulating immune cell landscape in aging and COVID-19. **Protein & cell**, v. 11, n. 10, p. 740-770, 2020.

ZHU, Jinfang. T helper cell differentiation, heterogeneity, and plasticity. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 10, n. 10, p. a030338, 2018.

## ANEXO

### Anexo A. Combinação dos descritores e booleana.

#### Pubmed

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Database	Descriptors (MESH) and Boolean algebra	Data
Pubmed 1	(((((exercise[Title]) OR (Exercise Test[Title])) OR (Exercise Therapy[Title])) OR (Physical Endurance[Title])) OR (Sports[Title])) OR (Exercise Tolerance[Title])) OR (training[Title])) AND (th1 cells[Title/Abstract])	18/05/2021
Pubmed 2	(((((exercise[Title]) OR (Exercise Test[Title])) OR (Exercise Therapy[Title])) OR (Physical Endurance[Title])) OR (Sports[Title])) OR (Exercise Tolerance[Title])) OR (training[Title])) AND (th2 cells[Title/Abstract])	18/05/2021
Pubmed 3	(((((exercise[Title]) OR (physical activity[Title])) OR (training[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (Th1-Th2 Balance[Title/Abstract])	18/05/2021
Pubmed 4	(((((exercise[Title]) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (Physical Endurance[Title])) OR (Sports[Title])) OR (Exercise Tolerance[Title])) OR (training[Title])) AND (th1 cells[Title]) OR (th2 cells[Title]) OR (Th1-Th2 Balance[Title])  Filters: Humans, Adult: 19+ years; Full text, Controlled Clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Humans.	18/05/2021

Pubmed 5	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (CD3+CD4+CD8-[Title/Abstract]))	18/05/2021
Pubmed 6	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (IFN-gamma[Title/Abstract]))	18/05/2021
Pubmed 7	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (Interferon-gamma[Title/Abstract]))	18/05/2021
Pubmed 8	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (IFN-y[Title/Abstract]))	18/05/2021
Pubmed 9	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (IL-18[Title/Abstract]))	18/05/2021
Pubmed 10	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (CCR5[Title/Abstract]))	18/05/2021
Pubmed 11	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (CXCR3[Title/Abstract]))	18/05/2021
Pubmed 12	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (IL-2[Title/Abstract]))	18/05/2021

Pubmed 13	<p>((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (Tumor Necrosis Factor-alpha[Title]))</p> <p>Filters: Humans, Adult: 19+ years; Full text, Controlled Clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Humans</p>	18/05/2021
Pubmed 14	<p>((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (TNF- <math>\alpha</math>[Title]))</p> <p>Filters: Humans, Adult: 19+ years; Full text, Controlled Clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Humans</p>	18/05/2021
Pubmed 15	<p>((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (TNF- <math>\beta</math>[Title/Abstract]))</p>	18/05/2021
Pubmed 16	<p>((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (Tumor Necrosis Factor-beta[Title/Abstract]))</p>	18/05/2021
Pubmed 17	<p>((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (STAT1[Title/Abstract]))</p>	18/05/2021
Pubmed 18	<p>((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (STAT4[Title/Abstract]))</p>	18/05/2021
Pubmed 19	<p>((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (T-bet[Title/Abstract]))</p>	18/05/2021

Pubmed 20	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (T-bet transcription factor[Title/Abstract]))	18/05/2021
Pubmed 21	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (Igg[Title/Abstract]))	18/05/2021
Pubmed 22	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (Immunoglobulin G[Title/Abstract]))	18/05/2021
Pubmed 23	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (CCR3[Title/Abstract]))	18/05/2021
Pubmed 24	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (CCR4[Title/Abstract]))	18/05/2021
Pubmed 25	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (CCR8[Title/Abstract]))	18/05/2021
Pubmed 26	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (CXCR4[Title/Abstract]))	18/05/2021
Pubmed 27	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (IL-4[Title/Abstract]))	18/05/2021

Pubmed 28	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (Interleukin-4[Title/Abstract]))	18/05/2021
Pubmed 29	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (Interleukin-5[Title/Abstract]))	18/05/2021
Pubmed 30	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (IL-5[Title/Abstract]))	18/05/2021
Pubmed 31	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (IL-6[Title])) Filters: Humans, Adult: 19+ years; Full text, Controlled Clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Humans	18/05/2021
Pubmed 32	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (Interleukin-6[Title])) Filters: Humans, Adult: 19+ years; Full text, Controlled Clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Humans	18/05/2021
Pubmed 33	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (Interleukin-9[Title/Abstract]))	18/05/2021
Pubmed 34	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (IL-9[Title/Abstract]))	18/05/2021

Pubmed 35	(((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (IL-10[Title])  Filters: Humans, Adult: 19+ years; Full text, Controlled Clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Humans	18/05/2021
Pubmed 36	(((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (Interleukin-10[Title/Abstract])	18/05/2021
Pubmed 37	(((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (Interleukin-13[Title/Abstract])	18/05/2021
Pubmed 38	(((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (IL-13[Title/Abstract])	18/05/2021
Pubmed 39	(((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (IL-21[Title/Abstract])	18/05/2021
Pubmed 40	(((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (Interleukin-21[Title])	18/05/2021
Pubmed 41	(((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (STAT5[Title/Abstract])	18/05/2021



Pubmed 42	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (STAT6[Title/Abstract]))	18/05/2021
Pubmed 43	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (GATA-3[Title/Abstract]))	18/05/2021
Pubmed 44	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (IgE[Title/Abstract]))	18/05/2021
Pubmed 45	((((((((exercise[Title]) OR (training[Title])) OR (physical activity[Title])) OR (physical endurance[Title])) OR (exercise test[Title])) OR (exercise therapy[Title])) OR (sports[Title])) OR (exercise tolerance[Title])) AND (Immunoglobulin E[Title/Abstract]))	18/05/2021

### Science Direct

<https://www.sciencedirect.com/>

Database	Descriptors (MESH) and Boolean algebra	Data
Science Direct 1	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND th1 cells	04/05/2021
Science Direct 2	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND th2 cells	04/05/2021
Science Direct 3	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND Th1-Th2 Balance	04/05/2021

Science Direct 4	(Exercise OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Training) AND (th1 cells OR th2 cells OR Th1-Th2 Balance)	04/05/2021
Science Direct 5	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND CD3+CD4+CD8-	04/05/2021
Science Direct 6	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND IFN-gamma	04/05/2021
Science Direct 7	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND Interferon-gamma	04/05/2021
Science Direct 8	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND IFN-y	04/05/2021
Science Direct 9	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND IL-18	04/05/2021
Science Direct 10	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND CCR5	04/05/2021
Science Direct 11	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND CXCR3	04/05/2021
Science Direct 12	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND IL-2 AND Randomized Controlled Trial	18/05/2021
Science Direct 13	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND Tumor Necrosis Factor-alpha	04/05/2021
Science Direct 14	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND TNF- $\alpha$ AND Randomized Controlled Trial	18/05/2021

Science Direct 15	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND TNF- $\beta$	04/05/2021
Science Direct 16	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND Tumor Necrosis Factor-beta	04/05/2021
Science Direct 17	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND STAT1	04/05/2021
Science Direct 18	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND STAT4	04/05/2021
Science Direct 19	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND T-bet	04/05/2021
Science Direct 20	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND T-bet transcription factor	04/05/2021
Science Direct 21	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND Igg	04/05/2021
Science Direct 22	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND Immunoglobulin G	04/05/2021
Science Direct 23	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND CCR3	04/05/2021 Sem resultados
Science Direct 24	(exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR training) AND CCR4	04/05/2021
Science Direct 25	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND CCR8	04/05/2021

Science Direct 26	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND CXCR4	04/05/2021
Science Direct 27	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND IL-4 AND Randomized Controlled Trial	18/05/2021
Science Direct 28	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND Interleukin-4	04/05/2021
Science Direct 29	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND Interleukin-5	04/05/2021
Science Direct 30	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND IL-5 AND Randomized Controlled Trial	18/05/2021
Science Direct 31	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND IL-6 AND Randomized Controlled Trial	18/05/2021
Science Direct 32	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND Interleukin-6 AND Randomized Controlled Trial	18/05/2021
Science Direct 33	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND Interleukin-9	04/05/2021
Science Direct 34	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND IL-9	04/05/2021
Science Direct 35	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND IL-10 AND Randomized Controlled Trial	18/05/2021
Science Direct 36	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND Interleukin-10	04/05/2021

Science Direct 37	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND Interleukin-13	04/05/2021
Science Direct 38	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND IL-13	04/05/2021
Science Direct 39	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND IL-21	04/05/2021
Science Direct 40	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND Interleukin-21	04/05/2021
Science Direct 41	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND STAT5	04/05/2021
Science Direct 42	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND STAT6	04/05/2021 Sem Resultados
Science Direct 43	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND GATA-3	04/05/2021
Science Direct 44	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND IgE	04/05/2021
Science Direct 45	(Exercise OR Exercise Test OR Exercise Therapy OR Physical Endurance OR Sports OR Exercise Tolerance OR Training) AND Immunoglobulin E	04/05/2021

**Web of Science**

<http://login.webofknowledge.com/>

Database	Descriptors (MESH) and Boolean algebra	Data 1
Web of Science 1	TS=((“Exercise” OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR “Sports” OR "Exercise Tolerance" OR “Training”) AND (“th1 cells”))	26/05/2021
Web of Science 2	TS=((“Exercise” OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR “Sports” OR "Exercise Tolerance" OR “Training”) AND (“th2 cells”))	26/05/2021
Web of Science 3	TS=((“Exercise” OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR “Sports” OR "Exercise Tolerance" OR “Training”) AND (“Th1-Th2 Balance”))	26/05/2021
Web of Science 4	TS=((“Exercise” OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR “Sports” OR "Exercise Tolerance" OR “Training”) AND (“th1 cells” OR “th2 cells” OR “Th1-Th2 Balance”))	26/05/2021
Web of Science 5	TS=((“Exercise” OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR “Sports” OR "Exercise Tolerance" OR “Training”) AND (“CD3+CD4+CD8-”))	26/05/2021
Web of Science 6	TS=((“Exercise” OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR “Sports” OR "Exercise Tolerance" OR “Training”) AND (“IFN-gamma”))	26/05/2021
Web of Science 7	TS=((“Exercise” OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR “Sports” OR "Exercise Tolerance" OR “Training”) AND (“Interferon-gamma”))	26/05/2021
Web of Science 8	TS=((“Exercise” OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR “Sports” OR "Exercise Tolerance" OR “Training”) AND (“IFN-y”))	26/05/2021

Web of Science 9	TS=((("Exercise" OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR "Sports" OR "Exercise Tolerance" OR "Training") AND ("IL-18")))	26/05/2021
Web of Science 10	TS=((("Exercise" OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR "Sports" OR "Exercise Tolerance" OR "Training") AND ("CCR5")))	26/05/2021
Web of Science 11	TS=((("Exercise" OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR "Sports" OR "Exercise Tolerance" OR "Training") AND ("CXCR3")))	26/05/2021
Web of Science 12	TS=((("Exercise" OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR "Sports" OR "Exercise Tolerance" OR "Training") AND ("IL-2")))	26/05/2021
Web of Science 13	TS((((Exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR Sports OR "Exercise Tolerance" OR Training) AND ("Tumor Necrosis Factor-alpha") AND ("Randomized Controlled Trial"))))	26/05/2021
Web of Science 14	TS((((Exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR Sports OR "Exercise Tolerance" OR Training) AND ("TNF-alpha") AND ("Randomized Controlled Trial")))	26/05/2021
Web of Science 15	TS=((("Exercise" OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR "Sports" OR "Exercise Tolerance" OR "Training") AND ("TNF- $\beta$ ")))	26/05/2021 sem resultado
Web of Science 16	TS=((("Exercise" OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR "Sports" OR "Exercise Tolerance" OR "Training") AND ("Tumor Necrosis Factor-beta")))	26/05/2021 Sem resultado
Web of Science 17	TS=((("Exercise" OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR "Sports" OR "Exercise Tolerance" OR "Training") AND ("STAT1")))	26/05/2021
Web of Science 18	TS=((("Exercise" OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR "Sports" OR "Exercise Tolerance" OR "Training") AND ("STAT4")))	26/05/2021
Web of Science 19	TS=((("Exercise" OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR "Sports" OR "Exercise Tolerance" OR "Training") AND ("T-bet")))	26/05/2021

Web of Science 20	TS=((("Exercise" OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR "Sports" OR "Exercise Tolerance" OR "Training")) AND ("T-bet transcription factor"))	26/05/2021 Sem resultado
Web of Science 21	TS=((("Exercise" OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR "Sports" OR "Exercise Tolerance" OR "Training")) AND ("Igg") AND ("Randomized Controlled Trial"))	26/05/2021
Web of Science 22	TS=((("Exercise" OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR "Sports" OR "Exercise Tolerance" OR "Training")) AND ("Immunoglobulin G"))	26/05/2021
Web of Science 23	TS=((("Exercise" OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR "Sports" OR "Exercise Tolerance" OR "Training")) AND ("CCR3"))	26/05/2021
Web of Science 24	TS=((("Exercise" OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR "Sports" OR "Exercise Tolerance" OR "Training")) AND ("CCR4"))	26/05/2021 Sem resultados
Web of Science 25	TS=((("Exercise" OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR "Sports" OR "Exercise Tolerance" OR "Training")) AND ("CCR8"))	26/05/2021 Sem resultados
Web of Science 26	TS=((("Exercise" OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR "Sports" OR "Exercise Tolerance" OR "Training")) AND ("CXCR4"))	26/05/2021
Web of Science 27	(TS=(((("Exercise" OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR "Sports" OR "Exercise Tolerance" OR "Training")) AND ("IL-4") AND ("Randomized Controlled Trial"))))	26/05/2021
Web of Science 28	TS=((("Exercise" OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR "Sports" OR "Exercise Tolerance" OR "Training")) AND ("Interleukin-4"))	26/05/2021
Web of Science 29	TS=((("Exercise" OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR "Sports" OR "Exercise Tolerance" OR "Training")) AND ("Interleukin-5"))	26/05/2021
Web of Science 30	TS=((("Exercise" OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR "Sports" OR "Exercise Tolerance" OR "Training")) AND ("IL-5"))	26/05/2021



Web of Science 31	TS=(((“Exercise” OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR “Sports” OR "Exercise Tolerance" OR “Training”) AND (“IL-6”) AND ("Randomized Controlled Trial")))	26/05/2021
Web of Science 32	TS=(((“Exercise” OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR “Sports” OR "Exercise Tolerance" OR “Training”) AND (“Interleukin-6”) AND ("Randomized Controlled Trial")))	26/05/2021
Web of Science 33	TS=(((“Exercise” OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR “Sports” OR "Exercise Tolerance" OR “Training”) AND (“Interleukin-9”))	26/05/2021 Sem resultado
Web of Science 34	TS=(((“Exercise” OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR “Sports” OR "Exercise Tolerance" OR “Training”) AND (“IL-9”))	26/05/2021
Web of Science 35	TS=(((“Exercise” OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR “Sports” OR "Exercise Tolerance" OR “Training”) AND (“IL-10”) AND ("Randomized Controlled Trial")))	26/05/2021
Web of Science 36	TS=(((“Exercise” OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR “Sports” OR "Exercise Tolerance" OR “Training”) AND (“Interleukin-10”) AND ("Randomized Controlled Trial")))	26/05/2021
Web of Science 37	TS=(((“Exercise” OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR “Sports” OR "Exercise Tolerance" OR “Training”) AND (“Interleukin-13”))	26/05/2021
Web of Science 38	TS=(((“Exercise” OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR “Sports” OR "Exercise Tolerance" OR “Training”) AND (“IL-13”))	26/05/2021
Web of Science 39	TS=(((“Exercise” OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR “Sports” OR "Exercise Tolerance" OR “Training”) AND (“IL-21”))	26/05/2021
Web of Science 40	TS=(((“Exercise” OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR “Sports” OR "Exercise Tolerance" OR “Training”) AND (“Interleukin-21”))	26/05/2021

Web of Science 41	TS=((“Exercise” OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR “Sports” OR "Exercise Tolerance" OR “Training”) AND (“STAT5”))	26/05/2021
Web of Science 42	TS=((“Exercise” OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR “Sports” OR "Exercise Tolerance" OR “Training”) AND (“STAT6”))	26/05/2021 Sem resultado
Web of Science 43	TS=((“Exercise” OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR “Sports” OR "Exercise Tolerance" OR “Training”) AND (“GATA-3”))	26/05/2021
Web of Science 44	TS=((“Exercise” OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR “Sports” OR "Exercise Tolerance" OR “Training”) AND (“IgE”) AND ("Randomized Controlled Trial"))	26/05/2021
Web of Science 45	TS=((“Exercise” OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR “Sports” OR "Exercise Tolerance" OR “Training”) AND (“Immunoglobulin E”))	26/05/2021

### Scopus

<https://www.scopus.com/>

Database	Descriptors (MESH) and Boolean algebra	Data
Scopus 1	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "th1 cells" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 2	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "th2 cells" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) )	06/05/2021

	AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	
Scopus 3	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "Th1-Th2 Balance" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 4	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "th1 cells" OR "th2 cells" OR "Th1-Th2 Balance" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 5	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "CD3+CD4+CD8-" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 6	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "IFN-gamma" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021

Scopus 7	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "Interferon-gamma" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 8	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "IFN-y" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 9	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "IL-18" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 10	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "CCR5" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 11	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "CXCR3" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) )	06/05/2021

	AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	
Scopus 12	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "IL-2" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 13	TITLE-ABS ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "Tumor Necrosis Factor-alpha" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 14	TITLE-ABS ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "TNF- $\alpha$ " ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021 Sem resultado
Scopus 15	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "TNF- $\beta$ " ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021 Sem resultado

Scopus 16	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "Tumor Necrosis Factor-beta" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021 Sem resultado
Scopus 17	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "STAT1" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 18	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "STAT4" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 19	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "T-bet" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021 Sem resultado
Scopus 20	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "T-bet transcription factor" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO (	06/05/2021 Sem resultado

	LANGUAGE , "English" )) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	
Scopus 21	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "Igg" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 22	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "Immunoglobulin G" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 23	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "CCR3" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 24	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "CCR4" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021

Scopus 25	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "CCR8" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 26	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "CXCR4" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 27	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "IL-4" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 28	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "Interleukin-4" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 29	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "Interleukin-5" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) )	06/05/2021



	AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" )) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ))	
Scopus 30	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "IL-5" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" )) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" )) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" )) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" )) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" )) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ))	06/05/2021
Scopus 31	TITLE-ABS ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "IL-6" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" )) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" )) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" )) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" )) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" )) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ))	06/05/2021
Scopus 32	TITLE-ABS ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "Interleukin-6" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" )) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" )) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" )) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" )) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" )) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ))	06/05/2021
Scopus 33	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "Interleukin-9" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" )) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" )) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" )) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" )) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" )) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ))	06/05/2021

Scopus 34	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "IL-9" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 35	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "IL-10" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 36	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "Interleukin-10" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 37	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "Interleukin-13" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 38	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "IL-13" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) )	06/05/2021

	AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	
Scopus 39	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "IL-21" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021 Sem resultado
Scopus 40	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "Interleukin-21" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 41	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "STAT5" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 42	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "STAT6" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021 Sem resultado

Scopus 43	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "GATA-3" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021 Sem resultado
Scopus 44	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "IgE" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021
Scopus 45	TITLE-ABS-KEY ( ( exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR sports OR "Exercise Tolerance" OR training ) AND ( "Immunoglobulin E" ) AND ( "randomized controlled trial" OR "observational studies" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBSTAGE , "final" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Humans" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Adult" ) )	06/05/2021

**Embase**

<https://www.embase.com>

Database	Descriptors (MESH) and Boolean algebra	Data
Embase 1	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'th1 cells':ti,ab,kw	06/05/2021

Embase 2	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'th2 cells':ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 3	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'th1-th2 balance':ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 4	((exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'th1 cells':ti,ab,kw OR 'th2 cells':ti,ab,kw OR 'th1-th2 balance':ti,ab,kw) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [article]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim	18/05/2021
Embase 5	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND cd3+cd4+cd8-:ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 6	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'ifn-gamma':ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 7	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'interferon gamma':ti,ab,kw AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [article]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim	06/05/2021
Embase 8	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'ifn y':ti,ab,kw	06/05/2021

Embase 9	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'il 18':ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 10	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND ccr5:ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 11	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND cxcr3:ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 12	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'il 2':ti,ab,kw AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [article]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim	18/05/2021
Embase 13	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'tumor necrosis factor-alpha':ti,ab,kw AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [article]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim	18/05/2021
Embase 14	(exercise:ti OR 'exercise test':ti OR 'exercise therapy':ti OR 'physical endurance':ti OR sports:ti OR 'exercise tolerance':ti OR training:ti) AND 'tnf- $\alpha$ ':ti  Usar só Título;	18/05/2021
Embase 15	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'tnf- $\beta$ ':ti,ab,kw	06/05/2021

Embase 16	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'tumor necrosis factor-beta':ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 17	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'stat1':ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 18	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'stat4':ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 19	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 't-bet':ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 20	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 't-bet transcription factor':ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 21	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'igg':ti,ab,kw AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [article]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim	18/05/2021
Embase 22	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'immunoglobulin g':ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 23	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND ccr3:ti,ab,kw	06/05/2021

Embase 24	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND ccr4:ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 25	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND ccr8:ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 26	Exercise OR "Exercise Test" OR "Exercise Therapy" OR "Physical Endurance" OR Sports OR "Exercise Tolerance" OR Training AND CXCR4 (exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND cxcr4:ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 27	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'il 4':ti,ab,kw AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [article]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim	18/05/2021
Embase 28	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'interleukin-4':ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 29	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'interleukin-5':ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 30	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'il-5':ti,ab,kw AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [article]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim	06/05/2021



Embase 31	(exercise:ti OR 'exercise test':ti OR 'exercise therapy':ti OR 'physical endurance':ti OR sports:ti OR 'exercise tolerance':ti OR training:ti) AND 'il-6':ti AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [article]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim  Usar só Título;	06/05/2021
Embase 32	(exercise:ti OR 'exercise test':ti OR 'exercise therapy':ti OR 'physical endurance':ti OR sports:ti OR 'exercise tolerance':ti OR training:ti) AND 'interleukin-6':ti AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [article]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim  Usar só título;	06/05/2021
Embase 33	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'interleukin-9':ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 34	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'il-9':ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 35	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti OR 'exercise therapy':ti OR 'physical endurance':ti OR sports:ti OR 'exercise tolerance':ti OR training:ti) AND 'il-10':ti AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [article]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim  Usar só título;	18/05/2021
Embase 36	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'interleukin-10':ti,ab,kw AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	06/05/2021

	AND [article]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim	
Embase 37	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'interleukin-13':ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 38	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'il-13':ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 39	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'il-21':ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 40	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'interleukin-21':ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 41	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND stat5:ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 42	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND stat6:ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 43	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'gata 3':ti,ab,kw	06/05/2021
Embase 44	(exercise:ti OR 'exercise test':ti OR 'exercise therapy':ti OR 'physical endurance':ti OR sports:ti OR 'exercise tolerance':ti OR training:ti) AND 'ige':ti	18/05/2021

	Usar só Título	
Embase 45	(exercise:ti,ab,kw OR 'exercise test':ti,ab,kw OR 'exercise therapy':ti,ab,kw OR 'physical endurance':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR 'exercise tolerance':ti,ab,kw OR training:ti,ab,kw) AND 'immunoglobulin e':ti,ab,kw	06/05/2021