

IMUNOSENESCÊNCIA E EXERCÍCIO FÍSICO

Erika da Fonseca Reis Silva¹

Fernando Lopes e Silva Júnior¹

Jéssica Cardoso de Souza¹

Ricardo Jacó de Oliveira²

Leonardo Costa Pereira¹

Claudio Olavo de Almeida Córdova¹

Jonato Prestes¹

RESUMO

Com os avanços da sociedade em diversos âmbitos, a população de idosos vem aumentando proporcionalmente à diminuição da taxa de natalidade, levando a um envelhecimento geral das populações. Junto ao envelhecimento cronológico, surgem as alterações morfológicas, fisiológicas e funcionais naturais da idade, tornando este indivíduo mais susceptível a diversas doenças crônicas degenerativas, o levando à pequenas ou grandes limitações e até à morte. Dentre os sistemas que sofrem diminuição da sua função com o tempo, destaca-se o sistema imune. Essa diminuição, chamada imunosenescência, acarreta aumento do risco de infecções, menor resposta terapêutica, maior risco de doenças não-transmissíveis como diabetes, aterosclerose, câncer, entre outras, podendo levá-lo à morte. Nesta perspectiva, os estudos sobre o exercício físico como forma de terapia não medicamentosa vêm mostrando resultados favoráveis, podendo ser um importante meio de intervenção para reduzir o processo de inflamação na população estudada, ocasionando não só a redução dos níveis basais de citocinas pró-inflamatórias, mas também aumentando a liberação daquelas com atividades anti-inflamatórias. A prática regular de exercício físico pode ser utilizada como uma terapia não-medicamentosa na prevenção e no tratamento de patologias relacionadas com o envelhecimento.

Palavras-chave: inflamação, envelhecimento, treinamento físico, sistema imune.

1 – Universidade Católica de Brasília – UCB.

2 – Universidade de Brasília – UNB.

IMMUNOSENESCENCE AND PHYSICAL EXERCICE

ABSTRACT

Along with the advances of society in several ambits, elderly population is increasing proportionally to a decrease in birth rate, taking to an ageing process of the general population. Associated with the chronological ageing there are morphological, physiological and functional modifications, which turn these individuals to be more susceptible to several chronic degenerative diseases resulting in minor or huge limitations, or even death. Between the affected systems with ageing, the immune system can be detached. The decrease in immune function, called immunosenescence, induces an increased risk of infections, lower therapeutic response, and higher risk of development of non-transmissible diseases such as diabetes, atherosclerosis, and cancer, between others. In this sense, studies with exercise as non pharmacological tool of treatment have showed promising results, being considered an important intervention mode to reduce the inflammation process in elderly, inducing a decrease in pro-inflammatory cytokines levels and an increase in anti-inflammatory status. Regular exercise can be used as a non pharmacological tool in the prevention and treatment of several diseases associated with the ageing process.

Key-words: inflammation, ageing, physical training, immune system.

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população mundial resultante do aumento da expectativa de vida e diminuição da taxa de natalidade reflete uma maior eficácia de novos métodos de diagnóstico precoce e de tratamento de inúmeras patologias. Sabe-se que o envelhecimento traz desafios e mudanças para a sociedade, em especial no que diz respeito aos aspectos sociais, políticos, econômicos e de saúde; este o mais alarmante devido à sua responsividade pela incidência de ao menos uma doença crônica e limitações da saúde dos adultos nesta faixa etária. Esse complexo processo ocasiona alterações anatômicas, fisiológicas e psicossomáticas, afetando a sua integridade e possibilitando o surgimento de doenças não-transmissíveis, além de predispor a uma maior morbimortalidade. (Chaimowicz, 1997; Ramos, 2003).

Dentre os sistemas orgânicos que sofrem com esse processo, destaca-se o sistema imunológico, cuja resposta das funções são diminuídas ao longo do tempo, recorrente de alterações na tolerância imunológica, como mudanças nas subpopulações celulares e níveis de síntese de citocinas, levando a uma maior vulnerabilidade à doenças e infecções (Tonet & Nobrega, 2008).

Nesta perspectiva, é fundamental buscar novos conhecimentos sobre a biologia do envelhecimento que contribuam para a elaboração de terapias eficazes e para a prevenção das enfermidades típicas do envelhecimento. Entre essas terapias destaca-se o exercício físico, apontado como terapia não-medicamentosa, que praticado de forma regular, tem evidenciado amplos benefícios fisiológicos em organismos que apresentam declínio funcional e estrutural (ACSM, 2009).

Portanto o presente estudo revisará o fenômeno da imunosenescência e possíveis associações da prática de atividade física com o envelhecimento, em especial, a resposta do sistema imunológico frente a essa modalidade de terapia na terceira idade.

MÉTODOS

Para a presente revisão de literatura, foram feitas pesquisas bibliográficas nas bases de dados *Medline*, *Pubmed*, *Scielo*, *Lilacs* e *Highwire* utilizando os termos *aging*, *immune system*, *immunologic deficiency syndromes*, *chronic disease*, *exercise*, e suas traduções para a língua portuguesa em cruzamento e individualmente. Foram criteriosamente incluídos estudos que: a) avaliaram os efeitos do estresse fisiológico sobre o sistema imunitário; b) efeitos do exercício físico sobre o envelhecimento imunológico. Publicações com foco geral no sistema imune e que contribuíram para suporte de informações complementares também foram destacadas e consideradas. A partir da obtenção, leitura e análise, suas referências bibliográficas foram rastreadas à procura de outros trabalhos potencialmente utilizáveis. Foram considerados os artigos publicados nos últimos 10 anos, nos idiomas inglês e português, principalmente, artigos originais e de revisão.

Foram preferencialmente escolhidos trabalhos em que os modelos metodológicos foram realizados com seres humanos. Foram excluídos artigos que, mesmo apresentando os unitermos utilizados para busca, não contemplavam a relação entre exercício, envelhecimento e sistema imune.

IMUNOSENESCÊNCIA

O organismo humano passa por um processo biológico e natural de envelhecimento, que repercute em todos os sistemas que o integram, em especial o sistema imunológico, que tem o ápice de sua função na puberdade, havendo após isso o seu progressivo declínio com o envelhecimento (Ewers, I., Rizzo, L.V. & Kalil Filho, J., 2008).

Entende-se por imunosenescência o declínio progressivo da função imune associado ao processo natural do envelhecimento, que contribui para o aumento da suscetibilidade para infecções e doenças auto-imunes, bem como doenças não - transmissíveis, tais como diabetes, aterosclerose, câncer, entre outras, em média após os 60 anos de idade (Krabbe et al., 2004; Tonet & Nobrega, 2008). Aparentemente, entende-se que essa faixa etária populacional está mais sujeita a esse declínio, em especial naqueles com quadro depressivo ou de estresse emocional, pois se verifica maior incidência de infecções, doenças auto-imunes, neoplasias, como possível consequência a diminuição de linfócitos T CD4+ e CD8+ (Ferrero et al., 1991; Amadori et al., 1988).

Vale ressaltar a ausência de consenso na literatura especializada no que se refere ao perfil do funcionamento do sistema imunológico do idoso. Para alguns o perfil de funcionamento do sistema imunitário de um indivíduo idoso torna-se menos eficiente (Tarazona et al., 2002). Para outros, sugere-se uma reorganização e reestruturação dos componentes integrantes do sistema, podendo ocasionar incrementos ou declínio em sua função (Krabbe et al., 2004).

Atualmente está bem estabelecido que todas as células imunologicamente ativas podem exibir alterações com a idade, entretanto são os linfócitos T, células responsáveis pela resposta celular, que mais sofrem os efeitos durante o envelhecimento. No idoso, o tecido linfóide (variedade do tecido conjuntivo presente em órgãos como o baço, linfonodos e tonsilas) é gradualmente substituído por tecido adiposo e ocorre a involução do timo, levando a um declínio na proliferação de linfócitos T (Rink, Cakman & Kirchner, 1998). Estudos mostraram defeitos nos eventos precoces na cascata de sinalização de linfócitos T em idosos (Miller et. al, 1997; Pawelec, Hirokawa & Fulop, T, 2001).

Uma importante característica do processo de imunosenescência é o fenômeno conhecido como *inflammaging*, que representa um estado de atividade inflamatória basal conseqüente tanto de um estresse antigênico crônico como de uma produção elevada de citocinas pró-inflamatórias, implicando em lesões crônicas. Esse processo é um fator determinante para doenças não-transmissíveis tais como: aterosclerose, diabetes tipo II e sarcopenia (Franceschi et al., 2007).

A concentração de citocinas também sofre alterações com o envelhecimento e nesse cenário em especial, o fator de necrose tumoral (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6), a interleucina-1 (IL-1) e o interferon- γ (INF- γ) aparecem como citocinas implicadas com o processo de doenças crônico-degenerativas (Jylhä et al., 2007). Estudos mostram níveis elevados de tais citocinas pró-inflamatórias com o envelhecer (Jylhä et al., 2007).

No tocante a IL-6, conhecida como “citocina geriátrica”, seus altos níveis relacionam-se com a incapacidade funcional e mortalidade (Jylhä et al., 2007), com fatores de risco cardiovasculares (Jenny et al., 2002; Tonet & Nóbrega, 2008), diabetes mellitus (Kado et al., 1999), Alzheimer (Licastro et al., 2003); ao passo que o estudo mostrou que a secreção aumentada de TNF- α e INF- γ (produzido pelas células do organismo para defendê-lo de agentes externos como vírus, bactérias e células de tumores) aparece como indutor da produção de peptídeo β -amilóide, causador do aumento de placas no cérebro – principal característica do Alzheimer, e portanto, estão relacionadas com esta doença (Chiarini et al., 2006).

Achados divergentes na literatura são encontrados quando se pesquisa sobre as células *natural killer* (NK). Franceschi, Bonafe & Valensin. (2000) ressalta em seu estudo que o número de células NK aumenta com o envelhecimento, mas não a sua atividade citotóxica. Somando-se a isso, se sabe que a atividade do sistema imune, em especial as células NK, está relacionada com níveis séricos de vitamina D, portanto, a qualidade da nutrição é fator importante nos idosos (Borrego *et al.*, 1999). Adiciona-se a esse entendimento o mineral zinco, deficiente na maioria dos idosos, que possui função na resposta humoral, intervindo na proliferação de tímócitos (Mceachern, Krauskopt, Blackburn, 2000).

EXERCÍCIO FÍSICO E ENVELHECIMENTO

Acompanhando o envelhecimento populacional mundial - fenômeno este proporcionado por uma maior expectativa de vida e menor índice de natalidade, a população brasileira projetada para 2025 ultrapassará os 25 milhões de pessoas, ocupando ao final, a sexta colocação em número total de idosos no seu território (IBGE, 2008). Entretanto, esse aumento da expectativa de vida condicionada por melhores condições de vida, está ocorrendo de maneira sedentária, ocasionando a perda progressiva da capacidade funcional, e com isso a perda da independência e da qualidade de vida em idosos (Lauretani *et al.*, 2003).

A perda da capacidade funcional nessa população é ocasionada pela diminuição da resistência cardiorrespiratória, diminuição da aptidão muscular, redução do equilíbrio e alterações osteomioarticulares que alteram a flexibilidade articular. Desta maneira, com finalidade terapêutica e preventiva, diversos são os benefícios documentados na literatura com a prática de atividade física de forma regular, reduzindo assim os fatores de riscos associados a doenças, melhoria da capacidade funcional, além da redução das alterações indesejáveis decorrentes do envelhecimento sedentário (Hobeika, 1999).

Segundo o *American College of Sports Medicine – ACSM* (2009), a prática de exercício físico de forma regular e sistematizada é apontada como uma terapia não-medicamentosa com grandes benefícios sobre os sistemas fisiológicos que apresentam declínio funcional e estrutural com o envelhecimento.

Trabalhos recentes elucidaram os benefícios do exercício físico para a aptidão física e funcionalidade dos idosos (Assumpção *et al.*, 2008; Faria *et al.*, 2003). Assumpção *et al.* (2008) concluíram em sua revisão de literatura que o treinamento resistido em idosos é uma importante ferramenta para a melhoria da aptidão física relacionada à saúde, na independência e na qualidade de vida dessa população, constatando em sua prática aumentos na força e na potência muscular, além da melhoria na flexibilidade.

O estudo de Faria *et al.* (2003), também evidencia que é essencial para um indivíduo idoso realizar suas funções de forma mais eficaz possível e manter-se independente; ter um bom condicionamento físico, evitando com isso disfunções na força muscular, no equilíbrio e na sua marcha, ganhando assim, autonomia, bem como inserção social.

Vale ressaltar o caráter de terapia não-medicamentosa do exercício físico, bastante utilizada na prevenção, seja primária ou secundária, e no tratamento de doenças freqüentes nessa população, como a hipertensão arterial sistêmica (Pescatello *et al.*, 2004), o diabetes *mellitus* (Albright *et al.*, 2009), a obesidade (Donnelly *et al.*, 2009) e a osteoporose (Kohrt *et al.*, 2004). Assim o ACSM e o *American Heart Association – AHA* recomendam que os indivíduos idosos, incluindo os saudáveis e os portadores de limitações funcionais,

doenças crônicas, ou qualquer outra condição que afete a mobilidade e o nível de atividade física, devam tornar-se fisicamente ativos (Prestes *et al.*, 2009).

Essa participação efetiva em um programa de exercícios adequados ocasionará adaptações que correrão em sentido oposto às alterações observadas no envelhecimento sedentário, com benefícios na aptidão física, nas medidas hemodinâmicas, no metabolismo de glicose, nos lipídios séricos e nos marcadores inflamatórios (Rezk *et al.*, 2006).

Hunter, McCarthy & Bamman (2004) defendem que caso haja a necessidade da escolha de determinada modalidade de exercício físico para o aumento da funcionalidade dos idosos, deve ser escolhido o treinamento resistido, partindo da concepção que as principais capacidades físicas envolvidas nas tarefas cotidianas dessa população são por excelência aprimoradas por essa modalidade de exercício.

Enfim, os benefícios preventivos e terapêuticos que podem ser conquistados com os exercícios físicos são vastos, mas visto que apenas uma pequena parcela da população idosa é fisicamente ativa, maiores esforços são necessários no sentido da promoção do envelhecimento saudável, reduzindo assim os níveis de sedentarismo e de gastos em medicamentos, que oneram excessivamente o sistema de saúde nacional.

RESPOSTA IMUNOLÓGICA FRENTE AO EXERCÍCIO FÍSICO NA TERCEIRA IDADE

O processo natural do envelhecimento é caracterizado por alterações nos diversos sistemas orgânicos, em especial no sistema imunitário, onde alguns dos seus parâmetros declinam, enquanto outros permanecem inalterados ou até mesmo acentuam-se, processo caracterizado anteriormente como imunosenescência (Giunta, 2006). Nesse contexto, estudos sobre o exercício físico como terapia não-medicamentosa mostram que o mesmo pode ser utilizado para evitar os processos degenerativos e de inflamação decorrentes do envelhecimento (Prestes *et al.*, 2009).

Prestes *et al.* (2009) estudaram a resposta fisiológica e imunológica de 35 mulheres sedentárias, com média de idade de $63,18 \pm 4,8$ anos, após 16 semanas de treinamento resistido, por três vezes na semana, e concluíram que não ocorreu ou houve pouca modificação nas concentrações do TNF- α e IL-15, e ainda que as concentrações de IL-6 diminuíram após 48 horas, mantendo-se reduzida até o final do período de intervenção, comparado ao primeiro momento de coleta. Os mesmos autores evidenciaram uma redução na produção de citocinas pro-inflamatórias do sistema imunológico inato com a prática de exercício resistido, sendo considerado, com isso um importante meio de intervenção para reduzir o processo de inflamação na população estudada.

Achados corroborados por outros estudos que também evidenciaram associação negativa entre nível de atividade física e concentrações de mediadores inflamatórios circulantes, decorrentes de adaptações no sistema muscular e no sistema imunitário inato, ocasionando a redução dos níveis basais de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IFN- γ e IL-1 β) (Glinças, 2009; Pedersen & Petersen; 2005 Straub *et al.*, 2008).

Por outro lado, certos tipos de exercício físico podem declinar a saúde de idosos, decorrente à uma supressão aguda do sistema imunológico após uma sessão de atividade física (Neves JR *et al.*, 2009).

Pedersen e Hoffman (2000) estudaram o comportamento imediato dos leucócitos frente a uma sessão de exercício, e concluíram que a resposta é dependente da intensidade e do volume trabalhado. Vale ressaltar que essas respostas ocorrem por curto espaço de tempo após o término da sessão de exercício. Outros estudos confirmam os efeitos imunossupressores do exercício físico (Berk *et al.*, 1990; Flynn *et al.*, 1999).

Entretanto, Neves Jr. *et al.* (2009) em um estudo com idosas evidenciaram que após sessões agudas de treinamento resistido a 50% de 1RM (repetições máximas), sendo 2 séries de 13 RM ou a 80% de 1RM, sendo 2 séries de 8 RM, o treinamento resistido não ocasionou efeitos supressores nos parâmetros imunológicos analisados. Com isso, os resultados sugerem que mulheres idosas podem participar de programas de treinamento de resistência, sem efeitos negativos sobre os parâmetros do sistema imunológico.

Já Bruunsgaard *et al.* (2004) não encontraram alteração significativa nos níveis plasmáticos de TNF- α e IL-6 em idosos frente ao treinamento físico resistido prescrito por 12 semanas – 3 vezes por semana, confirmando com o protocolo de treinamento a melhoria na força muscular na cadeira extensora e flexora. Outro estudo comparando os efeitos do treinamento aeróbio com o resistido frente ao sistema imunitário. O treinamento foi prescrito por 10 meses, a 3 vezes por semana. Para o exercício aeróbio foi utilizado esteira, bicicleta ergométrica e elíptico, no início à 45-60% Volume oxigênio pico (VO₂ pico), evoluindo para 60-70%, até chegar em 65-80%. Para o exercício resistido foi utilizado 10-15 repetições nos grandes grupamentos musculares, a 1 série por exercício. Verificou-se redução dos níveis de mediadores inflamatórios de forma geral na aerobiose, enquanto que no exercício resistido ocasionou declínio somente sobre o receptor solúvel do TNF- α (KOHUT *et al.*, 2006). Nicklas *et al.* (2004) descobriram através de um estudo com idosos obesos ou com sobrepeso as diferentes respostas encontradas em: dieta hipocalórica (DH), exercício (EXE), e dieta mais o exercício (DH+EXE). A intervenção durou 18 meses. O treinamento consistia em 15 minutos de caminhada (50 a 70% FC de reserva), 15 minutos de treinamento de força (TF), realizando duas séries de 12 repetições na mesa extensora, mesa flexora, flexão plantar e avanço. Ao final, 15 minutos de exercício aeróbico de baixa intensidade como volta à calma. Os autores não alcançaram redução significativa dos níveis de IL-6 em idosos obesos e mulheres com osteoartrite.

A adoção do estilo de vida mais ativo por parte dos senescentes e a realização de exercícios físicos de forma regular possivelmente contribua com a reversão parcial da sarcopenia. Pesquisas indicam que a ação muscular ocasiona a síntese e a liberação de IL-6 na circulação, contribuindo com a diminuição de TNF- α circulante (Nicklas & Brinkley, 2009; Straub *et al.*, 2008; Febbraio & Pedersen, 2002), ambos fatores importantes no processo anti-inflamatório. Em recente estudo, verificou-se que níveis de TNF- α possui correlação negativa com a força muscular em idosos com fragilidade após 12 semanas de treinamento resistido (Bruunsgaard *et al.*, 2004). Pereira *et al.* (2009) em estudo *cross-sectional* objetivando associar a força muscular manual com os níveis plasmáticos de IL-6 em mulheres idosas evidenciaram uma correlação negativa entre as variáveis, pois níveis elevados de IL-6 contribuíram para a redução de força muscular nas mulheres idosas avaliadas.

Além disso, indivíduos idosos que praticam atividade física de forma regular apresentam níveis de linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺ semelhantes a de indivíduos mais jovens, não apresentando declínio no recrutamento de linfócitos para sítios infecciosos (Bruunsgaard *et al.*, 1999).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo, ainda que os estudos confirmem as alterações no sistema imunológico decorrentes do envelhecimento, evidenciando a relação entre a produção de mediadores inflamatórios e o surgimento de doenças prevalentes em idosos, a prática regular de exercícios físicos tem se mostrado eficaz em reduzir os níveis circulantes de mediadores pró-inflamatórios e aumentar a liberação daquelas com atividades anti-inflamatórias. Portanto, conclui-se que a prática regular de exercício físico deva ser utilizada como terapia não-medicamentosa na prevenção e no tratamento de patologias relacionadas com o envelhecimento.

REFERÊNCIAS

- ACSM - American College of Sports Medicine Position Stand (2009), "Exercise and physical activity for older adults". *Medicine and science in sports and exercise*, 30, 6:992-1008.
- ALBRIGHT, A., BURROWS, N.R., JORDAN, R., WILLIAMS, D.R. (2009), "The kidney disease initiative and the division of diabetes translation at the centers for disease control and prevention". *Am. J. Kidney Dis.*, 53, 3-3: 121-125.
- AMADORI, A., ZANOVELLO, P., COZZI, E., CIMINALE, V., BORGHESAN, F., FAGIOLO, U. et al. (1988), "Study of some early immunological parameters in aging humans". *Gerontology*, 34 (5-6): 277-283.
- ASSUMPAÇÃO, C.O., SOUZA, T.M.F., URTADO, C.B., PRESTES, J. (2008), "Treinamento resistido frente ao envelhecimento: uma alternativa viável e eficaz". *Anuário da Produção Acadêmica Docente*, 2, 3: 451-476.
- BERK, L.S., NIEMAN, D.C., YOUNGBERG, W.S., ARABATZIS, K., SIMPSON-WESTERBERG, M., LEE, J.W., et al. (1990), "The effect of long endurance running on natural killer cells in marathoners". *Med. Sci. Sports Exerc.*, 22, 2: 207-212.
- BRUUNSGAARD, H., BJERREGAARD, E., SCHROLL, M., PEDERSEN, B.K. (2004), "Muscle strength after resistance training is inversely correlated with baseline levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the oldest old". *Journal of American Geriatrics Society*, 52, 2: 237-241
- BRUUNSGAARD, H., JENSEN, M.S, SCHJERLING, O., HALKJAER-KRISTENSEN, J., OGAWA, K. SKINHOJ, P., et al. (1999), "Exercise induces recruitment of lymphocytes with an activated phenotype and short telomeres in young and elderly humans". *Life Sci.* 65, 24: 2623-2633.
- CHAIMOWICZ, F. (1997), "A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século 21: problemas, projeções e alternativas". *Revista de Saúde Pública* 31, 2: 184-200.
- CHIARINI, A., DAL PRA, I., WHITFIELD, J.F., ARMATO, U. (2006), "The killing of neurons by beta-amyloid peptides, prions, and pro-inflammatory cytokines". *Ital. J. Anat. Embryol.*, 111, 4: 221-246.
- DONNELLY, JOSEPH, E., BLAIR, STEVEN, N., JAKICIC, JOHN, M., MANORE, MELINDA, M., RANKIN, JANET, W., SMITH, BRYAN, K. (2009), "American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate Physical Activity Intervention Strategies for Weight Loss and Prevention of Weight Regain for Adults". *Med. Sci. Sports Exerc.*, 41, 2: 459-471.
- EWERS, I., RIZZO, L.V., KALIL FILHO, J. (2008), "Imunologia e envelhecimento". *Einstein*, 6, 1: 13-20.
- FARIA, L., MARINHO, C. (2004), "Atividade física, saúde e qualidade de vida na terceira idade". *Revista Portuguesa Psicossomática*, 6, 1: 93-104.
- FRANCESCHI, C., BEZRUKOV, V., BLANCHÉ, H., BOLUND, L., CHRISTENSEN, K., DE BENEDICTIS, G. et al. (2007), "Genetics of Healthy Aging in Europe". *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1100: 21-45.
- FRANCESCHI, C., BONAFE, M., VALENSIN, S. (2000), "Human immunosenescence: the prevailing of innate immunity, the failing of clonotypic immunity, and the filling of immunological space". *Vaccine*, 18, 16: 1717-1720.
- FEBBRAIO, M.A., PEDERSEN, B. (2002), "Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles". *The FASEB Journals, Bethesda*, 16, 11: 1335-1347.
- FERRERO, E., MANFREDI, A., BIANCHI, E., SCHONHEIT, A., SABBADINI, M.G., RUGANRLI, C. (1991), "Age-related changes in interleukin-2 responsiveness of resisting and active human mononuclear cells". *Haematologica*, 76, 1: 14-19.

- FLYNN, M.G., FAHLMAN, M., BRAUN, W.A., LAMBERT, C.P., BOUILLON, L.E., BROLINSON, P.G., ARMSTRONG, C.W. (1999), "Effects of resistance training on selected indexes of immune function in elderly women". *J Appl. Sports*, 86: 1905-1913.
- GIUNTA, S. (2006), "Is inflammaging an auto[innate]immunity subclinical syndrome?". *Immunity & Ageing*, 3, 12: 1-2.
- HOBEIKA, C.P. (1999), "Equilibrium and balance in the elderly." *Ear. Nose Throat J.*, 78, 8: 558-562, 565-566.
- HUNTER, G.R., MCCARTHY, J.P., BAMMAN, M.M. (2004), "Effects of resistance training on older adults". *Sports Med*, 34, 5: 329-348.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. "Projeção da População do Brasil por sexo e idade 1980-2050", Revisão 2008, Rio de Janeiro. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em: 22 maio 2010.
- JENNY, N.A., TRACY, R.P., OGG, M.S., LUONG L. A., KULLER, L.H., ARNOLD, A.M. et al. (2002), "In the elderly, interleukin-6 plasma levels and the -174g>c, polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease". *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 22, 12: 2066 - 2071.
- JYLHÄ, M., PAAVILAINEN, P., LEHTIMÄKI, T., GOEBELER, S., KARHUNEN, P.J., HERVONEN, A. et al. (2007), "Interleukin-1 Receptor Antagonist, Interleukin-6, and C-Reactive Protein as Predictors of Mortality in Nonagenarians: The Vitality 90+ Study." *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, 62, 9:1016 - 1021.
- KADO, S., NAGATA, N. (1999), "Circulating intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and E-selectin in patients with type 2 diabetes mellitus". *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 46, 2: 143-148.
- KOHUT, M.L., McCANN, D.A., RUSSELL, D.W., KONAPKA, D.N., CUNNICK, J.E., FRANKE, W.D., CASTILLO, M.C., REIGHARD, A.E., VANDERAH, E. (2006), "Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of β -blockers, BMI, and psychological factors in older adults". *Brain, Behavior, and Immunity*, 20, 3: 201-209.
- KOVRT, W.M., BLOOMFIELD, S.A., LITTLE, K.D., NELSON, M.E., YINGLING, V.R., AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE (2004), "American College of Sports Medicine Position Stand: physical activity and bone health". *Med. Sci. Sports Exerc.*, 36, 11:1985-1996.
- KRABBE, K.S., PEDERSEN, M., BRUNSGAARD, H. (2004), "Inflammatory mediators in the elderly". *Exp Gerontol.*, 39, 5: 687-699.
- LAURETANI, F., RUSSO, C.R., BANDINELLI, S., BARTALI, B., CAVAZZINI, C., DI IORIO, A. et al. (2003), "Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia". *J. Appl. Physiol.*, 95, 5: 1851 – 1860.
- LICASTRO, F., GRIMALDI, L.M., BONAFE, M., MARTINA, C., OLIVIERI, F., CAVALLONE, L. et al. (2003), "Interleukin-6 gene alleles affect the risk of Alzheimer's disease and levels of the cytokine in blood and brain." *Neurobiol. Aging.*, 24, 7: 921-926.
- MCEACHERN, M.J., KRAUSKOPF, A., BLACKBURN, E.H. (2000), "Telomeres and their control". *Annu. Rev. Genet.*, 34:331-358.
- MILLER, R.A., GARCIA, G., KIRK, C.J., WITKOWSKI, J.M. (1997), "Early activation defects in T lymphocytes from aged mice". *Immunology Rev.*, 160: 79-90.

- NEVES JR, S.C., LIMA, R.M., SIMÕES, H.G., MARQUES, M.C., REIS, V. M., DE OLIVEIRA, R.J.J. (2009), "Resistance exercise sessions do not provoke acute immunosuppression in older women". *Strength Cond Res*, 23, 1:259-265.
- NICKLAS, B.J., AMBROSIUS, W., MESSIER, S.P., MILLER, G.D., PENNINX, B.W.J.H., LOESER, R.F., PALLA, S., BLEECKER, E., PAHOR, M. (2004), "Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: a randomized controlled clinical Trial". *The American Journal Clinical of Nutrition, Bethesda*, 79, 4: 544-551.
- NICKLAS, B.J., BRINKLEY, T.J. (2009), "Exercise Training as a Treatment for Chronic Inflammation in the Elderly". *Exerc. and Sport. Sci. Rev.*, 37, 4:165-170.
- PAWELEC, G., HIROKAWA, K., FULOP, T. (2001), "Altered T cell signally in ageing". *Mech. Ageing Dev.*, 122, 14: 1613-1637.
- PEDERSEN, B.K., HOFFMAN-GOETZ, L. (2000), "Exercise and the immune system: regulation, integration and adaptation". *Physiol. Rev.*, 80, 3: 1055-1081.
- PEREIRA, L.S.M., NARCISO, F.M.S., OLIVEIRA, D.M.G., COELHO, F.M., SOUZA, D.G., DIAS, R.C. (2009), "Correlation between manual muscle strength and interleukin-6 (IL-6) plasma levels in elderly community-dwelling women". *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 48, 3: 313-316.
- PESCATELLO, L.S., FRANKLIN, B.A., FAGARD, R., FARQUHAR, W.B., KELLEY, G.A., RAY, C.A., AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE (2004), "American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension". *Med. Sci. Sports Exerc.*, 36, 3: 533-553.
- PETERSEN, A.M.W., PEDERSEN, B.K. (2005), "The anti-inflammatory effect of exercise". *Journal of applied Physiology*, 98, 4:1154-1162.
- PRESTES, J., SHIGUEMOTO, G.E., BOTERO, J.P., FROLLINI, A.B., DIAS, R., LEITE, R.D., et. al (2009), "Effects of Resistance Trainng on Resistin, Leptin, Cytokines, and Muscle Force in Elderly Post-Menopausal Women". *J. Sports Sci.*, 27, 14:1607-1615.
- RAMOS, L.R. (2003), "Fatores determinantes do envelhecimento saudável em idosos residentes em centro urbano: Projeto Epidoso, São Paulo". *Cadernos de Saúde Pública*; 19, 3:793-798.
- REZK, C.C., MARRACHE, R.C., TINUCCI, T., MION JR, D., FORJAZ, C.L. (2006), "Post-resistance exercise hypotension, hemodynamics, and heart rate variability: influence of exercise intensity". *Eur. J. Appl. Physiol.*, 98, 1: 105-112.
- RINK, L., CAKMAN, I., KIRCHNER, H. (1998), "Altered cytokine production in the elderly". *Mech. Ageing Dev.*, 102, (2-3):199-209.
- TARAZONA, R., SOLANA, R., OUYANG, Q., PAWAELEC, G. (2002), "Basic biology and clinical impact of immunosenescence". *Exp. Gerontol.*, 37, 2-3:183-189.
- TONET, A.C., NOBREGA, O.T., (2008), "Imunosenescência: a relação entre leucócitos, citocinas e doenças crônicas". *Ver. Bras. Geriatr. Gerontol.*, 11, 2: 259-273.
- STRAUB, R.H., TANKÓ, L.B., CHRISTIANSEN, C., LARSEN, P.J., JESSOP, D.S. (2008), "Higher physical activity is associated with increased androgens, low interleukin 6 and less aortic calcification in peripheral obese elderly women". *The Journal of Endocrinology*, 199, 1: 61-68.