

## ***Resumo***

Com o processo de envelhecimento ocorrem alterações fisiopatológicas a diversos níveis no organismo. Denomina-se por imunossenescência, a gradual deterioração do sistema imune, que ocorre com o envelhecimento, e que se pode associar a diminuição da função imunitária ou da sua regulação. Este processo torna os idosos mais susceptíveis a infecções, doenças auto-imunes e neoplasias.

Para fazer face aos efeitos da imunossenescência, a actividade física moderada apresenta-se como uma possível terapêutica. É necessário analisar as alterações induzidas pelas imunossenescência e documentar os efeitos da actividade física moderada nos vários componentes que integram o sistema imune de indivíduos idosos, a nível quantitativo e qualitativo.

Com o envelhecimento assiste-se a um decréscimo dos vários elementos da imunidade inata e adquirida, com excepção: das células NK (com alterações ainda não esclarecidas), dos neutrófilos (com capacidade fagocitária aumentada) e da actividade inflamatória e do complemento (aumentadas).

Verifica-se que a prática de actividade física, regular e moderada, na população geriátrica, atenua o declínio dos diversos parâmetros imunológicos, com excepção dos linfócitos B, que não apresentam alterações relevantes, e das células NK, cujos autores não são consensuais.

A actividade física apresenta-se, portanto, como uma medida acessível e de baixo custo, para atingir um envelhecimento mais saudável e com qualidade de vida.

Contudo, mais estudos são necessários, de forma a esclarecer determinadas questões que permanecem em aberto: mecanismos de actuação da actividade física sobre o sistema imunitário e que características são necessárias ao exercício e idoso, para os efeitos se exprimirem.

**Palavras chave:** envelhecimento; idoso; exercício físico; actividade física; imunossenescência; função imunológica

### ***Abstract***

With the aging process pathophysiological changes can occur at different levels in the body. Immunosenescence can be defined as the gradual deterioration of the immune system that occurs with aging and that can be associated with decreased immune function or its regulation. This process makes the elderly more susceptible to infections, autoimmune diseases and cancer.

To address the effects of immunosenescence, moderate physical activity is presented as a possible therapy. It is necessary to analyze the changes induced by immunosenescence and document the effects of physical activity in the various components that make up the immune system of the elderly, both quantitatively and qualitatively.

With aging, it can be observed a decrease in the various elements of the innate and acquired immunity, except for: NK (with amendments still unclear), neutrophils (phagocytic capacity increased) and the inflammatory activity and complement (increased).

It appears that regular and moderate physical activity, in the geriatric population, attenuates the decline of several immunological parameters, with the exception of B lymphocytes, which do not show significant changes, and NK cells, whose authors are not consensual.

Physical activity can be, therefore, seen as an affordable and low cost measure, to achieve a healthier aging and quality of life.

However, more studies are needed in order to clarify certain issues that remain open: mechanisms of action of physical activity on the immune system and which features are necessary for the exercise and the elderly, for the purposes of expressing themselves.

**Key words:** elderly; aging; exercise; physical activity; immunosenescence; immune function

## ***Introdução***

O sistema imune é constituído por dois subtipos de imunidade, a imunidade inata e a adquirida, que apesar de possuírem características e funções distintas, apresentam interconexão, influenciando-se mutuamente. A imunidade inata é a primeira linha de defesa contra organismos invasores, actuando rapidamente, mas de modo inespecífico. O sistema imune adaptativo age como uma segunda linha de defesa específica, quando a resposta inata é insuficiente. Protege também contra a reexposição ao mesmo elemento patogénico, devido à sua capacidade de memória. Cada uma dessas subdivisões principais do sistema imune possui componentes celulares e humorais, através dos quais executam a protecção do organismo.

As células do sistema imunitário têm origem na medula óssea e incluem células mielóides (neutrófilos, basófilos, eosinófilos, macrófagos e células dendríticas) e linfóides [linfócitos B, linfócitos T e células natural killer (NK)], que se diferenciam segundo etapas diferentes. A célula mielóide progenitora produz, na medula óssea, eritrócitos, plaquetas, neutrófilos, monócitos/macrófagos e células dendríticas enquanto que as células linfóides progenitoras produzem células NK, T e B. Para o desenvolvimento das células T, as células precursoras de células T migram para o timo onde se diferenciam em dois tipos distintos: as células T auxiliares CD4<sup>+</sup> e as células T pré-citotóxicas CD8<sup>+</sup>. Dois tipos de células T auxiliares são produzidos no timo: as células Th1, que auxiliam as células pré-citotóxicas CD8<sup>+</sup> a se diferenciarem em células T e as Th2, que ajudam as células B a se diferenciarem em plasmócitos, que secretam, por sua vez, anticorpos. As citocinas representantes de uma resposta Th1 são a interleucina 2 e interferão  $\gamma$ , enquanto que citocinas como IL-4, IL-6 e IL-10 são mais indicativas de uma resposta Th2.

As células memória consistem em células efectoras que após contacto com o antigénio não sofrem apoptose, permanecendo no organismo com especificidade para esse antigénio, proporcionando uma resposta mais rápida, à mesma ameaça no futuro. A geração de células de memória é um dos princípios subjacentes à vacinação.

Com o envelhecimento ocorrem alterações fisiopatológicas a diversos níveis no organismo. Denomina-se por imunossenescência, a gradual deterioração do sistema imune que ocorre com o envelhecimento e que se pode associar a diminuição da função imunitária ou da sua regulação [Shephard e Shek (1995)]. Este processo afecta o sistema imunitário nas suas duas vertentes: imunidade inata e imunidade adaptativa, susceptibilizando a população idosa à doença.

São necessárias medidas para atenuar os efeitos da imunossenescência, ainda que o envelhecimento do sistema imunológico, tal como dos restantes sistemas do organismo, seja inexorável. A prática de actividade física apresenta-se como uma opção atraente, para retardar ou prevenir o declínio do sistema imunológico.

Importa sumariar as diferentes alterações que ocorrem no sistema imunitário aquando do envelhecimento e suas repercussões, bem como o impacto da prática de actividade física moderada e regular neste processo.

## ***Metodologia***

Com recurso à PubMed, MedlinePlus e BioMedCentral, procedi à pesquisa de artigos segundo as seguintes palavras-chave: *elderly, aging, exercise, physical activity, immunosenescence, immune function*, de forma a recolher e analisar a informação disponível para a elaboração do presente trabalho.

## ***Imunossenescência***

### ➤ ***Imunidade inata***

A imunidade inata compreende células (macrófagos, células dendríticas, células NK, neutrófilos) e sistemas moleculares (complemento, inflamação). As células dendríticas bem como os macrófagos estabelecem conexão entre a imunidade inata e adaptativa.

#### ○ *Macrófagos*

Os macrófagos desempenham funções fundamentais na defesa do organismo: apresentação de antígenos às células memória, produção de citocinas, produção de espécies reactivas de nitrogénio e oxigénio e limpeza de restos celulares.

No estudo das alterações macrofágicas relacionadas com o envelhecimento faz-se uso de modelos animais experimentais de infecção e estudos de observação de humanos infectados. Uma vez que a obtenção de macrófagos puros de seres humanos é logisticamente difícil, os investigadores em geral, fazem uso de células mononucleares de sangue periférico contendo progenitores imaturos de macrófagos, os monócitos. Usando esta metodologia, a função dos macrófagos é indistinguível da dos monócitos.

A apresentação de antígenos por monócitos de idosos encontra-se comprometida devido a possíveis alterações na expressão do gene MHC classe II [Villanueva *et al.* (1990)], bem como da actividade das proteínas em resposta à infecção [Njemini *et al.* (2005)]. Num estudo humano, no qual se obteve macrófagos directamente dos pulmões, os investigadores encontraram uma diminuição na função acessória destas células [Zissel *et al.* (1999)].

A produção de citocinas em resposta ao vírus respiratório sincicial *in vitro* encontra-se diminuída em indivíduos idosos em comparação com indivíduos mais jovens [Looney *et al.* (2002)]. Quando Gon *et al.* (1996) compararam grupos de pacientes idosos e jovens padecendo de pneumonia, verificaram que os pacientes idosos apresentavam níveis mais baixos de diversas citocinas de fase aguda em relação aos mais jovens.

Macrófagos peritoneais isolados de roedores geralmente apresentam diminuição da produção de citocinas [IL-1, factor de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ )] e espécies reactivas de oxigénio quando estimulados *in vitro* com mitogénico, ligando-receptor específico, ou vírus [Wallace *et al.* (1995); Alvarez, E. *et al.* (1996); Khare *et al.* (1996-97); Renshaw *et al.* (2002); Kohut *et al.* (2004)]. Verifica-se também diminuição da actividade citotóxica, fagocitária e anti-tumoral [Wallace *et al.* (1995), Effros (2003)]. A secreção de IL-6, estimulada por lipopolissacarídeo (LPS), em macrófagos peritoneais *in vitro*, não apresentou alterações com a idade, e a IL-12 aumentou nos estudos desenvolvidos por Kohut *et al.* (2004). Em contraste, os macrófagos alveolares e de baço de murinos estimulados geralmente produzem altos níveis de citocinas (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-12) e óxido nítrico quando comparado com murinos mais jovens [Han *et al.* (1995), Tasat *et al.* (2003), Kohut *et al.* (2004)]. Excepções a estas tendências gerais têm sido registradas [Koike *et al.* (1999)]. Os efeitos da imunossenescência na função dos macrófagos variam, portanto, consoante o tecido do organismo considerado, sugerindo que cada tecido possui um microambiente específico que influencia as mudanças relacionadas com o envelhecimento [Kohut *et al.* (2004)]. Assim, os efeitos da imunossenescência sobre os macrófagos são devidos a mudanças intrínsecas e extrínsecas ao próprio macrófago [Gomez *et al.* (2005)].

Uma vez afectada a imunidade inata e dada a ligação estabelecida pelos macrófagos entre as duas vertentes do sistema imunitário, a imunidade adaptativa também é alvo de alterações.

A imunossenescência está, de um modo geral, associada a um declínio geral na função dos macrófagos [Sebastian *et al.* (2005)], possivelmente devido à capacidade diminuída de macrófagos para responder à activação ou devido a um declínio no sinal de activação de outras células. Van den Biggelaar *et al.* (2004), sugeriu que tanto a fragilidade como a mortalidade se associam a prejuízo na produção de citocinas pro-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) e anti-inflamatórias (IL-1Ra, IL-10), quando estimuladas por LPS.

A sua menor eficiência no desempenho das suas funções sugere uma menor capacidade no combate a infecções [Miller (1996)], que pode explicar maiores taxas de mortalidade devido a gripe ou pneumonia em idosos [Zissel *et al.* (1999)]. A menor eficácia da vacinação neste sector etário também se pode dever aos efeitos da imunossenescência sobre a função macrofágica [Garg *et al.* (1996)].

- *Células dendríticas*

As células dendríticas (CD) residem nos tecidos linfóides e têm como função a apresentação de antígenos às células B activadas e às células T, sendo cruciais para a iniciação da resposta imune adaptativa.

São escassos os estudos relativos aos efeitos do envelhecimento nas CD, contudo, alguns dos dados publicados sugerem que o envelhecimento se associa a declínio da sua função. Shodell e Siegal (2002) demonstraram declínio no número de células dendríticas em sangue periférico, bem como menor capacidade na produção de IFN- $\alpha$ , relacionadas com a imunossenescência. Num estudo com ratos foi sugerido que a eficiência de processamento de antígenos se apresentava diminuída [Aydar *et al.* (2004)].

Em contraste com estes resultados, Steger *et al.* (1996) relatou efeito nulo do envelhecimento sobre as CD humanas de sangue periférico quando cultivadas *in vitro* com

macrófagos e factor estimulador de colónias de granulócitos (GM-CSF) e IL-4. Um estudo demonstrou que CD derivadas de monócitos humanos apresentavam função, morfologia e fenótipo semelhantes entre os indivíduos jovens e idosos [Lung *et al.* (2000)].

Em suma, o envelhecimento pode ter repercussão em apenas alguns tipos de CD e funções específicas.

- *Células NK*

As células NK eliminam células infectadas através da sua actividade citotóxica (desgranulação e libertação de enzimas que activam os mecanismos de apoptose da célula afectada), por mecanismos semelhantes aos empregues pelos linfócitos CD8+, contudo sem a necessidade de reconhecimento prévio de um antigénio específico. Têm um papel importante no combate a infecções virais e células tumorais. São quimicamente caracterizadas pela presença de CD56 e ausência de CD3.

Com o processo de imunossenescência, o número de células NK aumenta [Plackett *et al.* (2004)] ou mantém os seus valores inalterados [Krishnaraj e Blandford (1988)]. Verifica-se consenso quanto à capacidade citotóxica das células NK, que diminui em cada célula [Miyaji *et al.* (1997)]. A capacidade de produção de IL-4 pelas NK aumenta com a imunossenescência [Plackett *et al.* (2004)].

São necessários estudos adicionais para esclarecer os efeitos do envelhecimento sobre as células NK.

○ *Neutrófilos*

Os neutrófilos são as células brancas mais prevalentes no sangue, sendo os primeiros a atingir as áreas de inflamação, tendo uma grande capacidade de fagocitose e também de libertação de grânulos, com destruição do elemento patogénico, sobretudo bactérias e fungos.

A capacidade fagocitária dos neutrófilos encontra-se aumentada com o envelhecimento [Tsukamoto *et al.* (2002)], mas os efeitos relativos à libertação de grânulos e citocinas não são claros, apresentando divergências consoante os estímulos ou estilos de vida [Miyaji *et al.* (2000), Plackett *et al.* (2004)]. A capacidade de quimiotaxia encontra-se possivelmente diminuída [Simons e Reynolds (1990)].

○ *Complemento e Inflamação*

O sistema complemento constituído por um conjunto de proteínas, desempenha funções de defesa na imunidade inata e adaptativa, através das vias: clássica, da lectina ou alternativa. As suas funções principais são: defesa contra infecções, eliminação dos complexos antigénio-anticorpo da circulação e mediação inflamatória (alguns dos seus fragmentos).

Na população idosa, a actividade inflamatória [Boren e Gershwin (2004)] e do sistema complemento [Waitumbi *et al.* (2004)] encontram-se aumentadas.

➤ ***Imunidade adaptativa***

A imunidade adaptativa que se origina após o contacto com certo agente invasor inclui os linfócitos B, os linfócitos T, as citocinas secretadas e os componentes recrutados da

imunidade inata. Uma vez que a imunidade inata e adaptativa actuam de forma interligada, as mudanças geradas pela imunossenescência na imunidade inata repercutem-se na adaptativa.

○ *Linfócitos B*

Após o contacto com o antigénio, os linfócitos B maduros diferenciam-se em plasmócitos, que segregam anticorpos com especificidade para o antigénio.

De forma não tão marcada como os linfócitos T, os linfócitos B apresentam alterações relacionadas com a imunossenescência. O número de linfócitos B no sangue diminui com o envelhecimento, bem como a sua produção no centro germinativo [Aydar *et al.* (2004)]. A função linfocitária apresenta-se alterada, com diminuição quantitativa de anticorpos, bem como da sua eficiência [Frasca *et al.* (2005)].

Num artigo clássico, os investigadores isolaram células B de indivíduos jovens (~ vinte cinco anos de idade) e idosos (~ oitenta e cinco anos de idade), estimulando-os repetidamente com uma proteína de *Staphylococcus*, verificando posteriormente as diferenças na função da célula B. As células B de adultos mais velhos tinham capacidade proliferativa semelhante, mas menor capacidade de diferenciação celular em plasmócitos, em comparação com adultos jovens. Esta incapacidade de diferenciação não foi devido à estimulação disfuncional das células T, como culturas experimentais demonstraram [Ennist *et al.* (1986)].

Alguns efeitos do envelhecimento podem ser devidos a alterações intrínsecas às células B como: diminuição da transdução de sinal no receptor da célula B [Whisler e Grants (1993)].

A concentração de anticorpos pode ou não diminuir com a idade, mas a proporção de anticorpos funcionais diminui [Smith (2004)]. Isto pode ser devido, em parte, ao estímulo disfuncional por DC ou macrófagos [Aydar *et al.* 2004, Burton *et al.* (1991)].

De uma forma geral, os níveis anticorpos apresentam-se mais baixos [Powers *et al.* (1993)] e com menor afinidade para o antigénio [Nicoletti *et al.* (1993)], mas as subclasses de anticorpos não são universalmente afectadas pelo envelhecimento. Mais pesquisas sobre o nível de protecção oferecido por título de anticorpos são necessárias, para determinar a importância clínica do título de anticorpos e subclasses alteradas.

○ *Vacinação*

As taxas de eficácia de vacinação são inferiores na população idosa [Nichol (2005)]. Num estudo que incidia na resposta à vacina inactivada contra a gripe em humanos, foi demonstrado que com o envelhecimento a resposta IgG1 diminuiu, mas não a IgG3 [Powers, D. C. *et al.* (1994)]. Da mesma forma, os níveis de IgG1 e IgG2 mudam com a idade aquando vacinação pneumocócica [Lottenbach *et al.* (1999)].

○ *Linfócitos T*

Durante a imunossenescência como o timo involui, as células T, que possuem um papel central na função imunitária, apresentam alterações na sua distribuição e função [Aspinall e Andrew (2000)], com declínio de função, diminuição no número global de células T e alterações na composição das subpopulações [Linton e Thoman (2001)].

As modificações podem-se justificar pelo acumular de células T memória e diminuição de células T naive capazes de responder a novos antigénios [Hong *et al.* (2004); Naylor *et al.* (2005)], alterações na expressão de moléculas de superfície [Schwab *et al.*, (1992), Xu *et al.* (1992)], alterações intracelulares de sinalização [Ohkusu *et al.* (1997)], aumento das taxas de apoptose [McLeod (2000)] ou diminuição da capacidade proliferativa

[Castle *et al.* (1999)], dependente da produção reduzida de factores hormonais como timulina, timopentina e timosinas [Mocchegiani, E. *et al.* (2004)].

A proporção de células de memória versus células naïve aumenta com o envelhecimento [Romanyukha e Yashin (2003)]. O sucessivo contacto com patógenos ao longo do tempo, origina uma tendência de produção de células memória pelo sistema imunitário, pois o organismo possui capacidade limitada de sustentar células. Essas alterações têm sido associadas à imunossenescência [Hong *et al.* (2004)]. A população idosa encontra-se, desta forma, especialmente vulnerável a novos elementos patogénicos, permanecendo dúvidas quanto à capacidade de resposta imunitária das células memórias perante reexposições antigénicas. O aumento da proporção memória pode dever-se à perda de regulação do ciclo celular e reparo de DNA e à ausência de apoptose por deficiência de p53 [Ohkusu-Tsukada e Isobe (1999)] ou diminuição da expressão do antigénio Fas (CD95) [(Aggarwal (1998)].

As células T CD4 e CD8 não são afectadas de modo homogéneo pelo processo da imunossenescência, contudo algumas das alterações são comuns.

A sub-população de células T, as células T helper (Th), apresenta alterações de declínio com a idade: diminuição do número absoluto em circulação [Utsuyama *et al.* (1992)] e alterações funcionais como: diminuição de expressão de CD28 [Vallejo (2005)], diminuição de produção de citocinas Th1 (IL-2 e interferon  $\gamma$ ), mas aumento de produção de citocinas Th2 (IL-4), dominando a resposta de citocinas Th2 [Alberti *et al.* (2006)]. Esta desregulação do balanço Th1/Th2 pode contribuir para o aumento de infecções na população idosa [Rink *et al.* (1998)].

Uma molécula de superfície celular de interesse particular é CD28, presente em todas as células T CD4+ e algumas células CD8+. É através da sinalização por CD28 que ocorre a estimulação para produção de citocinas nas células Th [Bian *et al.* (2005)], sendo o declínio da expressão de CD28 uma das mais importantes alterações na proliferação das células T [Vallejo (2005)]. Este défice aumenta a incidência de infecções e doenças auto-imunes na população idosa [Vallejo (2005)].

A expressão de CD25 pelos linfócitos (receptor da IL-2) pode ser considerada como marcador de activação das células T, juntamente com CD28. Verifica-se um declínio deste marcador com o processo de imunossenescência [Xu *et al.* (1992)].

Além das alterações fenotípicas ao nível da superfície da célula, a imunossenescência também envolve alterações intracelulares ao nível molecular. Aquando da apresentação do antígeno, as células T demonstram capacidade diminuída em responder ao antígeno, em comparação com indivíduos jovens [Schwab *et al.* (1992)]. Uma possível explicação é de que as células T de indivíduos mais velhos são menos eficientes na montagem de um complexo de sinalização no local de apresentação de antígeno. [Tamir *et al.* (2000)].

### ***Efeitos da actividade física***

A imunossenescência susceptibiliza a população idosa a infecções [Nichol (2005)], doenças auto-imunes [Hasler e Zouali (2005)] e neoplasias [Sarkar e Fisher (2006)]. A infecção nos indivíduos idosos é geralmente mais grave, por vezes, manifestando sintomas exclusivos para esta população [Gavazzi e Krause (2002)]. Esta susceptibilidade à doença acarreta custos sociais, económicos e médicos aos diversos países, sobretudo aos

desenvolvidos (nos quais a população idosa se encontra em crescendo), com visitas médicas, cuidados de enfermagem e hospitalização [Nichol (2005)]. É necessário o estudo de estratégias que possam fazer face a esta vulnerabilidade à doença.

Diversas são as opções sugeridas no combate aos efeitos da imunossenescência: actividade física, vacinação, restrição calórica, alterações alimentares, suplementação à base de plantas ricas em anti-oxidantes, manipulação hormonal, modelação endócrina e imunitária.

A involução tímica pode ser afectada por factores micro-ambientais como hormonas e citocinas, pelo que acções a este nível repercutem-se no desempenho imunitário. A melatonina demonstrou corrigir muitos dos efeitos da imunossenescência na actividade endócrina do timo, bem como na disfunção imunitária dos timócitos e linfócitos do sangue periférico, e células do baço [Mocchegiani *et al.* (1994)]. A citocina IL-12 desempenha também um papel fundamental na inibição da involução do timo [Ludviksson *et al.* (1999)].

Das medidas citadas, a vacinação e a actividade física são as mais estudadas.

A vacinação da população idosa é uma via de combate às infecções, reduzindo o número de hospitalizações, a morbilidade e a mortalidade [Meyer (2001)]. Contudo, a vacinação apresenta menores taxas de eficácia nos indivíduos idosos em comparação com adultos jovens [Nichol (2005)].

O exercício físico moderado apresenta-se como uma medida viável para fazer face aos efeitos da imunossenescência [Kohut e Senchina (2004)], sendo de baixo custo, não invasiva, fácil de implementar e passível de realizar em qualquer casa ou instalação médica [Kohut e Senchina (2004)]. É neste contexto que a Organização Mundial de Saúde, desde 1995, aquando do lançamento de um novo programa de saúde para idosos, destaca a importância da

actividade física como forma de prevenir a doença e manter o bem-estar da população em idades avançadas. De facto, definindo-se saúde como bem-estar físico, mental e social das populações e sabendo-se que a actividade física está associada a benefícios físicos, psíquicos e sociais, talvez nenhuma outra medida preventiva possa concorrer de modo tão global como esta para atingir o objectivo da definição.

Num grande estudo, que incluiu adultos mais velhos e jovens foi demonstrado que o risco de desenvolver pneumonia adquirida na comunidade diminuiu com o aumento da actividade física em mulheres [Baik *et al.* (2000)]. Mulheres com idades compreendidas entre os cinquenta e cinco aos oitenta foram seguidas durante seis anos, tendo sido a inactividade física associada com um risco aumentado de hospitalização devido a infecção [Leveille *et al.* (2000)]. Kostka e colaboradores (2000) seguiram idosos com idades entre sessenta e seis e oitenta e quatro anos, durante um ano, para avaliar o número de infecções do trato respiratório superior (ITRS) por ano. A maior protecção contra as ITRS parece estar relacionada com altos níveis de actividade física (equivalente a sete quilómetros de corrida / dia ou caminhar noventa minutos por dia a uma velocidade de aproximadamente dezanove a vinte minutos por quilometro) [Kostka *et al.* (2000)].

➤ ***Efeitos da actividade física no sistema imunitário de idosos***

○ *Linfócitos*

A actividade física provoca alterações nas subpopulações leucocitárias, em termos de imunidade inata [Malaguarnera *et al.* (2008)] e imunidade adquirida. Surgem alterações na

contagem total de linfócitos, bem como na distribuição das subpopulações linfocitárias, o que influencia a capacidade de proliferação linfocitária [Nielsen e Pedersen (1997)].

A proliferação linfocitária induzida por mitógeno (PHA ou pokeweed mitogen [PWM]) é maior em idosos activos (prática de corrida) [Nieman *et al.* (1993); Shinkai *et al.* (1995), (1998)] relativamente a idosos sedentários. Quando é utilizado o vírus influenza como estímulo, a proliferação linfocitária é também mais intensa nos idosos activos [Kohut *et al.* (2002)].

Os estudos realizados sugerem que o exercício aeróbio pode aumentar a resposta dos linfócitos T, mas programas de exercício físico de longo prazo, em comparação com os de curto prazo, induzem um maior efeito. Exemplo disso é um maior acréscimo na proliferação de células T ao mitogénico após dez meses de exercício aeróbio [Lee *et al.* (2004)] em relação a uma sequência de apenas seis [Woods *et al.* (1999)]. Realça-se que não se verificam alterações após doze semanas de exercício semelhante (Nieman *et al.* 1993). Também a prática de exercício de resistência, de dez a doze semanas, não altera a proliferação a mitogénicos [Flynn *et al.* (1999), Rall *et al.* (1996)].

Wang *et al.* (2000) demonstrou que a diminuição da actividade da proteína cinase C (PKC) no citosol e nas membranas dos linfócitos devida à imunossenescência, era menor em idosos activos. Uma vez que PKC é importante para a activação da célula T, a prática de actividade física gera uma melhor estimulação policlonal.

A expressão CD28 é maior em idosos activos em comparação com sedentários, segundo Ogawa *et al.* (2003). Foi sugerido em estudos anteriores, que o aumento de células CD28 +, em idosos activos, se relaciona com a redução do stress oxidativo e dos níveis de TNF- $\alpha$  [Avula *et al.* (2001), Tsukui *et al.* (2000)].

Alguns estudos reportam um aumento no número de absoluto de células T e células Th [Koizumi *et al.* (2003)], e na expressão de IL-2R nas células T [Kohut *et al.* (2004)] em idosos que praticam exercício físico moderado combinado (resistência e exercício aeróbico) ou programas de treino de exercício aeróbico. Shinkai *et al.* (1995) reportou que a produção de IL-2 (estimulada por PHA), interferon  $\gamma$  e IL-4, em idosos que praticavam corrida, eram mais elevados do que em idosos sedentários. A população geriátrica que pratica exercício físico regular promove a produção de citocinas para resposta imunitária Th1.

Verifica-se, assim, um desvio do balanço Th1/Th2 no sentido Th1 com a prática de exercício. Um possível mecanismo explicativo do aumento de células Th1 e ausência de alterações a nível de Th2 relaciona-se com a proteína supressora da sinalização da citocinas 3, que aumenta com a idade [Tortorella *et al.* (2006)]. Contudo, não há estudos que elucidem a relação entre a proteína e os efeitos da actividade física. Kohut, Thompson *et al.* (2004) sugeriram outra explicação, segundo a qual, o aumento repetido de catecolaminas em circulação que ocorre em cada turno de exercício físico pode ter um grande impacto sobre as células Th1 produtoras de IL-2 e IFN- $\gamma$ , uma vez que expressam receptores  $\beta$ 2-adrenérgicos, enquanto as células Th2 não.

É notória uma maior sensibilidade dos linfócitos CD8 ao treino físico. Os linfócitos CD8 têm maior número de receptores  $\beta$ -adrenérgicos que os CD4 [Maisel *et al.* (1990)], sendo assim mais eficazmente estimulados. Uma vez que linfócitos CD8 são mais adversamente afectados pelo envelhecimento é provável que a resposta ao treino físico seja também maior.

Raso *et al.* (2007) não verificou contudo qualquer efeito benéfico nas células T ou na expressão de CD28 e IL-2R, praticando exercício moderado de resistência. Possivelmente o tipo de exercício físico influenciou as variáveis que foram analisadas.

O efeito da actividade física pode ser também observado a nível das células naive e células memória, com alteração na razão células naive/células memória, devido a diminuição de células memória e aumento de células naive. Woods *et al.* (1999) documentou um aumento na percentagem e número de CD40- e CD8- células naive (CD45RA+) e uma diminuição nas células memória CD4+ (CD45RO+), após seis meses de exercício físico moderado em indivíduos idosos versus um controlo. Woods *et al.* (2003) demonstrou que quatro meses de exercício físico aumentam significativamente a percentagem de CD4 + e CD8 + naive em células de idosos, mas não em ratos jovens. Além disso, verificou que o número de células de memória diminuiu, mas o número de células naive não se alterou. Resultados similares foram observados após oito semanas de exercício moderado em outro estudo, com os resultados a sugerirem declínio percentual de células memória em ratos idosos [Kohut, Thompson *et al.* (2004)]. Estes dados iniciais em modelos animais são promissores, restando saber se os mesmos efeitos se expressam em seres humanos. Além disso, identificar os mecanismos que conduzem a esta mudança no ratio de célula de memória é outro importante objectivo de pesquisas futuras neste domínio.

Guedner *et al.* (1997), verificou que a expressão de CD 25, em resposta à activação por mitógeno, era maior em mulheres activas do que inactivas (idades compreendidas entre sessenta e noventa e oito anos).

O número de linfócitos B não apresenta modificações significativas perante a realização de exercício físico regular, o que poderá ser atribuído à dessensibilização dos

receptores  $\beta$ -adrenérgicos linfocitários provocada pelo treino físico, tornando-os menos sensíveis à estimulação pelas catecolaminas [Butler *et al.* (1982)]. Também o facto do número de linfócitos B não diminuir significativamente com o envelhecimento poderá justificar a sua não resposta, pois o exercício físico parece influenciar especialmente as sub-populações que se encontram claramente diminuídas com a imunossenescência [Laperriere *et al.* (1990)].

- *Macrófagos*

A função dos macrófagos também é afectada pelo declínio da função imune. Um estudo mostrou que o exercício regular e moderado (cinco dias/semana, quarenta e cinco minutos/dia, durante dezasseis semanas) em ratos idosos, aumenta a capacidade dos macrófagos peritoneais no combate a células tumorais *in vitro* [Lu *et al.* (1999)]. Além disso, os resultados indicaram que o óxido nítrico seria o responsável pelo aumento induzido na função macrofágica anti-tumoral. Num estudo separado de camundongos idosos, o exercício físico (cinco dias/semana, quarenta e cinco minutos/dia, nove semanas) reverteu o declínio na produção de TNF- $\alpha$  por macrófagos peritoneais estimulados por LPS/IFN- $\gamma$  [Kohut *et al.* (2004)]. Mais estudos sobre os efeitos do exercício sobre macrófagos idosos são necessários, mas estes estudos iniciais demonstram alguma possibilidade em reverter algumas das alterações relacionadas com a imunossenescência a nível dos macrófagos.

- *Células NK*

Idosos corredores apresentaram maior actividade das células NK citotóxicas em relação a indivíduos sedentários em dois estudos [Nieman *et al.* (1993), Shinkai *et al.* (1998)], mas nenhuma diferença foi encontrada por Shinkai *et al.* (1995). Woods *et al.* (2000) observou uma tendência de aumento na actividade das células NK, aquando da prática de exercício físico aeróbio, durante seis meses. Mas, na realização de um programa de exercício

físico aeróbio durante doze semanas [Fahlam *et al.* (2000)] ou exercício de resistência durante dez semanas [Nieman *et al.* (1993)], não se verificaram alterações na actividade destas células. A acção do exercício sobre a actividade das células NK é alvo de estudo de diversos autores, contudo ainda se encontra por esclarecer o impacto do exercício físico sobre estas células. É sugerido que em programas de curta duração não se verificam alterações nas células NK e que em programas de longa duração se observam ligeiros incrementos na função das células NK. Importa definir qual a duração específica do programa de actividade física, para que se observem os efeitos sobre as células NK.

- *Neutrófilos*

Relativamente aos neutrófilos, Yan *et al.* (2001) demonstrou que o declínio na função fagocitária neutrofílica é atenuado com a prática de exercício físico em adultos com cerca de sessenta anos. Contudo, é necessário a realização de mais estudos.

- *Imunoglobulinas*

A prática de actividade física demonstrou aumento das imunoglobulinas séricas na população idosa, factores que são potentes protectores.

Fahlman *et al.* (2003), verificou um aumento na concentração de IgA salivar, com a prática de exercício moderado durante dezasseis semanas, aumentando assim a protecção imune da mucosa e consequentemente diminuindo o risco e a sintomatologia das infecções do tracto respiratório superior.

Relativamente a IgG e IgM, ocorre uma elevação dos seus valores após a prática de exercício aeróbio durante um período de dezasseis semanas [Karacabey *et al.* (2005)].

○ *Vacinação*

Relativamente à imunização desenvolvida por vacinação, os indivíduos idosos que participaram em exercício físico aeróbico e regular apresentaram, duas semanas após vacinação influenza, níveis de anticorpos (IgM e IgG) mais elevados do que idosos com actividade menor ou sedentários [Kohut *et al.* (2002)]. Neste mesmo estudo, a proliferação linfocitária, em resposta ao antígeno influenza, revelou-se superior nos indivíduos com exercício regular ou com menor actividade em comparação com os idosos sedentários. Schuler *et al.* (2003) encontrou resultados semelhantes em resposta à vacinação influenza componente H3N2, uma semana após imunização. Num programa de dez meses de exercício de moderada intensidade, Kohut, Thompson *et al.* (2004) verificaram um aumento nos níveis de anticorpos, um a três meses após a vacinação, em relação a indivíduos sedentários ou com prática de exercício de baixa intensidade.

Em resumo, as comparações transversais geralmente revelam que uma maior actividade física em pessoas idosas está associada à maior resposta imunológica à imunização.

○ *Idoso frágil*

Relativamente às alterações induzidas pelo exercício físico aeróbio no idoso frágil, outras questões se colocam. É de salientar que numa intervenção de trinta e duas semanas, envolvendo exercícios de resistência e força, não se observaram alterações na proliferação linfocitária entre os adultos idosos frágeis [Chin *et al.* (2000)]. Os benefícios obtidos pela prática de actividade física podem não ser observados em todos os idosos, uma vez que estes podem ter atingido um estadio em que não é possível inverter o declínio da função imune.

○ *Características do exercício físico*

O envelhecimento é um processo muito heterogéneo, pelo que a recomendação de actividade física à população geriátrica, deve ser individualizada. É importante a selecção do exercício físico que se adapta às características do idoso (condições físicas e mentais), o que irá proporcionar uma melhor adesão. Se se trata de um antigo praticante, aceitará com maior facilidade um programa regular de exercício físico; se sempre foi sedentário, provavelmente aderirá melhor ao aumento da actividade física ligada às tarefas quotidianas, como andar mais a pé, limpar a casa, fazer trabalhos de jardinagem.

Mantém-se em aberto a questão quanto à frequência, intensidade, duração, tipo e nível inicial do exercício físico a prescrever a idosos, para que se verifiquem alterações benéficas no seu sistema imune.

Os dados disponíveis apontam para que o treino moderado melhore a função imunológica enquanto o intenso a deprime [Shephard e Shek (1995); Shephard (1996)]. Esta teoria é denominada de hipótese do J invertido, fazendo referência à forma da curva: função imunitária (eixo y) versus a intensidade do exercício físico praticado (eixo x) [Hoffman-Goetz e Pedersen (1994)].

A prática de exercício físico de longa duração tem também repercussões mais significativas do que a de curto prazo nos diversos componentes do sistema imunitário. Em vários estudos de curto prazo (dez semanas a seis meses), com exercício cardiovascular de intensidade moderada (cinquenta a setenta por cento) ou de resistência (três séries de oito repetições por jogo) não se observa um aumento significativo da função das células NK, da proliferação das células T, do número de CD4+ CD3+, de linfócitos CD8+, da produção de IL-2, ou da resposta de hipersensibilidade do tipo retardado [Nieman *et al.* (1993), Rall *et al.*

(1996); Flynn *et al.* (1999), Woods *et al.* (1999), Fahlman *et al.* (2000), Bermon *et al.* (2001)]. No entanto, uma tendência de aumento de proliferação linfocitária e citotoxicidade NK foi observado num estudo do treinamento de seis meses [Woods *et al.* (1999)]. Em suma, a prática de exercício de longo prazo (superior a 6 meses) é mais susceptível de alterar positivamente a função imune.

○ *Mecanismos explicativos do efeito da actividade física na imunossenescência*

São vários os mecanismos existentes que poderão explicar como a actividade física pode afectar a função imunitária: estado neuroendócrino [Virus (1992)], hematopoiese alterada [Szygula (1990)], apoptose de leucócitos [Azenabor e Hoffman-Goetz (1999)], dano muscular [Northoff e Weinstock (1998)], mudanças metabólicas incluindo aumento da síntese de proteínas [Evans and Shevitz (1998)] e aumento da utilização de glicose [Moriguchi *et al.* (1998)], alterações nas defesas antioxidantes [Ji (1995)] entre outros. Contudo, ainda se verifica algum desconhecimento quanto aos processos específicos implicados nos efeitos do exercício físico sobre a imunossenescência.

Os peptídeos opióides e as catecolaminas, via receptores beta-adrenérgicos, são indicados como elementos que contribuem para a modulação induzida pela actividade física na imunidade [Kohut e Thompson *et al.* (2004)]. Determinados parâmetros hormonais (catecolaminas,  $\beta$ -endorfinas, cortisol, DHEA e hormona do crescimento) são influenciados pela prática de exercício físico, que influenciam por sua vez parâmetros imunológicos, sendo desejáveis trabalhos futuros que abordem estas questões.

No estudo do papel da actividade física sobre a imunossenescência, alguns vieses são possíveis, como o facto de o processo de envelhecimento não afectar de modo uniforme o sistema imune ou da grande variabilidade de cada um dos indivíduos (sexo, idade, capacidade

física, estado de saúde). Pode-se argumentar que, provavelmente, os que praticam mais exercício físico também eram, à partida, os mais saudáveis e os que tinham um estilo de vida de menor risco, mas de qualquer modo, a soma de benefícios que o exercício físico oferece na prevenção de algumas doenças é notória.

➤ ***Outros efeitos da actividade física na população idosa***

A actividade física apresenta outras vantagens para a população geriátrica, para além das repercussões no sistema imunitário, que poderão ser benéficas no combate à doença, como nas doenças crónicas: artrite, doenças cardíacas, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, diabetes, osteoporose e doença pulmonar [(Bean *et al.* (2004)].

A nível físico, os exercícios físicos podem: melhorar a mobilidade e controle motor em idosos [Whitehurst *et al.* (2005)], reduzir as taxas de quedas ou outras lesões associadas à deambulação [Schoenfelder e Rubenstein (2004)]. Melhora também os resultados funcionais de estados de doença, tais como osteoartrite [Foy *et al.* (2005)] e tem impacto positivo no tratamento de neoplasias e sua recuperação [Galvão e Newton (2005)].

A nível psicossocial, programas de actividade física foram associados a aumento de vitalidade [Whitehurst *et al.* (2005)], diminuição de visitas ao médico [Whitehurst *et al.* (2005)], redução de depressão, ansiedade e aumento da sensação de coerência [Singh *et al.* (1997); Antunes *et al.* (2005); Barbour e Blumenthal (2005); Kohut *et al.* (2005)]. Os programas de actividade física apresentam-se como um meio de interacção e convívio entre idosos, factor que pode ser a principal motivação para a adesão a estes programas.

## **Conclusão**

A imunossenescência não afecta de igual modo todos os componentes do sistema imunitário, sendo a imunidade celular a que mais adversamente é afectada. Enquanto os linfócitos B apresentam uma ligeira diminuição e os linfócitos NK se mantêm estáveis ou até aumentam, os linfócitos T tendem a diminuir com a idade, sendo o declínio mais acentuado nos CD8 do que nos CD4. A diminuição dos vários parâmetros imunológicos susceptibiliza o idoso à doença.

A actividade física moderada apresenta-se como uma possível terapêutica a considerar no combate à imunossenescência. Praticada de forma regular e moderada em indivíduos idosos, atenua ou melhora a imunidade inata e adquirida, com: melhor proliferação linfocitária de células T, desvio do balanço no sentido Th1, redução de células T memória, aumento de células T naive, aumento da produção de imunoglobulinas, aumento das células CD28+ e da expressão IL-2 e CD25, melhor capacidade macrofágica, menor declínio na função neutrofílica, maior eficácia de vacinação. A prática de exercício físico não influencia todavia os linfócitos B.

A prática de actividade física regular e moderada, realizada a longo prazo, é mais susceptível de alterar positivamente a função imune na população idosa, do que a sua execução esporádica.

Perante os efeitos até ao momento documentados da actividade física sobre a imunossenescência, novas investigações clínicas e laboratoriais exigem-se. Os mecanismos que sustentam os efeitos da actividade física no sistema imune ainda se encontram pouco explorados e definidos, carecendo de certezas. Determinados elementos do sistema imunitário devem ser analisados, como as células dendríticas, NK e neutrófilos, o processamento e

apresentação de antigénios, os eventos de sinalização celular, as moléculas co-estimulatórias, a resposta ao desafio infeccioso. São necessários mais estudos para determinar claramente o tipo apropriado, quantidade e intensidade de exercício físico a praticar, bem como o período de tempo necessário para que as melhorias sejam observadas. Importa esclarecer se as alterações induzidas pelo exercício físico representam benefícios clínicos e qual a influência das variantes individuais: capacidade física, estado de saúde, sexo e idade.

Em suma, a actividade física regular e adequada à capacidade do idoso atenua o envelhecimento do sistema imunológico, mantendo as células deste sistema quantitativamente, mas também qualitativamente eficientes [Chin *et al.* (2000)]. A actividade física apresenta-se como uma forma de prevenir a doença, mas também de manter o bem-estar, independência e qualidade de vida da população geriátrica, argumentos suficientes para estimular a sua prática.

## Imunossenescência

### Linfócitos T

- Células T naive ↓
- Células T memória ↑
- Expressão CD 28 ↓
- Expressão CD 25 ↓
- Produção Citocinas Th1 ↓
- Produção Citocinas Th2 ↑
- Resposta Ag ↓
- Proliferação a mitogénicos ↓

### Linfócitos B

- Células B ↓
- Anticorpos ↓
- Afinidade antigénio ↓

### NK

- ↑ ou =
- Capacidade citotóxica/célula ↓
- ↑ IL-4

### Neutrófilos

- Fagocitose ↑
- Quimiotaxia ↓

### Macrófagos

- Função acessória ↓
- Citocinas ↓

### Células Dendríticas

- Número ↓
- Processamento de Ag ↓
- Citocinas ↓

### Complemento / Inflamação

- Actividade ↑

### Vacinação

- Resposta alterada

## Efeitos da actividade física

### Linfócitos T

- Células T naive ↑
- Células T memória ↓
- Expressão CD 28 ↑
- Expressão CD 25 ↑
- Produção Citocinas Th1 ↑
- Produção Citocinas Th2 ↓
- Resposta Ag ↑
- Proliferação a mitogénicos ↑

### Linfócitos B

- Sem alterações relevantes
- Anticorpos ↑

### NK

- ↑ ou =

### Neutrófilos

- Função ↑

### Macrófagos

- Função ↑

### Vacinação

- Resposta promovida

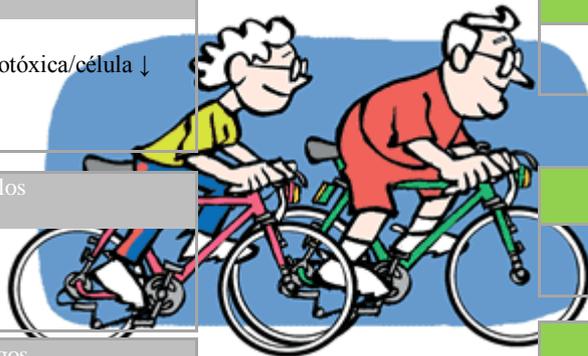


Tabela I. Efeitos da imunossenescência e da actividade física no sistema imunitário; Legenda: ↓diminuição; ↑aumento; = manutenção

## ***Bibliografia***

1. Aggarwal S, Gupta S (1998) Increased apoptosis of T cell subsets in aging humans: altered expression of Fas (CD95), Fas ligand, Bcl-2 and Bax. *J Immunol* 160:1627–1637.
2. Alberti, S., E. Cevenini, R. Ostan, M. Capri, S. Salvioli, L. Bucci, L. Ginaldi, M. De Martinis, C. Franceschi, and D. Monti (2006) Age-dependent modifications of Type 1 and Type 2 cytokines within virgin and memory CD4+ T cells in humans. *Mech. Ageing Dev* 127: 560-566.
3. Alvarez, E., A. Machado, F. Sobrino, and C. Santa Maria (1996) Nitric oxide and superoxide anion production decreases with age in resident and activated rat peritoneal macrophages. *Cell Immunol* 169: 152-155.
4. Antunes HK, Stella SG, Santos RF, et al. (2005) Depression, anxiety and quality of life scores in seniors after an endurance exercise program. *Rev Bras Psiquiatr* 27:266–271.
5. Aspinall, R., and D. Andrew (2000) Thymic involution in aging. *J Clin Immunol* 20: 250-256.
6. Avula, C. P., A. R. AMuthukumar, K. Zaman, R. McCarter, and G. Fernandes (2001) Inhibitory effects of voluntary wheel exercise on apoptosis in splenic lymphocyte subsets of C57BL/6 mice. *J Appl Physiol* 91: 2546-2552.
7. Aydar Y, Balogh P, Tew JG, et al. (2004) Follicular dendritic cells in aging, a “bottle-neck” in the humoral immune response. *Aging Res Rev* 3:15–29.
8. Azenabor, A.A. e L.Hoffman-Goetz (1999) Intrathymic and intrasplenic oxidative stress mediates thymocyte and splenocyte damage in acutely exercised mice. *J Appl Physiol* 86: 1823-1827.
9. Baik I, Curhan GC, Rimm EB, et al. (2000) A prospective study of age and lifestyle factors in relation to community-acquired pneumonia in US men and women. *Arch Intern Med* 160:3082–3088.
10. Barbour KA, Blumenthal JA (2005) Exercise training and depression in older adults. *Neurobiol Aging* 26:119–123.
11. Bean JF, Vora A, Frontera WR. (2004) Benefits of exercise for community-dwelling older adults. *Arch Phys Med Rehab* 85: S31–S42.
12. Berman S, Philip P, Candito M, et al. (2001) Effects of strength exercise and training on the natural killer cell counts in elderly humans. *J Sports Med Phys Fitness* 41:196–202.
13. Bian, Y., S. Hiraoka, M. Tomura, X. Y. Zhou, Y. Yashiro-Ohhtani, Y. Mori, J. Shimizu, S. Ono, K. Dunussi-Joannopoulos, S. Wolf, and H. Fujiwara (2005) The capacity of the natural ligands for CD28 to drive IL-4 expression in naïve and antigen-primed CD4+ and CD8+ T cells. *Int Immunol* 17: 73-83.
14. Boren E, Gershwin ME. (2004) Inflammation-aging: autoimmunity, and the immune-risk phenotype. *Autoimmun Rev* 3:401–406.
15. Burton, G. F., M. H. Kosco, A. K. Szakal, and J. G. Tew (1991) Iccosomes and the secondary antibody response. *Immunology* 73: 271-276.
16. Butler J, O'Brien P, Pidgeon F (1982) Relationship of adrenoreceptor density to fitness in athletes. *Nature* 298: 60-62.
17. Castle, S. C., K. Uyemara, W. Crawford, W. Wong, W. B. Klaustermeyer, and T. Makinodan (1999) Age-related impaired proliferation of peripheral blood mononuclear cells is associated with an increase in IL-10 and IL-12. *Exper Gerontol* 34: 243-252.
18. Chin A MJ, Jong N, Palast EH, kloek GC, Schouten EG, Kok FJ (2000) Immunity in frail elderly: a randomized controlled trial of exercise enriched foods. *Med Sci Sports Exerc* 32:2005-2011.
19. Effros, R. B., Z. Cai, and P.-J. Linton (2003) CD8 T cells and aging. *Crit Rev Immunol* 23: 45-64.
20. Ennist DL, Jones KH, St Pierre RL, et al. (1986) Functional analysis of the immunosenescence of the human B cell system: Dissociation of normal activation and proliferation from impaired terminal differentiation into IgM immunoglobulin-secreting cells. *J Immunol* 136:99–105.
21. Evans, W.J., R. Roubenoff e A. Shevitz (1998) Exercise and the treatment of wasting: aging and human immunodeficiency virus infection. *Semin Oncol* 25: 112–122.
22. Fahlman MM, Morgan AL, McNeven N, Noardley DJ, Topp R (2003) Salivary-IgA response to training in functionally limited elders. *J Ageing Phys Act* 11: 502-515.
23. Fahlman, M., D. Boardley, M. G. Flynn, W. A. Braun, C. P. Lambert, and L. E. Bouillon (2000) Effects of endurance training on selected parameters of immune function in elderly women. *Gerontol* 46: 97-104.

24. Flynn, M. G., M. Fahlman, W. A. Braun, C. P. Lambert, L. E. Bouillon, P. G. Brolinson, and C. W. Armstrong (1999) Effects of resistance training on selected indexes of immune function in elderly women. *J Appl Physiol* 86: 1905-1913.
25. Foy CG, Penninx BW, Shumaker SA, et al. (2005) Long-term exercise therapy resolves ethnic differences in baseline health status in older adults with knee osteoarthritis. *J Am Geriatr Soc* 53:1469–1475.
26. Frasca D, Riley RL, Blomberg BB (2005) Humoral immune response and B-cell functions including immunoglobulin class switch are downregulated in aged mice and humans. *Semin Immunol* 17:378–384.
27. Galvao DA, Newton RU (2005) Review of exercise intervention studies in cancer patients. *J Clin Oncol* 23:899–909.
28. Garg, M., W. Luo, A. M. Kaplan, and S. Bondada (1996) Cellular basis of decreased immune responses to pneumococcal vaccines in aged mice. *Infect Immunity* 64:4456-4462.
29. Gavazzi, G., and K.-H. Krause (2002) Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2: 659-666.
30. Gomez CR, Boehmer ED, Kovacs EJ (2005) The aging innate immune system. *Curr Opin Immunol* 17: 457–462.
31. Gon, Y., S. Hashimoto, S. Hayashi, T. Koura, K. Matsumoto, and T. Horie (1996) Lower serum concentrations of cytokines in elderly patients with pneumonia and the impaired production of cytokines by peripheral blood monocytes in the elderly. *Clin Exp Immunol* 106: 120-126.
32. Gueldner SH, Poon LW, La Via M, et al. (1997) Long term exercise patterns and immune function in healthy older women: A report of preliminary findings. *Mech Aging Dev* 93:215–222.
33. Han, D., T. Hosokawa, A. Aoike, and K. Kawai (1995) Age-related enhancement of tumor necrosis factor (TNF) production in mice. *Mech Ageing Dev* 84: 39-54.
34. Hasler P, Zouali M. (2005) Immune receptor signaling, aging, and autoimmunity. *Cell Immunol* 233:102–108.
35. Hoffman-Goetz, L. e B.K. Pedersen (1994) Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Immunol Today* 15: 382–387.
36. Hong MS, Dan JM, Choi J-Y, et al. (2004) Age-associated changes in the frequency of naive, memory, and effector CD8+ T cells. *Mech Aging Dev* 125:615–618
37. Ji, L.L. (1995) Exercise and oxidative stress: role of the cellular antioxidant systems. *Exerc Sport Sci Rev* 23: 135–166.
38. Karacabey K., Saygin O, Ozmerdivenli R, Zorba E, Godekmerdan A, Bulut V (2005) The effects of acute exercise on immune system and stress hormones in sportswomen. *Neuro Endocrinol Lett* 26: 361-366
39. Khare, V., A. Sodhi, and S. M. Singh (1996-97) Effect of aging on tumoricidal functions of murine peritoneal macrophages. *Nat Immun* 15: 285-294.
40. Kohut ML, Cooper MM, Nickolaus MS, Russell DR, Cunnick JE (2002) Exercise and psychosocial factors modulate immunity to influenza vaccine in elderly individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 57:M557–M562
41. Kohut ML, Lee W, Martin AE, et al. (2005) The exercise-induced enhancement of influenza immunity is mediated in part by improvements in psychosocial factors in older adults. *Brain Behav Immun* 19:357–366.
42. Kohut ML, Senchina DS (2004) Reversing age-associated immunosenescence via exercise. *Exerc Immunol Rev* 10:6–41.
43. Kohut ML, Senchina DS, Madden KS, et al. (2004) Age effects on macrophage function vary by tissue site, nature of stimulant, and exercise behavior. *Exper Gerontol* 39:1347–1360.
44. Kohut, M. L., J. R. Thompson, W. Lee, and J. E. Cunnick (2004) Exercise training-induced adaptations of immune response are mediated by b-adrenergic receptors in aged but not young mice. *J Appl Physiol* 96: 1312-1322.
45. Koike, E., T. Kobayashi, K. Mochitate, and M. Murakami (1999) Effect of aging on nitric oxide production by rat alveolar macrophages. *Exper Gerontol* 34: 889-894.
46. Koizumi, K., F. Kimura, T. Akimoto, T. Akama, Y. Kumai, H. Tanaka, M. Ishizu, S. Kuno, and I. Kono (2003) Effects of long-term exercise training on peripheral lymphocyte subsets in elderly subjects. *Jpn J Phys Fitness Sports Med* 52: 193-202.
47. Kostka T, Berthouze SE, Lacour J-R, et al. (2000) The symptomatology of upper respiratory tract infections and exercise in elderly people. *Med Sci Sports Exer* 32:46–51.
48. Krishnaraj R, Blandford G (1988) Age-associated alterations in human natural killer cells. 2. Increased frequency of selective NK subsets. *Cell Immunol* 114: 137–48.
49. Laperriere A, Antoni M, Schneiderman N, Ironson G, et al. (1990) Exercise Intervention attenuates emotional distress and natural killer cell decrement following notifications of positive serologic status for HIV-1. *Biofeedback Self Regul* 15: 229-242.
50. Lee, W., D. S. Senchina, A. E. Martin, A. Karandikar, D. Konopka, and M. L. Kohut (2004) Long-term moderate exercise improves T-cell proliferation in older adults [abstract]. *Med Sci Sports Exer* 36: S228.

51. Leveille SG, Gray S, LaCroix AZ, et al. (2000) Physical inactivity and smoking increase risk for serious infections in older women. *J Am Geriatr Soc* 48:1582–1588.
52. Linton P, Thoman ML. (2001) T cell senescence. *Front Biosci* 6:D248–D261.
53. Looney, R. J., A. R. Falsey, E. Walsh, and D. Campbell (2002) Effect of aging on cytokine production in response to respiratory syncytial virus infection. *J Infect Dis* 185:682–685.
54. Lottenbach, K. R., C. M. Mink, S. J. Barenkamp, E. L. Anderson, S. M. Homan, and D. C. Powers (1999) Age-associated differences in immunoglobulin G1 (IgG1) and IgG2 subclass antibodies to pneumococcal polysaccharides following vaccination. *Infect Immunity* 67: 4935–4938.
55. Lu, Q., M. A. Ccedia, E. A. Price, S.-M. Ye, and J. A. Woods (1999) Chronic exercise increases macrophage-mediated tumor cytolysis in young and old mice. *Am J Physiol Reg Integ Comp Physiol* 45: R482–R489.
56. Ludviksson BR, Ehrhardt RO, Strober W (1999) Role of IL-12 in intrathymic negative selection. *J Immunol* 163:43–49.
57. Lung TL, Saurwein-Teissl M, Parson W, et al. (2000) Unimpaired dendritic cells can be derived from monocytes in old age and can mobilize residual function in senescent T cells. *Vaccine* 18:1606–1612.
58. Maisel AS, Harris T, Rearden CA, Michel MC (1990) Adrenergic receptors in lymphocyte subjects after exercise. *Circulation* 82: 2003–2010.
59. Malaguarnera L, Cristaldi E, Vinci M, Malaguarnera M (2008) The role of exercise on the innate immunity of the elderly. *Eur Rev Aging Phys Act* 5:43–49.
60. McLeod, J. D. Apoptotic capability in ageing T cells (2000) *Mech Ageing Dev* 121: 151–159.
61. Meyer KC (2001) The role of immunity in susceptibility to respiratory infection in the aging lung. *Respir Physiol* 128:23–31.
62. Miller RA (1996) The aging immune system: Primer and prospectus. *Science* 273:70–74.
63. Miyaji C, Watanabe H, Minagawa M *et al.* (1997) Numerical and functional characteristics of lymphocyte subsets in centenarians. *J Clin Immunol* 17: 420–429.
64. Miyaji C, Watanabe H, Toma H, et al. (2000) Functional alterations of granulocytes, NK cells, and natural killer T cells in centenarians. *Hum Immunol* 61:908–916.
65. Mocchegiani E, Giacconi R, Cipriano C, Muti E, Gasparini N, Malavolta M (2004) Are zinc-bound metallothionein isoforms (I+II and III) involved in impaired thymulin production and thymic involution during ageing? *Immun Ageing* 1:5
66. Mocchegiani E, Santarelli L, Fabris N (1994) Thymic endocrine function in neuroendocrine human diseases. *Ann N Y Acad Sci* 741:115–123.
67. Moriguchi, S., M. Kato, K. Sakai, S. Yamamoto e E. Shimizu (1998) Exercise training restores decreased cellular immune functions in obese Zucker rats. *J Appl Physiol* 84: 311–317.
68. Naylor K, Li G, Vallejo AN, et al. (2005) The influence of age on T cell generation and TCR diversity. *J Immunol* 174:7446–7452.
69. Nichol KL (2005) Influenza vaccination in the elderly: impact on hospitalization and mortality. *Drugs Aging* 22:495–515.
70. Nicoletti, C., X. Yang, and J. Cerny (1993) Repertoire diversity of antibody response to bacterial antigens in aged mice. III. Phosphorylcholine antibody from young and aged mice differ in structure and protective activity against infection with *Streptococcus pneumoniae*. *J Immunol* 150: 543–549.
71. Nielsen HB, Pedersen BK (1997) Lymphocyte proliferation in response to exercise. *Eur J Appl Physiol* 75:375–379.
72. Nieman DC, Henson DA, Gusewitch G, et al. (1993) Physical activity and immune function in elderly women. *Med Sci Sports Exer* 25:823–831.
73. Njemini R, Lambert M, Demanet C, et al. (2005) Heat shock protein 32 in human peripheral blood mononuclear cells: effect of aging and inflammation. *J Clin Invest* 25:405–417.
74. Northoff, H., A. Berg e C. Weinstock (1998) Similarities and differences of the immune response to exercise and trauma: the IFN- $\gamma$  concept. *Can J Physiol Pharmacol* 76: 497–504.
75. Ogawa, K., J. Oka, J. Yamakawa, and M. Higuchi (2003) Habitual exercise did not affect the balance of type 1 and type 2 cytokines in elderly people. *Mech Ageing Dev* 124: 951–956.
76. Ohkusu K, Du J, Isobe K-I, et al. (1997) Protein kinase C $\alpha$ -mediated chronic signal transduction for immunosenescence. *J Immunol* 159:2082–2084.
77. Ohkusu-Tsukada T, Isobe K (1999) Accelerated development and aging of the immune system in p53-deficient mice. *J Immunol* 163:1966–1972.

78. Plackett TP, Boehmer ED, Faunce DE, et al. (2004) Aging and innate immune cells. *J Leuk Biol* 76:291–299.
79. Powers, D. C. (1994) Effect of age on serum immunoglobulin G subclass antibody responses to inactivated influenza virus vaccine. *J Med Virol* 43: 57-61.
80. Powers, D. C., and R. B. Belshe (1993) Effect of age on cytotoxic T lymphocyte memory as well as serum and local antibody responses elicited by inactivated influenza virus vaccine. *J Infect Dis* 167: 584-592.
81. Rall LC, Roubenoff R, Cannon JG, et al. (1996) Effects of progressive resistance training on immune response in aging and chronic inflammation. *Med Sci Sports Exerc* 28:1356–1365.
82. Raso, V., G. Benard, A. J. Da Silva Duarte, and V. M. Natale (2007) Effect of resistance training on immunological parameters of healthy elderly women. *Med Sci Sports Exerc* 39: 2152-2159.
83. Renshaw, M., J. Rockwell, C. Engleman, A. Gewirtz, J. Katz, and S. Sambhara (2002) Impaired Toll-like receptor expression and function in aging. *J Immunol* 169: 4697-4701.
84. Romanyukha, A. A., and A. I. Yashin (2003) Age related changes in population of peripheral T cells: Towards a model of immunosenescence. *Mech Ageing Dev* 124: 433-443.
85. Sarkar D, Fisher PB (2006) Molecular mechanisms of aging-associated inflammation. *Cancer Lett* 236:13–23.
86. Schoenfelder DP, Rubenstein LM (2004) An exercise program to improve fall-related outcomes in elderly nursing home residents. *Appl Nurs Res* 17:21–31.
87. Schuler, P. B., P. A. Leblanc, and T. S. Marzilli (2003) Effect of physical activity on the production of specific antibody response to the 1998-99 influenza virus vaccine in older adults. *J Sports Med Phys Fitness* 43: 404.
88. Schwab R, Russo C, Weksler ME (1992) Altered major histocompatibility complex-restricted antigen recognition by T cells from elderly humans. *Eur J Immunol* 22:2989–2993.
89. Sebastian C, Espia M, Serra M, et al. (2005) Macrophage Aging: A cellular and molecular review. *Immunobiol*, 210:121–126.
90. Shephard RJ (1996) Current Views on exercise and the immune system. Huber G, ed. *Health Aging Activity And Sports Gamburg: Health Promotion Publications* 149-159.
91. Shephard RJ, Shek NP (1995) Exercise, aging and immune function. *Int J Sports Med* 16: 1-6.
92. Shinkai, S., H. Kohno, K. Kimura, T. Komura, H. Asai, R. Inai, K. Oka, Y. Kurokawa, and R. J. Shephard (1995) Physical activity and immune senescence in men. *Med Sci Sports Exerc* 27: 1516-1526.
93. Shinkai, S., M. Konishi, and R. J. Shephard (1998) Aging and immune response to exercise. *Can J Physiol Pharmacol* 76: 562-572.
94. Shodell M, Siegal FP (2002) Circulating, interferon-producing plasmacytoid dendritic cells decline during human aging. *Scand J Immunol* 56:518–521.
95. Simons, R. J., and H. Y. Reynolds (1990) Altered immune status in the elderly. *Semin Respir Infect* 5: 251-259.
96. Singh NA, Clements KM, Fiatarone MA (1997) A randomized controlled trial of progressive resistance training in depressed elders. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 52:M27–M35.
97. Smith TP, Kennedy SL, Fleshner M (2004) Influence of age and physical activity on the primary in vivo antibody and T cell mediated responses in men. *J Appl Physiol* 97:491–498.
98. Steger MM, Maczek C, Grubeck-Loebenstein B (1996) Morphologically and functionally intact dendritic cells can be derived from the peripheral blood of aged individuals. *Clin Exp Immunol* 105:544–550.
99. Szygula, Z (1990) Erythrocytic system under the influence of physical exercise and training. *Sports Med* 10: 181-197.
100. Tamir, A., M. D. Eisenbraun, G. G. Garcia, and R. A. Miller (2000) Age-dependent alterations in the assembly of signal transduction complexes at the site of T cell/APC interaction. *J Immunol* 165: 1243-1251.
101. Tasat, D. R., R. Mancuso, S. O'Connor, and B. Molinari (2003) Age-dependent change in reactive oxygen species and nitric oxide generation by rat alveolar macrophages. *Aging Cell* 2: 159-164.
102. Tortorella, C., I. Stella, G. Piazzolla, V. Cappiello, O. Simone, A. Pisconti, and S. Antonaci (2006) Impaired interleukin-12-dependent T-cell functions during aging: role of signal transducer and activator of transcription 4 (STAT4) and suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61: 125-135.
103. Tsukamoto K, Suzuki K, Machida K, et al. (2002) Relationships between lifestyle factors and neutrophil functions in the elderly. *J Clin Lab Anal* 16:266–272.
104. Tsukui, S., T. Kanda, M. Nara, M. Nishino, T. Kondo, and I. Kobayashi (2000) Moderate intensity regular exercise decreases serum tumor necrosis factor-alpha and HbA1c levels in healthy women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24: 1207-1211.

105. Utsuyama M, Hirokawa K, Kurashima C, et al. (1992) Differential age-change in the numbers of CD4+CD45RA+ and CD4+CD29+ T cell subsets in human peripheral blood. *Mech Aging Dev* 63:57–68.
106. Vallejo, A. N. (2005) CD28 extinction in human T cells: altered functions and the program of T-cell senescence. Table 2. The number of leukocyte, lymphocyte, CD3+ and CD4+ cells in peripheral blood of EXC (n = 28) and CON (n = 20) groups before and after 6 months. *Immunol Rev* 205: 158-169.
107. van den Biggelaar AHJ, Huizinga TW, de Craen AJ, et al. (2004) Impaired innate immunity predicts frailty in old age. The Leiden 85-plus study. *Exp Gerontol* 39:1407–1414.
108. Villanueva JL, Solana R, Alonso MC, et al. (1990) Changes in the expression of HLA-class II antigens on peripheral blood monocytes from aged humans. *Dis Markers* 8:85–91.
109. Viru, A. (1992) Plasma hormones and physical exercise. *Int J Sports Med* 13: 201–209.
110. Waitumbi JN, Donvito B, Kisserli A, et al. (2004) Age-related changes in red blood cell complement regulatory proteins and susceptibility to severe malaria. *J Infect Dis* 190:1183–1191.
111. Wallace, P. K., T. K. Eisenstein, J. J. Meissler, and P. S. Morahan (1995) Decreases in macrophage mediated antitumor activity with aging. *Mech. Ageing Dev* 77: 169-184.
112. Wang, H.-Y., T. H. Bashore, Z. V. Tran, and E. Friedman (2000) Age-related decreases in lymphocyte protein kinase C activity and translocation are reduced by aerobic fitness. *J Gerontol* 55A: B545-B551.
113. Whisler RL, Grants IS (1993) Age-related alterations in the activation and expression of phosphotyrosine kinases and protein kinase C (PKC) among human B cells. *Mech Aging Dev* 71:31–46.
114. Whitehurst MA, Johnson BL, Parker CM, et al. (2005) The benefits of a functional exercise circuit for older adults. *J Strength Cond Res* 19:647–651.
115. Woods JA, Ceddia MA, Wolters BW, Evans JK, Lu Q, McAuley E (1999) Effects of 6 months of moderate aerobic exercise training on immune function in the elderly. *Mech Ageing Dev* 109:1–19.
116. Woods, J. A., M. A. Ceddia, M. D. Zack, T. W. Lowder, and Q. Lu (2003) Exercise training increases the naive to memory T cell ratio in old mice. *Brain Behav Immun* 17:384-392.
117. Xu X, Beckman I, Dimopoulos K, et al. (1992) Age-related changes in the expression of T cell activation antigens following phytohaemagglutinin stimulation. *Exp Clin Immunogenet* 9:203–211.
118. Yan, H., A. Kuroiwa, H. Tanaka, M. Shindo, A. Kiyonaga, and A. Nagayama (2001). Effect of moderate exercise on immune senescence in men. *Eur J Appl Physiol* 86: 105-111.
119. Zissel G, Schlaak M, Muller-Quernheim J (1999) Age-related decreases in accessory cell function of human alveolar macrophages. *J Invest Med* 47:51–56.