

Respostas inflamatórias em ratos wistar submetidos à atividade física

INFLAMMATORY RESPONSE IN WISTAR RATS SUBMITTED TO THE PHYSICAL ACTIVITY

Airton Luiz Gonçalves
Eliete Luciano
Universidade Estadual Paulista - Departamento de Educação Física - Instituto de Biociências - Campus de Rio Claro

RESUMO

Os principais objetivos deste estudo foram investigar os efeitos da atividade física crônica sobre os leucócitos circulantes e sobre os leucócitos presentes no exsudato resultante da reação inflamatória induzida por implante de esponja de PVC em ratos Wistar. Os animais foram distribuídos em sedentários (S) e treinados (T). O treinamento consistiu em natação diária, com carga de 5%, 1 hora por dia, 5 dias por semana durante 30 dias. Aos 10 dias do início do experimento, sofreram implante subcutâneo de esponja de PVC, na região dorsal. Após 20 dias de implante, foram sacrificados e retiradas amostras de sangue para glicemia e músculo sóleo para dosagem de glicogênio e proteínas totais. Aliquotas de sangue e de exsudato da esponja implantada foram coletadas para contagem total e diferencial de leucócitos. O treinamento físico aumentou as reservas de glicogênio ($T=0,205 \pm 0,02$; $S=0,143 \pm 0,04$, $p<0,01$) e proteínas musculares ($T=4,85 \pm 0,48$; $S=3,74 \pm 0,41$, $p<0,01$), mas reduziu a porcentagem de eosinófilos circulantes ($T=8,5 \pm 2,3$; $S=12,9 \pm 3,0\%$, $p<0,007$) e de monócitos no exsudato do implante ($T=10,1 \pm 3,9$; $S=15,3 \pm 4,5\%$, $p<0,02$). Não foram encontradas diferenças na glicemia, leucócitos totais, neutrófilos e linfócitos. Esses dados sugerem que a atividade física regular realizada simultaneamente ao processo de inflamação, preserva as reservas musculares, mas atenua a resposta inflamatória, podendo interferir na recuperação tecidual.

PALAVRAS-CHAVE:

Inflamação, Treinamento físico, Leucócitos, Glicogênio, Proteínas.

ABSTRACT

The purpose of this study was to investigate the effects of the chronic physical activity on the circulating leukocytes and leukocytes subsets presented in the resulting exsudate of the inflammatory reaction induced for it implants of PVC sponge in Wistar rats. The animals were distributed in sedentary (S) and trained (T) groups. The training consisted of daily swimming with load of 5% b/w., 1h/d, 5d/w, for 30 days. To the 10 days of the beginning of the experiment, the rats suffered it implants of PVC sponge, in the dorsal area between the muscular and epithelial tissues. After 20 days of it implants, the rats were sacrificed and blood samples collected for glucose and soleus muscle excised for glycogen and total proteins analyses. Aliquots of blood and of exsudate of the implanted sponge they were collected for total and subset leukocytes evaluation. The physical training increased the glycogen stores ($T=0,205 \pm 0,02$; $S=0,143 \pm 0,04$, $p<0,01$), and muscular proteins ($T=4,85 \pm 0,48$; $S=3,74 \pm 0,41$, $p<0,01$), but reduced the percentage of circulating eosinophil ($T=8,5 \pm 2,3$; $S=12,9 \pm 3,0\%$, $p<0,007$) and monocytes in the exsudate of the implants ($T=10,1 \pm 3,9$; $S=15,3 \pm 4,5\%$, $p<0,02$). They were not found differences in the glucose, total leukocytes, neutrophil and lymphocytes. These data suggest that the regular physical activity coupled to the inflammation process preserves the muscular stores, but attenuates the inflammatory response, could interfere on the tissue recovery.

KEYWORDS:

Inflammation, Physical training, Leukocytes, Glycogen, Proteins.

INTRODUÇÃO

Evidências epidemiológicas têm mostrado que exercícios físicos moderados realizados regularmente são benéficos na proteção do organismo às doenças infecciosas (NIEMAN, 1994), câncer (STERNFELD, 1992) e na aceleração dos processos de reparo da inflamação (NIEMAN, 1998). Estudos com animais de laboratório têm demonstrado a complexidade da interação exercício-sistema imune e confirmam que o exercício moderado melhora algumas respostas inflamatórias, enquanto o exercício exaustivo afeta negativamente a capacidade imunológica (WOODS et al., 1997).

A reação inflamatória, por sua vez, envolve respostas vasculares, neurológicas, humorais e celulares no local da lesão e abre caminho para a reparação do local danificado (RICHES, 1996). Alterações estruturais na microvasculatura permitem a exsudação de proteínas plasmáticas e agregação e saída de leucócitos para os tecidos lesados. O grande afluxo de leucócitos, principalmente neutrófilos e macrófagos, no local da lesão, pode constituir-se no aspecto mais importante da reação inflamatória. Essas células são fundamentais para a fagocitose, enquanto os linfócitos contribuem nas reações prolongadas. Os principais aspectos das referidas reações, bem como a avaliação dos processos de reparo, têm sido estudadas em modelos experimentais que envolvem implante de esponja em animais de laboratório (SICARD & NGUYEN, 1996).

O exercício físico interfere sobre várias etapas dos processos inflamatórios, podendo aumentar a atividade anti-tumoral dos macrófagos (WOODS et al., 1993), a quimiotaxia dos leucócitos e a atividade fagocítica dessas células em humanos e animais experimentais (FEHR et al., 1988). Diversos estudos têm demonstrado que exercícios de intensidade e duração elevadas prejudicam a resposta imune. RHIND et al. (1994) verificaram que indivíduos treinados apresentam altas porcentagens e contagem absoluta de leucócitos totais, granulócitos e células matadoras naturais (NK), mas baixas contagens de linfócitos, quando comparados com sujeitos não treinados. GABRIEL et al. (1994), utilizando marcadores celulares, observaram desaparecimento de monócitos maduros (pré-macrófagos) e aumento de monócitos imaturos no sangue circulante em resposta à ultramaratona.

Os possíveis mecanismos de imunomodulação induzidos pelo exercício podem incluir mudanças hormonais, metabólicas e fisiológicas (FIELD, 1991; SMITH, 1997). Adrenalina e em menor grau noradrenalina são responsáveis pelos efeitos imediatos do exercício sobre as subpopulações de linfócitos e atividades citotóxicas. O aumento nas catecolaminas e hormônio do crescimento mediam os efeitos agudos do exercício sobre os neutrófilos, entretanto o cortisol pode ser responsável por manter a linfopenia e neutrocitose após exercício de longa duração. O papel das citocinas sobre as referidas células está relacionado aos danos musculares e hormônios de estresse (PEDERSEN et al., 1997). Outro mecanismo envolve a glutamina produzida pelo músculo esquelético, fundamental para o metabolismo dos linfócitos (CURI, 1994; KOYAMA, et al., 1998).

Considerando os vários aspectos abordados na literatura, as principais propostas deste trabalho foram investigar os efeitos da atividade física crônica sobre os leucócitos circulantes e sobre os leucócitos presentes no exsudato resultante da reação inflamatória induzida por implante de esponja de PVC em ratos Wistar.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais. Foram utilizados ratos machos adultos Wistar com aproximadamente 70 dias de idade no início do experimento, alimentados com ração balanceada padrão Purina, água ad libitum e mantidos em gaiolas coletivas a temperatura ambiente de 25°C e fotoperíodo de 12C:12E.

Delineamento. Os ratos foram distribuídos nos seguintes grupos: Sedentário (S) - ratos normais que não realizaram exercício físico (n=7); Treinado (T) - submetidos ao exercício físico, uma hora por dia, 5 dias por semana, durante 30 dias (n=8); Aos 10 dias do início do treinamento (período de adaptação), os ratos sedentários e treinados foram submetidos à cirurgia de implante de esponja de PVC e recolocados nas gaiolas. O grupo T retornou ao esquema de exercício dois dias após o implante. Aos 20 dias da realização da cirurgia, os ratos de cada grupo foram mantidos em repouso por 24 horas e sacrificados.

Treinamento Físico. Os animais dos grupos T realizaram natação com carga equivalente a 5% do peso corporal acoplada ao tórax, por 60 minutos diários, cinco dias por semana, durante

30 dias. As sessões de natação iniciaram-se às 8:00 horas em recipiente de amianto (100cm x 70cm x 60cm) com coluna de água de 40 cm, para evitar que os ratos apoiassem a cauda no fundo do recipiente. A temperatura da água foi mantida em 32 ± 1 °C. Após o término das sessões de natação, os ratos foram enxugados e retornados às suas respectivas gaiolas em sala com temperatura de 25 °C. Os animais do grupo sedentário (S), apesar de não submetidos à natação, foram colocados na água, nas mesmas condições anteriores, aproximadamente 2 minutos/dia para simular a manipulação dos animais dos grupos treinados.

Implante de Esponja de PVC. Os ratos foram anestesiados por inalação com éter etílico e tricotomizados na região mediana dorsal, onde procedeu-se uma incisão cirúrgica perpendicular ao eixo da coluna vertebral. Após a divulsão dos tecidos subcutâneos foram implantadas esponjas de PVC (Polivinilcloro), com 7,0mm³ previamente autoclavadas, distando 4,0cm da incisão para evitar interferência dos processos de cicatrização. Em seguida, foi feita a sutura da incisão. Todos os procedimentos foram realizados em condições estéreis.

Parâmetros avaliados. Contagem de leucócitos no sangue. No dia anterior ao sacrifício dos ratos foram retiradas amostras de sangue da cauda para contagem total e diferencial de leucócitos. A contagem total foi feita no sangue diluído em solução de Turk (LIMA et al., 1977) colocado sobre a Câmara de Neubauer. Para a contagem diferencial realizou-se esfregaço em lâminas de vidro e coração com Laishman (LIMA et al., 1977). A leitura das lâminas foi feita em Microscópio Zeiss. O sacrifício dos animais ocorreu por decapitação, com coleta de sangue em tubos de vidro sem anticoagulante. O músculo sóleo foi retirado para dosagem de glicogênio e proteínas totais.

Glicose. O sangue foi centrifugado a 3.000 rpm por 10 minutos e uma alíquota de soro utilizada para dosagem de glicose, pelo método enzimático colorimétrico da glicose-oxidase (NOGUEIRA, 1990).

Glicogênio. Amostras do músculo sóleo foram pesadas e digeridas em KOH a 30% e a quente. O glicogênio foi precipitado a partir do material digerido através de 2 passagens no etanol a 70 %. Entre as fases de precipitação, foi realizada a centrifugação a 3.000 rpm por 5 minutos, descartando-se o sobrenadante. A quantidade de glicogênio foi avaliada através da antrona em meio ácido (HASSID & ABRAHAMS, 1957).

Proteínas totais: Amostras do músculo sóleo também foram utilizadas para dosagem de proteínas totais pelo método do Folin-fenol (LOWRY et al., 1954).

Contagem de leucócitos no exsudato. As esponjas previamente implantadas foram retiradas, colocadas em placas de Petri e o exsudato extraído com auxílio de um pipetador automático, de ponteiros removíveis, tipo Eppendorf. Os procedimentos para as contagens total e diferencial de leucócitos das alíquotas do exsudato foram os mesmos utilizados para as amostras de sangue (LIMA et al., 1977).

Estatística. Foi realizado teste T de Student para todas as variáveis analisadas.

RESULTADOS

Os resultados referentes à glicemia foram semelhantes entre os sedentários (S) e treinados (T), **Tabela 1**, enquanto os valores de glicogênio no músculo sóleo foram significativamente mais elevados entre os treinados ($T=0,205 \pm 0,02$; $S=0,143 \pm 0,04$, $p < 0,01$), demonstrando que o protocolo de exercício com 5% de carga foi eficiente em aumentar essa reserva energética no referido músculo. Os teores de proteínas totais no sóleo também foram maiores no grupo submetido

Tabela 1: Glicemia (mg%), teor de glicogênio (mg/100mg) e de proteínas totais (mg/100mg) no músculo sóleo de ratos sedentários (S) e treinados (T) submetidos ao implante de esponja de PVC, sacrificados aos 20 dias da cirurgia. Resultados expressos como média \pm desvio-padrão.

GRUPOS	Glicemia (mg%)	Glicogênio (mg/100mg)	Proteínas (mg/100mg)
Sedentário	112,7 \pm 6,8	0,143 \pm 0,04	3,74 \pm 0,41
Treinado	118,0 \pm 13,2	0,205 \pm 0,02*	4,85 \pm 0,48*

* S \neq T p<0,01

do ao treinamento físico ($T = 4,85 \pm 0,48$; $S = 3,74 \pm 0,41$, $p < 0,01$).

Quanto ao número de leucócitos totais circulantes (**Tabela 2**), não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos ($T = 16,2 \pm 4,2$; $S = 17,3 \pm 1,9 \times 10^3$ leucócitos/mm³ de sangue). Os valores relativos de leucócitos polimorfonucleares não apresentaram diferenças para os neutrófilos, mas foram significativamente menores para os eosinófilos ($p < 0,007$) entre os ratos treinados ($T = 8,5 \pm 2,3$; $S = 12,9 \pm 3,0\%$) caracterizando a presença de eosinófilopenia neste grupo. Não foram também encontradas diferen-

ças ($p < 0,05$) nas porcentagens de monócitos e linfócitos na corrente sanguínea dos animais estudados (**Tabela 3 e Figura 1**).

A análise leucocitária do exsudato retirado da esponja implantada mostrou que os valores absolutos de leucócitos totais não diferiu entre os sedentários e treinados (**Tabela 2**). O mesmo fato foi observado para as contagens diferenciais de neutrófilos, eosinófilos e linfócitos. Somente foram encontradas diferenças para os monócitos, com aumento significativo entre os sedentários ($T = 10,1 \pm 3,9$; $S = 15,3 \pm 4,5\%$, $p < 0,02$) (**Tabela 4 e Figura 2**).

Tabela 2: Contagem de leucócitos totais (número de células/mm³) no sangue circulante e no exsudato contido na esponja de PVC, de ratos sedentários (S) e treinados (T) sacrificados aos 20 dias do implante de esponja. Resultados expressos como média \pm desvio-padrão.

GRUPOS	Leucócitos $\times 10^3$ /mm ³ sangue	Leucócitos $\times 10^3$ /mm ³ exsudato
Sedentário	17,3 \pm 1,9	8,1 \pm 1,9
Treinado	16,2 \pm 4,2	6,3 \pm 1,7

Tabela 3: Contagem de neutrófilos, eosinófilos, monócitos e linfócitos no sangue circulante de ratos sedentários (S) e treinados (T) sacrificados aos 20 dias do implante de esponja (% de células/mm³ de sangue). Resultados expressos como média \pm desvio-padrão.

GRUPOS	Neutrófilos %	Eosinófilos %	Monócitos %	Linfócitos %
Sedentário	46,6 \pm 7,6	12,9 \pm 3,0	7,7 \pm 2,4	34,0 \pm 6,6
Treinado	47,8 \pm 6,7	8,5 \pm 2,3*	9,0 \pm 3,7	36,5 \pm 6,4

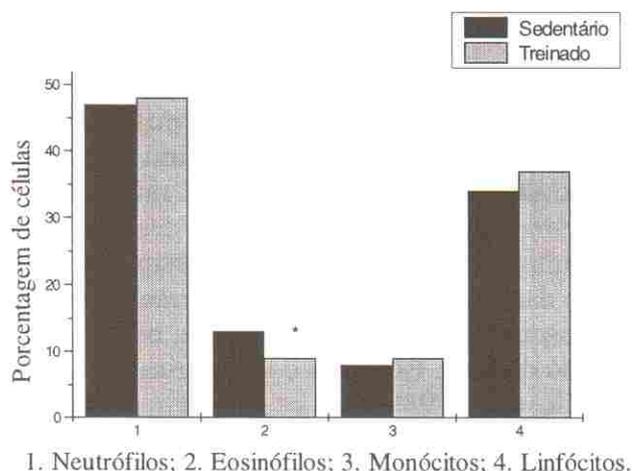
* $S \neq T$; $p < 0,007$

Tabela 4: Contagem de neutrófilos, eosinófilos, monócitos e linfócitos de ratos sedentários (S) e treinados (T) sacrificados aos 20 dias do implante (% de células/mm³ de exsudato contido na esponja de PVC). Resultados expressos como média \pm desvio-padrão.

GRUPOS	Neutrófilos %	Eosinófilos %	Monócitos %	Linfócitos %
Sedentário	16,0 \pm 4,9	39,3 \pm 2,1	15,3 \pm 4,5	29,5 \pm 2,6
Treinado	20,0 \pm 4,4	39,8 \pm 8,2	10,1 \pm 3,9*	30,0 \pm 3,4

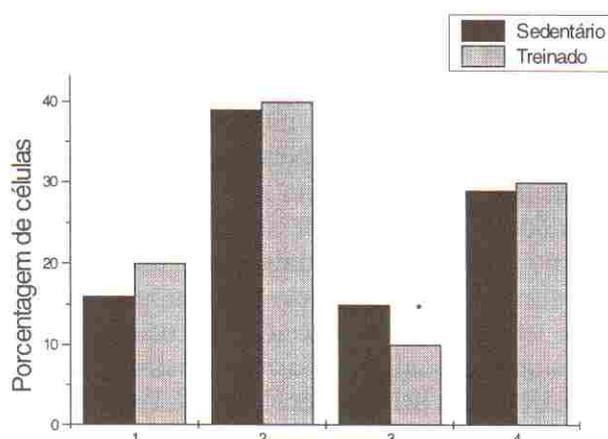
* $S \neq T$; $p < 0,02$

Figura 1: Porcentagem de neutrófilos, eosinófilos, monócitos e linfócitos no sangue circulante (% de células/mm³ de sangue) de ratos sedentários (S) e treinados (T) sacrificados aos 20 dias do implante de esponja. Resultados expressos como média (*S≠T).



1. Neutrófilos; 2. Eosinófilos; 3. Monócitos; 4. Linfócitos.

Figura 2: Porcentagem de neutrófilos, eosinófilos, monócitos e linfócitos de ratos sedentários (S) e treinados (T) sacrificados aos 20 dias do implante (% de células/mm³ de exsudato contido na esponja de PVC). Resultados expressos como média (*S≠T).



1. Neutrófilos; 2. Eosinófilos; 3. Monócitos; 4. Linfócitos.

DISCUSSÃO

A resposta inflamatória representa um dos passos mais importantes do processo de reparo dos tecidos. Este processo tem por finalidade a restauração da estrutura asséptica e função tecidual seguinte à injúria. A seqüência geral de eventos que são ativados em resposta a injúria e que leva ao sucesso do reparo, compreende ativação do sistema de coagulação; geração local de uma variedade de fatores quimiotáticos solúveis para atrair células inflamatórias; influxo de neutrófilos e monócitos visando a esterilização; remoção de estruturas danificadas; iniciação da neovascularização; proliferação das células mesenquimatosas e remodelamento do tecido conjuntivo (RICHERS, 1996).

A necessidade de compreender os mecanismos envolvidos nesses processos, bem como as possibilidades de melhorar as respostas inflamatórias acelerando a reparação tecidual é indiscutível. O exercício físico moderado realizado regularmente, de acordo com alguns pesquisadores, pode exercer papel benéfico sobre os leucócitos circulantes, níveis de citocinas inflamatórias e função imune em geral (NIEMAN, 1994; PEDERSEN et al., 1997). A realização de exercício simultaneamente a ocorrência de processos inflamatórios pode, por outro lado, prejudicar

tanto a performance quanto a resposta inflamatória. Infecções agudas estão associadas com múltiplas respostas do hospedeiro mediadas por citocinas e correlacionadas com febre, mal estar e anorexia, e cuja proposta é mobilizar nutrientes para suprir as necessidades de energia do sistema imune e dos tecidos de reparo. Os efeitos da mobilização de energia refletem-se sobre o músculo esquelético estriado, com degradação da performance aeróbia (FRIMAN & ILBACK, 1998). No presente estudo verificamos que a glicemia dos grupos sedentário e treinado foi semelhante, enquanto a reserva de glicogênio no músculo sóleo foi maior entre os animais treinados, demonstrando efeito do programa de treinamento físico sobre esse substrato energético.

Para estudar as influências do exercício sobre as respostas inflamatórias utilizamos o modelo de implante de esponja de PVC em ratos, o qual tem sido utilizado tanto para estudo das fases proliferativas da cicatrização, como para análise do fluido intersticial e avaliação do progresso da regeneração tecidual (SICARD & NGUYEN, 1996). A esponja implantada provoca uma reação inflamatória em resposta ao corpo estranho, caracterizada pela presença de células, exsudato, proteínas plasmáticas e tecido conjuntivo fibroso. Essa reação pode ser analisada em diferentes fases de desenvolvimento. Neste trabalho optou-

motores de crescimento na presença de inflamação (RICHES, 1996) e que no presente trabalho não medimos o GH, é possível que a resposta inflamatória tenha sofrido influência desses fatores, em função dos efeitos do programa de exercício físico utilizado.

Os resultados relativos ao músculo sóleo, indicam que nas condições de associação de exercício e inflamação, parece haver uma adaptação do organismo no sentido de poupar substratos para o músculo esquelético exercitado, mesmo com comprometimento moderado da resposta inflamatória tardia. Portanto, a realização de exercício físico, mesmo de intensidade moderada,

simultaneamente ao processo inflamatório pode atenuar as respostas locais na área injuriada, interferindo na recuperação tecidual.

CONCLUSÃO

Atividade física de natação diária com 5% de carga, realizada simultaneamente ao processo de inflamação experimental induzido por implante de esponja de PVC, preserva as reservas musculares de glicogênio e proteínas, mas atenua a resposta inflamatória, reduzindo os eosinófilos circulantes e os monócitos no local inflamado, podendo prejudicar a recuperação tecidual.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AZEVEDO, J.R.M. **Determinação de parâmetros bioquímicos em ratos sedentários e treinados, durante e após o exercício agudo de natação.** Tese de Doutorado, Campinas: Instituto de Biologia, UNICAMP, 1994.
- CARSON, J.A. The regulation of gene expression in hypertrophying skeletal muscle. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 25, p. 301-320, 1997.
- CLARK, R.A.F. **The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair.** New York: Plenum Press, 1996.
- CURI, R. Metabolismo do linfócito e sua regulação. **Revista de Ciência e Tecnologia**, v.3/1, n.5, p. 45-66, 1994.
- FEHR, H.G. et al. Human macrophage function and physical exercise: phagocytic and histochemical studies. **European Journal Applied Physiology**, v.58, p.613-617, 1989.
- FIELD, C.J. et al. Circulating mononuclear cell numbers and function during intense exercise and recovery. **Journal Applied Physiology**, v.71, p.1089-1097, 1991.
- FRIMAN, G. & ILBACK, N.G. Acute infection: metabolic responses, effects on performance, interaction with exercise and myocarditis. **International Journal Sports Medicine**, v.19, s.3, p. S172-182, 1998.
- FRIMAN, G. et al. Metabolic responses to swimming exercise in streptococcus pneumoniae-infected rats. **Medicine and Science in Sports Exercise**, v. 23, p. 415-421, 1991.
- GABRIEL, H. & KINDERMANN, W. The acute immune response to exercise: what does it mean?. **International Journal Sports Medicine**, v.18, s.1, p. S28-45, 1997.
- HASSID, W.Z. & ABRAHAMS, S. Chemical procedures for analysis of polisaccharides. **Methods Enzimology**, v. 3, p. 34-51, 1957.
- KOYAMA, K. et al. Effects of decreased plasma glutamine concentration on peripheral lymphocyte proliferation in rats. **European Journal Applied Physiology**, v. 77, p.25-31, 1998.
- LIMA et al. **Métodos de Laboratório Aplicados à Clínica.** Guanabara Koogan 5ed, 699p, 1977.
- LOWRY, O.H. et al. Protein measurement with the folin phenol reagent. **Journal of Biological Chemistry** v. 193, p. 265-275, 1954.
- LUCIANO, E. et al. Endurance training modulates early steps of insulin signaling in rat muscle. **Medicine and Science Sports Exercise**. V. 30, n. 5, 1998.

- LUCIANO et al. Metabolismo das proteínas em ratos diabéticos: efeitos do ultra-som e da atividade física. **Saúde em Revista**, no prelo, 1999.
- NARDO Jr, N. & LUCIANO, E. Influências do treinamento físico sobre a resposta ao estresse agudo em ratos normais e diabéticos experimentais. **XXI Simpósio Internacional de Ciências do Esporte**, p. 105, 1998.
- NIEMAN, D.C. Exercise, infection, and immunity. **International Journal Sports Medicine**, v.15, p. S131-141, 1994.
- NOGUEIRA, D.A. **Métodos de Bioquímica Clínica**. São Paulo: Pancast, 1990. p.
- PEDERSEN, B.K. & NIEMAN, D.C. Exercise immunology: integration and regulation. **Immunology Today**, v.19, p. 201-206, 1998.
- PEDERSEN, B.K. et al. Exercise-induced immunomodulation - possible roles of neuroendocrine and metabolic factors. **International Journal Sports Medicine**, v.18, p. S2-S7, 1997.
- RICHES, D.W.H. Macrophage involvement in Wound repair, remodeling, and fibrosis. In: CLARK, R.A.F. **The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair**. New York: Plenum Press, 1996.
- RHIND, S.G. et al., Differential expression of interleukin-2 receptor alpha and beta chains in relation to natural killer cell subsets and aerobic fitness. **International Journal Sports Medicine**, v.6, p.911-918, 1994.
- SICARD, R.E. & NGUYEN, L.M. An in vivo model for evaluating wound repair and regeneration microenvironments. **In vivo**, v.10, n.5, p.477-481, 1996.
- SMITH, J.A. Exercise immunology and neutrophils. **International Journal Sports Medicine**, v.18, p.S46-S55, 1997.
- STERNFELD, B. Cancer and the protective effect of physical activity: the epidemiological evidence. **Medicine and Science in Sports Exercise**, v.24, p. 1195-1209, 1992.
- WASSERMAN, D. H., VRANIC, M. Interaction between insulin and counterregulatory hormones in control of substrate utilization in health and diabetes during exercise. **Diabetes Metabolism Review** v.01, p.359-384, 1986.
- WOODS, J.A. et al. Effects of exercise on the macrophage MHCII response to inflammation. **International Journal Sports Medicine**, v.18, p. 483-488, 1997.
- WOODS, J.A. et al. Effects of exercise on macrophage activation for anti-tumor cytotoxicity. **Journal Applied Physiology**, v. 75, p. 879-886, 1993.

Endereço para Correspondência:

IB - UNESP
Avenida 24A, 1515
Bela Vista Rio Claro SP
CEP 13506-900