

Artigo de Revisão

EXERCÍCIO FÍSICO COMO FERRAMENTA PREVENTIVA CONTRA A SEPSE: ASPECTOS BIOMOLECULARES

PHYSICAL EXERCISE AS A PREVENTIVE TOOL
AGAINST SEPSIS: BIOMOLECULAR ASPECTS

Miron VV, Cardoso AM. Exercício físico como ferramenta preventiva contra a sepse: aspectos biomoleculares. *R. Perspect. Ci. e Saúde* 2016;1(1): 97-108.

Resumo: Sepse é uma doença conhecida por causar uma infecção generalizada na tentativa de combater uma inflamação. Ela afeta as respostas imunes, inflamatórias e de coagulação do hospedeiro, podendo levar a morte. A nível mundial, a sepse é hoje a maior causa de mortes em UTIs nos hospitais, gerando custos enormes para a saúde pública. Atualmente, o exercício físico tem sido reconhecido como forma de prevenção e como ferramenta auxiliar no tratamento de muitas doenças, como diabetes, hipertensão, doenças neurodegenerativas, entre outras, devido aos seus efeitos anti-inflamatórios. Sendo assim, este artigo tem por objetivo fazer uma breve revisão sobre os temas sepse e suas complicações no organismo, além dos efeitos da utilização de lipopolissacarídeo para indução desta doença, e sobre o exercício físico neste quadro inflamatório. Para melhor compreensão, é realizada uma breve revisão para diferenciar alguns termos envolvidos no quadro inflamatório como Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica, Sepse, Sepse Grave e Choque séptico e são mostrados alguns dos principais sintomas iniciais em cada caso. São revistos aspectos do sistema imune e do sistema de defesa antioxidante do organismo, e ainda, são discutidos alguns mecanismos relacionados à sepse e aos potenciais efeitos benéficos do exercício físico na prevenção dessa doença, tais como, o envolvimento de componentes do sistema purinérgico, como enzimas e receptores, e o estresse oxidativo, que estão potencialmente envolvidos nos efeitos anti-inflamatórios do exercício físico e que o tornam uma ferramenta auxiliar no combate a esta doença. Sugere-se que o exercício físico, através destes mecanismos, pode melhorar as defesas do organismo e melhor prepara-lo para uma possível infecção por bactérias, como é o caso da sepse.

Palavras-chave: Exercício Físico, Inflamação, Sepse.

Abstract: Sepsis is a disease know by it cause a generalized infection in the endeavor of combat an inflammation. It affects the immune, inflammatory and host clotting responses, which can lead to death. Worldwide, sepsis is now the leading cause of death in intensive care units in hospitals, generating huge costs to public health. Currently, the physical exercise has been recognized as a prevention and as an auxiliary tool in the treatment of many diseases such as diabetes, hypertension, neurodegenerative diseases, among others, due to its anti-nflamatory effects. Thus, this article aims to give a brief review of

Contato: vanessavmiron@gmail.com

Vanessa Valéria Miron¹

Andréia Machado
Cardoso²

¹Departamento de
Bioquímica e Biologia
Molecular, Centro de
Ciências Naturais e Exatas,
Universidade Federal de
Santa Maria, Santa Maria,
RS, Brasil

²Curso de Medicina,
Universidade Federal da
Fronteira Sul, Campus
Chapecó, Chapecó, SC,
Brasil.

Recebido: 07/11/2016

Aceito: 19/11/2016

the issues sepsis and its complications in the organism, in addition to the effects of the use of lipopolysaccharide to induce the disease, and the physical exercise in this inflammatory condition. For better understanding, a brief review is performed to differentiate some of the terms involved in the inflammatory process as syndrome of systemic inflammatory response, sepsis, severe sepsis and septic shock and are shown some of the major early symptoms in each case. They are reviewed aspects of the immune system and antioxidant defense system of the organism, and also discusses some mechanisms related to sepsis and the potential beneficial effects of physical exercise in the prevention of this disease, such as the involvement of components of the purinergic system, as enzymes and receptors and oxidative stress, which are potentially involved in the anti-inflammatory effects of physical exercise and make it an auxiliary tool in combating this disease. It is suggested that physical exercise, through these mechanisms, can improve the organism's defense and better prepare it for a possible bacterial infection, such as sepsis.

Keywords: Physical Exercise, Inflammation, Sepsis

O que é SEPSE?

Uma das maiores causas de mortes em UTIs de hospitais de todo o mundo e que gera altos gastos para a saúde pública nos dias atuais é a sepse. Esta doença, mais conhecida como infecção generalizada ou falência de múltiplos órgãos, pode ser entendida como um conjunto de manifestações graves em todo o organismo produzidas por uma infecção¹. De acordo com o Instituto Latino Americano de Sepse, entre 2005 e 2015, no Brasil, foram incluídos cerca de 32.694 novos pacientes no banco de dados do Instituto, sendo que no Rio Grande do Sul foram analisados apenas dados de 10 hospitais. Para quantificar o tamanho do crescimento nos últimos anos, em 2005 foram registrados apenas 171 novos casos de sepse e em 2015 esse número subiu para 7.733¹.

Para diferenciar alguns dos termos envolvidos neste quadro de inflamação, Salles et al², definem a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) como uma reação inflamatória que é desencadeada frente a qualquer estímulo agressivo, podendo ser este estímulo infeccioso ou não. Já a infecção é desencadeada pela presença de microrganismos ou pela invasão dos tecidos normalmente estéreis. Para os autores a sepse é a “resposta inflamatória sistêmica do organismo frente ao estímulo infeccioso, e inclui a presença de dois ou mais de alguns critérios clínicos para o diagnóstico”², conforme tabela 1. A sepse grave é entendida como a associação da sepse com uma disfunção orgânica, hipotensão ou hipoperfusão, sendo que a perfusão anormal inclui acidose láctica ou alteração aguda do estado mental. A hipotensão induzida por sepse é quando a pressão arterial sistólica se encontra

menor que 90 mmHg ou ocorre redução de 40 mmHg ou mais na pressão sistólica de base. E por fim, o choque séptico é um conjunto de manifestações caracterizado por sepse com hipotensão arterial associado com redução da perfusão, acidose láctica e alterações no estado mental².

Tabela 1: Dois ou mais critérios são necessários para o diagnóstico de sepse.

Critérios Clínicos Necessários Para o Diagnóstico de Sepse
1. Temperatura corporal > 38°C ou < 36°C.
2. Frequência respiratória >20 movimentos/min ou pCO ₂ <32 mmHg.
3. Frequência cardíaca >90 batimentos/min.
4. Leucocitose > 12 000 células/mm ³ ou < 4 000 células/mm ³ , ou mais que 10% de células imaturas na periferia.

Fonte: Salles et al² com modificações.

A condição da sepse é uma interação entre o microrganismo infectante e as respostas imunes, inflamatórias e de coagulação do hospedeiro³. É relatado também que pacientes sobreviventes de sepse têm a função de alguns órgãos comprometida, podendo resultar em sintomas como dispneia, fadiga, depressão, ansiedade e alterações funcionais, além de alterações no sistema nervoso central que podem levar à encefalopatia séptica. Outros relatos sugerem alterações na memória, atenção, concentração e até perda global da função cognitiva².

A sepse tem sido estudada a partir da utilização de modelos experimentais e, nesses modelos, a resposta inflamatória pode ser desencadeada por fatores infecciosos ou não infecciosos, porém os modelos mais utilizados para pesquisa são com a administração de lipopolissacarídeos (LPS)³. Este lipopolissacarídeo é uma das toxinas liberadas pelas bactérias gram-negativas e é a principal endotoxina e o componente lipídico da membrana externa destas bactérias. Após as moléculas de LPS serem liberadas através da parede bacteriana, sua porção tóxica, o lipídio A, é exposta às células do sistema imunológico gerando a resposta inflamatória⁴.

Os mecanismos pelos quais age a endotoxina podem ser mais detalhados, segundo Salles et al²:

A endotoxina, LPS, liga-se a um número diferente de carreadores moleculares, sendo o mais importante destes a proteína ligadora de lipopolissacarídeo (LBP). O

complexo LPS-LBP é então capaz de interagir com monócitos através dos receptores de superfície celular chamado CD14. A interação com outros alvos do hospedeiro, como as células endoteliais que não expressam CD14 na sua superfície, é mediado por molécula de CD14 solúvel, que então liga-se ao complexo LPS-LBP e interage com outra molécula de superfície celular ainda não conhecida. Toxinas bacterianas com grande capacidade antigênica (superantígenos), como a toxina da síndrome do choque tóxico estafilocócico (TSST-1) e a exotoxina pirogênica estreptocócica A (spe A), causam hipotensão e falência orgânica em modelos animais. Essas proteínas ativam linfócitos T e estimulam sua proliferação via interação inespecífica com moléculas da classe II do complexo de histocompatibilidade maior das células apresentadoras de antígeno e via receptores variáveis de células T de cadeia b².

De acordo com dados recentes sabe-se que após a exposição ao LPS uma cascata inflamatória é ativada tanto em nível sistêmico quanto em um tecido específico. O aumento de marcadores inflamatórios na circulação, tais como as citocinas TNF- α , IL-6 e IL-1 β , ocorrem rapidamente e são regulados pela dose e exposição⁵. A IL-1 β é uma das formas moleculares de IL-1, produzida por quase todos os tipos de células nucleadas, estando entre os mais importantes marcadores de indução da resposta inflamatória. Sabe-se que até mesmo níveis mínimos de IL-1 β provocam febre, hipotensão e produção de citocinas, tais como a IL-6⁶. Esta induz a síntese de proteínas hepáticas de fase aguda e estimula a síntese de moléculas de adesão em células endoteliais e em leucócitos⁶. Ela é produzida pelos linfócitos B, que são responsáveis, basicamente, pelas infecções parasitárias e sua secreção é estimulada pelo TNF (fator de necrose tumoral)². O TNF foi descoberto em meados de 1970 como resultado de pesquisas que caracterizavam os mecanismos pelos quais as endotoxinas induziam efeitos autoimunes no organismo, porém somente anos depois, o envolvimento do TNF como mediador do choque endotóxico foi descrito, sendo nesta oportunidade, também, demonstrado que a “imunização passiva contra o TNF protegia ratos dos efeitos letais das endotoxinas”².

Sendo assim, as citocinas são necessárias para dirigir a resposta inflamatória para os locais de lesão, no entanto, a sua produção excessiva nestes locais pode causar uma instabilidade hemodinâmica que é observada no choque séptico ou em perturbações metabólicas⁷. Assim, essa produção elevada está associada à gravidade da resposta inflamatória, que, juntamente com a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e de óxido nítrico, pode causar uma falência de órgãos, já que estes fatores estão envolvidos no controle da resposta imunitária e conseqüentemente regulam as variações do fluxo circulatório e lesão tecidual⁸. Na sepse um dos órgãos mais frequentemente atingidos são os pulmões,

pois, ela é uma causa comum da lesão pulmonar indireta e está associada com o desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS, de *acute respiratory distress syndrome*)⁵. Portanto, uma sugestão para a disfunção de órgãos induzida pela sepse tem sido a alteração na função mitocondrial devido ao estresse oxidativo e, que resulta na falha de produção de energia⁸.

O estresse oxidativo ocorre quando a produção de ERO e os mecanismos de proteção antioxidantes estão desequilibrados, ou seja, quando a produção destas espécies reativas é maior do que a resposta antioxidante do organismo, causando danos e até a morte celular. Os efeitos do estresse oxidativo em pacientes com sepse têm sido cada vez mais abordados, com evidências de produção de ERO e danos associados, e depleção de antioxidantes⁹.

Além do estresse oxidativo, o quadro de inflamação gerado pela sepse pode causar danos no sistema imune, como a imunossupressão, que está associada à diminuição do número de linfócitos (linfopenia) e do número de citocinas pró-inflamatórias em monócitos (imunossupressão relativa). Os linfócitos são essenciais para a defesa imune e sua apoptose, na sepse, está relacionada à disfunção de múltiplos órgãos³. Na sepse, os linfócitos T e outras células do sistema imune (macrófagos, neutrófilos, entre outras), são as primeiras afetadas pela desordem da inflamação, caracterizado o primeiro estágio desta. No segundo estágio é que ocorre a imunossupressão, sendo a maior causa de morbidade e mortalidade na sepse. Estes dois estágios da resposta imune podem ser, em grande parte, atribuídos à perda da função do sistema imune adaptativo, incluindo os linfócitos B e T¹⁰.

Este estado do sistema imune está associado a estudos que mostram que, este modelo de indução de sepse por LPS, causa aumento na atividade e expressão de enzimas ectonucleotidases em linfócitos, sugerindo que estas enzimas atuam na regulação de nucleosídeos e nucleotídeos extracelulares, em um modelo capaz de desencadear um processo inflamatório¹¹. As enzimas ectonucleotidases fazem parte do sistema purinérgico. Além das enzimas, esse sistema ainda é composto por nucleotídeos (ATP, ADP, AMP), adenosina, e receptores purinérgicos (P2X1-7, P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆, P2Y₁₁, P2Y₁₂, P2Y₁₃ e P2Y₁₄)¹². No estudo de Vuaden et al.¹¹ foi mostrado um aumento significativo da hidrólise de ATP, ADP e AMP 24 horas após a administração de LPS¹¹.

Um dos principais receptores sensíveis às altas concentrações de ATP é o receptor P2X7, membro da superfamília dos receptores P2X. A função desse receptor tem sido associada a um número elevado de doenças inflamatórias¹³ e, em estudos referentes à inflamação induzida por LPS a expressão deste receptor encontra-se elevada¹⁴. Assim pode-se associar a ativação deste receptor a lesões ou processos inflamatórios nos quais ocorre

aumento nas concentrações de ATP e observa-se uma diminuição na expressão e/ou atividade das enzimas do sistema purinérgico em linfócitos¹⁵.

Já é sabido que ATP e adenosina agem como sinais no sistema imune e podem modular o processo inflamatório, uma vez que o ATP promove respostas pró-inflamatórias e a adenosina sinaliza efeitos anti-inflamatórios sobre diversas células imunitárias. Logo, as enzimas ectonucleotidases como a NTPDase (hidólise de ATP e ADP) e a Adenosina Desaminase (ADA- hidrólise de adenosina), são capazes de regular a homeostase do sistema imune através da regulação dos nucleotídeos de adenina extracelulares e dos níveis de nucleosídeos, assim, a alteração na atividade destas enzimas está sendo associada à doenças inflamatórias¹⁶.

Exercício Físico E Sepsis

Como ferramenta auxiliar no controle da sepsis, atualmente o exercício físico tem sido utilizado como prevenção, durante a doença (em roedores) e no período de reabilitação devido aos seus benefícios na redução das respostas inflamatórias e no estresse oxidativo¹⁷. Estudo realizado com pacientes sépticos após alta hospitalar demonstrou que, mesmo após três meses de recuperação do quadro inflamatório, os indivíduos ainda se encontravam com força muscular reduzida e dificuldade para execução de atividades de vida diárias (AVDs), e isso se agravava ainda mais quando, durante este intervalo de tempo, os pacientes não praticavam exercícios físicos. Já os pacientes que praticaram exercício durante a fase de recuperação tiveram suas qualidades físicas recuperadas em quase sua totalidade, ou seja, a sepsis deixa sequelas físicas em seus portadores e o exercício físico pode amenizá-las se realizado durante a recuperação como ferramenta auxiliar¹⁸.

Além disso, já foi sugerido que o exercício físico regular de baixa intensidade é capaz de proteger contra a cascata inflamatória induzida por LPS⁵. Entretanto, os mecanismos responsáveis por estes benefícios ainda não foram completamente elucidados, o que podemos descrever são os possíveis mecanismos que tornam o exercício físico um agente anti-inflamatório: redução da gordura visceral, aumento da produção e da liberação de citocinas anti-inflamatórias e melhora as defesas antioxidantes¹⁹.

O que se sabe também, é que o exercício altera significativamente o número e a função de células do sistema imune, como neutrófilos, monócitos, linfócitos B e T, podendo regular também a questão de imunossupressão deste sistema, já que cronicamente o exercício controla a populações de células T imunocompetentes, sendo que a intensidade deste

exercício é de grande importância para mediar a resposta celular imune adaptativa²⁰. Neste sentido pode-se afirmar que os níveis de IL-6 aumentam durante o exercício físico e é totalmente dependente da intensidade e duração deste, já que nesta situação a contração muscular é a primeira responsável pelo aumento dos níveis desta interleucina no músculo²¹. Porém estes níveis voltam a diminuir assim que o estímulo do exercício termina, voltando aos níveis normais algumas horas depois. Já em atletas esse retorno ocorre rapidamente, indicando que o organismo treinado tem maior capacidade de controle nos níveis de IL-6²¹. Além disso, esta interleucina liberada a partir do músculo parece estar envolvida com um consequente aumento na circulação de algumas citocinas anti-inflamatórias (IL-1ra e IL-10) e também por liberar o hormônio cortisol que possui propriedades anti-inflamatórias. Estas alterações induzidas pelo exercício podem ser mantidas a longo prazo se sustentadas pela continuidade da prática de exercícios, ou seja, pelo treinamento²⁰.

É de longa data que o exercício físico vem sendo utilizado no combate a várias doenças associadas à inflamação, pois, um estilo de vida sedentário leva inicialmente a um acúmulo de gordura visceral que é acompanhada, através de vários mecanismos envolvendo células pró-inflamatórias, ao desenvolvimento de um estado inflamatório sistêmico de baixo grau¹⁹. Assim, o exercício físico já é utilizado para proteger contra o desenvolvimento de doenças crônicas que evoluem a partir destes estados iniciais e como tratamento para melhorar os sintomas destas condições e como já foi descrito aqui, a diminuição da gordura visceral é um dos benefícios anti-inflamatórios do exercício físico podendo evitar estas doenças associadas¹⁹.

Sabe-se também que o exercício físico possui papel central na redução do estresse oxidativo através do aumento das defesas antioxidantes endógenas. Durante a fase aguda, o exercício anaeróbico promove aumento da síntese de ERO através da ativação intensa da cadeia transportadora de elétrons, da síntese aumentada das enzimas xantina-oxidase e NADPH-oxidase²². Adicionalmente, o aumento da síntese de ácido láctico, catecolaminas e o elevado processo inflamatório após exercícios anaeróbicos, também contribuem para esta produção de espécies reativas. Em relação ao exercício aeróbico podemos verificar seus efeitos também em antioxidantes não enzimáticos, um exemplo é o aumento da concentração plasmática de vitamina E, vitamina C e de ácido úrico após exercícios físicos intensos e prolongados na tentativa de combater o estresse gerado durante a atividade²². Ainda sobre o exercício aeróbico, verifica-se que quanto maior a intensidade do exercício maior é a síntese de ERO, sendo considerada intensidade alta $\geq 70\%$ VO₂máx. Assim, estes aumentos de ERO

geram uma resposta adaptativa do organismo ao treinamento, e este precisará produzir mais antioxidantes visando aumentar a resistência a novos estresses²².

Além de mudanças no status oxidativo, o exercício físico também gera alterações a nível imunológico. O recrutamento das células do sistema imune para os locais de infecção são de grande importância para o combate à inflamação e o sistema purinérgico parece estar envolvido neste processo²³. Neste contexto cabe ressaltar que as ectonucleotidases expressas na superfície celular, desempenham papéis funcionais adicionais no tráfico de leucócitos para as áreas de infecção²³. Estudos desenvolvidos em nosso laboratório sugerem que o exercício físico crônico tem uma contribuição sobre a regulação de ectonucleotidases nas respostas imunes do organismo, tendo a capacidade de diminuir a atividade da enzima ecto NTPDase, e modular a atividade da ADA, enzimas que compõe o sistema purinérgico¹².

Outros estudos demonstram a importância do exercício físico para combate à inflamação através da regulação das enzimas ectonucleotidases. Utilizando exercícios aeróbicos e exercícios resistidos num período de 30 semanas, Martins et al¹⁶ recentemente demonstrou que um programa de treinamento regular está associado a uma proteção significativa contra o processo imuno-inflamatório. Segundo os autores, este efeito protetor ocorre, principalmente, devido a um melhoramento no desempenho mitocondrial, o qual evita a liberação de ATP e, além do exercício ter sido capaz de restaurar a homeostase metabólica e inflamatória, também foi capaz de reverter as alterações nas atividades de NTPDase e ADA de linfócitos que haviam sido observadas em pacientes com síndrome metabólica¹⁶. Também já foi verificado que exercícios de intensidade moderada (20min/dia durante duas semanas) podem reduzir danos no hipocampo de ratos isquêmicos, através de uma diminuição na hidrólise de ADP e uma tendência a redução de hidrólise de ATP, demonstrando, segundo os autores, que estas enzimas são sensíveis ao exercício físico e que o protocolo utilizado altera as suas atividades²⁴.

Conclusão

Assim, levando em consideração que um dos efeitos benéficos do exercício físico está ligado a esta modulação na atividade das ectonucleotidases, as quais estão relacionadas aos efeitos anti-inflamatórios do exercício e que já foi observado que durante a sepse ocorre um desbalanço na atividade das enzimas do sistema purinérgico em resposta ao quadro inflamatório, acredita-se que o exercício físico pode ter um efeito protetor nos casos de sepse, e um dos mecanismos pode estar relacionado à modulações no sistema purinérgico. Outros

mecanismos importantes a serem considerados são a participação dos sistema imune e das citocinas, principalmente da IL-6, e o aumento das defesas antioxidantes do organismo devido à maior produção de ERO durante o exercício físico. Porém, poucos estudos que investigam tais abordagens são encontrados na literatura nos levando a sugerir a produção de mais trabalhos que envolvam as ectonucleotidases, estresse oxidativo, sepse e exercício físico.

Referências

1. INSTITUTO LATINO AMERICANO DA SEPSE, ILAS. Disponível em <http://www.ilas.org.br/index-modal.php#close>. Acesso em 20/05/2016.
2. Salles MJC, Sprovieri SRS, Bedrikow R, Pereira AC, Cardenuto SL, Azevedo PRC, Silva TM, Golin V. Síndrome Da Resposta Inflamatória Sistêmica/Sepse – Revisão E Estudo Da Terminologia E Fisiopatologia. *Rev Ass Med Brasil*. 1999; 45: 86-92.
3. Russel JA. Management of sepsis. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 355:1699-713.
4. Rhee SH. Lipopolysaccharide: Basic Biochemistry, Intracellular Signaling, and Physiological Impacts in the Gut. *Intestinal Research*. 2014;12: 90-95.
5. Pepler WT, Anderson ZG, Sutton CD, Rector RS, Wright DC. Voluntary wheel running attenuates lipopolysaccharide induced liver inflammation in 1 mice. *J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016; 310: 94-942.
6. Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen OS, Girardin SE. Chronic Inflammation: Importance of NOD2 and NALP3 in Interleukin-1B Generation. *Clinical and Experimental Immunology*. 2006; 147: 227–235.
7. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*. 2000; 127 (2), 117-126.
8. Heitrich M, Garcia DMA, Stoyanoff TR, Rodriguez JP, Todaro JS, Aguirre MV. Erythropoietin attenuates renal and pulmonary injury in polymicrobial induced-sepsis through
R. *Perspect. Ci. e Saúde* 2016;1(1):97-108.

EPO-R, VEGF and VEGF-R2 modulation. *Biomedicine e Pharmacotherapy*,2016; 8: 606-613.

9. Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *British Journal of Anaesthesia*.2011; 1:57-64.

10. Bolognese AC, Sharma A, Yang W, Nicastro J, Coppa GF, Wang P. Cold-Inducible RNA- Binding Protein Activates Splenic T Cells During Sepsis in a TLR4-Dependent Manner. *Celular & Molecular Immunology*. 2016; 13, 1-10.

11. Vuaden FC, Cognato GP, Bonorino C, Bogo MR, Sarkis JJF, Bonan CD. Lipopolysaccharide alters nucleotidase activities from lymphocytes and sérum of rats. *Life Scienses*. 2007; 80: 1784 – 1791.

12. Cardoso AM, Abdalla FH, Bagatini MD, Martins CC, Zanini D, Schmatz R, Jaques JA, Leal DBR, Morsch VM, Schetinger MRC. Swimming training prevents alterations in ecto-NTPDase and adenosine deaminase activities in lymphocytes from Nv-nitro-L-argininemethyl ester hydrochloride induced hypertension rats. *Journal of Hypertension*.2015; 33:1-10.

13. Rech JC, Bhattacharya A, Letavic MA, Savall BM. The evolution of P2X7 antagonists with a focus on CNS indications. *Biorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2016; 26: 3838-3845.

14. Olesen J, Bienso RS, Meinertz S, Van Hauen L, Rasmussen SM, Gliemann L, Plomgaard P, Pilegaard H. Impacto f Training Status on LPS-induced Acute Inflammation in Humans. *J. Appl Physiol*. 2015; 118(7): 818-29.

15. Lenertz LY, Gavala ML, Zhu Y, Berties PJ. Transcriptional control mechanisms associated with the nucleotide receptor P2X7, a critical regulator of immunologic, osteogenic, and neurologic functions. *Immunol Res*.2011; 50: 22-38.

16. Martins CC, Bagatini MD, Cardoso AM, Zanini D, Abdalla FH, Baldissarelli J, Dalenogare DP, Dos Santos DL, Schetinger MRC, Morsch VM. M. Exercise Training positively modulates the Ectonucleotidase Enzymes in Lymphocytes of Metabolic Syndrome Patients. *International Journal of Sports Medicine*. (No prelo) 2016.
17. Irahara T, Sato N, Inoue K, Otake K, Ohtsuru S, Koike K, Fushiki T, Yokota H. Low-intensity exercise in the acute phase of lipopolysaccharide-induced sepsis improves lipid metabolism and survival in mice by stimulating PGC-1 α expression. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. (No Prelo) 2016.
18. Borges RC, carvalho CRF, Colombo AS, Borges MPS, Soriano FG. Physical Activity, Muscle Strength, And Exercise Capacity 3 Months After Severe Sepsis And Septic Shock. *Intensive Care Med*. 2015; 41: 1433-1444.
19. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of diases. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11: 607 – 615.
20. Koelwyn GJ, Wennerberg E, Demaria S, Jones LW. Exercise in Regulation of Inflammation-Immune Axis Function in Cancer Initiation and Progression. *Oncology*. 2015; 29 (12), 1-25.
21. Lombardi G, Sanchis-Gomar F, Perego S, Sansoni V, Banfi G. Implications of exercise-induced adipo-myokines in bone metabolism. *Endocrine*. 2015. DOI 10.1007/s12020-015-0834-0.
22. Cruzat VF, Rogero MM, Borges MC, Tirapegui, J. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. *Rev Bras Med Esporte*. 2007. 13(5), 336-342.
23. Ferrari D, Mcnamee EM, Idzko M, Gambari R, Eltzschig HK. Purinergic Signaling During Immune Cell Trafficking. *Trends in Immunology*. (No Prelo) 2016.

24. Siqueira IR, Elsner VR, Rilho LS, Bahlis MG, Bertoldi K, Rozisky JR, Batastini AMO, Torres ILS. A neuroprotective exercise protocol reduces the adenine nucleotide hydrolysis in hippocampal synaptosomes and serum of rats. *Brain Research*. 2009;1316: 173-180.