



Zinco, Imunidade, Nutrição e Exercício

Zinc, Immunity, Nutrition and Exercise

Patrícia Mendes Peres¹,
Josely Correa Koury²

1- Nutricionista. Instituto de Nutrição, Curso de Especialização em Nutrição e Atividade Física – Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

2- Professora Adjunta. Instituto de Nutrição, Departamento de Nutrição Básica e Experimental – Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Autor para correspondência: JC KOURY
e-mail jckoury@gmail.com
Telefone: (21) 2587-7218
Endereço: Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) –
Rua: São Francisco Xavier, n° 524, sala
12032 D, 12° andar
Maracanã, CEP: 20550-013

Resumo

Estudos têm observado os efeitos do exercício e do treinamento sobre o sistema imune de atletas de elite, os quais apresentam grande incidência de infecções durante períodos de treinamento intenso e prolongado. Os mecanismos fisiológicos responsáveis pelas alterações sobre o sistema imune induzido pelo exercício são influenciados pelo aumento da concentração de catecolaminas e glicocorticóides no plasma. O exercício tem grande efeito sobre o metabolismo de zinco, através da mobilização dos estoques corporais e da excreção aumentada desse mineral, fato que pode influenciar o sistema imunológico que é dependente de zinco, sendo este um co-fator de mais de 300 enzimas. Atletas que restringem ingestão dietética podem exacerbar os efeitos do exercício sobre a homeostase de zinco. A suplementação pode ser benéfica em situações de exercício intenso e prolongado. Porém, dosagens elevadas, acima das recomendadas internacionalmente – *Dietary Reference Intakes* (DRI) – têm acarretado efeitos adversos. Poucos estudos têm verificado os efeitos da suplementação de zinco sobre o sistema imunológico de atletas. Este trabalho de revisão tem por objetivo destacar a importância biológica e nutricional do zinco sobre o sistema imune afetado pelo exercício intenso.

Termos de indexação: zinco, imunossupressão, suplementação, atletas, nutrição.

Abstract

The studies carried out on the effects on the immune system of exercise and training have shown high incidence of infections in elite athletes during intense and prolonged training periods. The physiological mechanisms that cause changes in the immune system as a result of exercise are affected by the increase in plasma catecholamines and glucocorticoids. Zinc is a cofactor of over 300 enzymes, and is necessary for several cellular processes. Zinc has an intense effect on the immune system. Exercise largely affects zinc metabolism by altering body levels and the increased excretion of this mineral. The effects of exercise on zinc homeostasis may be intensified in those athletes with restricted dietary intake. Supplementary intake of zinc may have a positive effect in the case of intense and prolonged training periods. However, intakes well above the Dietary Reference Intakes (DRI) have shown adverse effects. Few studies have confirmed the effects of a supplementary intake of zinc on the athletes' immune systems. This paper reviews the biological and nutritional significance of zinc in the immune system affected by intense physical activity.

Index terms: immunosuppression, supplementation, athletes, and nutrition.

Introdução

Evidências epidemiológicas demonstram que o exercício moderado aumenta a resistência às infecções, enquanto que o treinamento intenso pode induzir à imunossupressão e aumentar o risco de infecções em atletas (Pedersen e Toft, 2000). Os mecanismos pelos quais o exercício afeta a imunidade são desencadeados por alterações bioquímicas e fisiológicas que envolvem fatores neuroendócrinos (Cordova e Alvarez-Mon, 1995).

O efeito do zinco sobre marcadores da imunidade tem sido estudado por várias décadas (Pedersen e Toft, 2000; Cordova e Alvarez-Mon, 1995). O zinco é um elemen-

to-traço essencial para o desenvolvimento normal e função de células imunes, tais como os neutrófilos e as células *natural killer*, para as funções de linfócitos T e produção de citocinas (Shankar e Prasad, 1998).

O exercício intenso e prolongado, principalmente quando realizado em ambiente quente, pode afetar o metabolismo do zinco devido ao aumento de sua excreção pelo suor e urina. Este efeito pode ser maior em atletas que seguem padrões rígidos de manutenção de peso e fazem uso crônico de dieta inadequada em zinco (Ganapathy e Volpe, 1999). A ingestão elevada de suplementos nutricionais que contêm zinco leva ao consumo de doses superiores à recomendada internacionalmente

(*Dietary Reference Intake/DRI*) e pode causar danos à saúde, prejudicando o metabolismo de ferro e cobre, e com isso limitar a participação do cobre no sistema imune.

Poucos estudos relacionam a suplementação de zinco à resposta imunológica em atletas. A quantidade ótima de ingestão de zinco para minimizar os efeitos do exercício sobre o sistema imunológico durante o treinamento intenso e prolongado ainda não foi estabelecida. O conhecimento da relação entre exercício e imunidade é necessário para melhorar as prescrições de dietas e de suplementos que reduzam a incidência de infecções que possam comprometer o desempenho do atleta. Este trabalho de revisão objetivou destacar a importância biológica e nutricional do zinco sobre o sistema imune afetado pelo exercício intenso.

Zinco e o sistema imune

Nos últimos 25 anos, têm avançado os estudos sobre as funções do zinco, que desempenha várias funções biológicas (Shankar e Prasad, 1998). Ele é co-fator de mais de 300 enzimas (shankar e Prasad, 1998) necessárias para o crescimento e desenvolvimento normais, síntese de DNA, imunidade, funções neurosensoriais e antioxidantes, além de outros processos celulares importantes (Wood, 2000).

Nas duas últimas décadas, diversos estudos evidenciaram os efeitos do zinco sobre a função imune, resistência a doenças e melhoria da saúde (Pedersen e Toft,

2000; Cordova e Alvarez-Mon, 1995; Shankar e Prasad, 1998) Várias doenças associadas à resposta imune são caracterizadas pela hipozincemia ou por sua deficiência marginal (Rink e Kirchner, 2000). Em indivíduos hipozincêmicos foram observadas depressão na imunidade, alteração no paladar e no olfato, diminuição da memória e espermatogênese prejudicada (Zalewski, 1996).

O zinco exerce efeito direto na produção, maturação e função dos leucócitos (Mocchegiani *et al.*, 2000). A influência do zinco sobre o sistema imune foi demonstrada a partir de estudos com ratos deficientes em zinco, o que levou à redução dos níveis do hormônio tímico, a timulina (Fraker, 1978).

O zinco afeta o sistema imune através de diferentes mecanismos, pois exerce papel extenso sobre a estabilidade da membrana dos linfócitos, assim como sobre diferentes enzimas. Influi diretamente sobre as células imunes, aumentando a atividade das enzimas DNA e RNA poli-merase, que são requeridas para replicação e transcrição de DNA, além da timidina quinase e ornitina descarboxilase. Na membrana dos linfócitos também existem enzimas dependentes de zinco, tais como nucleosídeo fosforilase e proteína C quinase. O zinco mantém a estabilidade da membrana celular, competindo com os grupamentos tiol, prevenindo a lesão peroxidativa, protegendo a célula do estresse oxidativo induzido pelas citocinas no processo pró-inflamatório (Mocchegiani *et al.*, 2000; Koury e Donangelo, 2003).

No sistema complemento, as células fagocíticas (neutrófilos e macrófagos) e as células *natural killer*, constituem a primeira linha de defesa do corpo e são conhecidos como “resposta imune celular não-específica” (Bonham *et al.*, 2002). Esses mediadores são afetados pelo zinco durante sua deficiência em animais e humanos (Fraker, 1978; Singh *et al.*, 1993).

A “resposta imune celular específica” inclui o sistema de linfócitos T e B. Estas células são responsáveis pela síntese de anticorpos, pelo estabelecimento de resistência ao microorganismo invasor e morte dos microorganismos (Bonham *et al.*, 2002). Prasad (1998) demonstrou que a função das células T foi afetada em humanos com deficiência moderada de zinco. As funções dos linfócitos T, tais como hipersensibilidade retardada e atividade citotóxica, são suprimidas durante a deficiência de zinco, mas restauradas pela suplementação (Chandra, 1990). A participação do zinco na resposta imune celular específica é realizada através do seu papel na expansão clonal de linfócitos (Shankar e Prasad, 1998), pela inibição da apoptose (Zalewski, 1996) e pela manutenção da integridade da membrana celular, através da ligação do zinco ao grupamento tiol (King e Keen, 2003).

Exercício e imunidade

Evidências epidemiológicas sustentam a idéia de que o exercício regular aumenta a resistência às infecções, porém o treinamento intenso está associado ao aumen-

to de infecções no trato respiratório (Nieman e Pedersen, 1999). O exercício extenuante induz à diminuição na concentração de linfócitos, o que prejudica a imunidade natural. Além disso, são encontrados baixos níveis de imunoglobulina A na saliva (Zalewski, 1996).

Os mecanismos associados ao exercício que induzem alterações imunes são multifatoriais e incluem fatores neuroendócrinos, tais como a adrenalina, a noradrenalina, o hormônio de crescimento e o cortisol (Nieman e Pedersen, 1999). Exercício intenso com VO_2 máximo acima de 60%, geralmente ativa os sistemas endócrinos simpático-adrenal e pituitário-adrenocortical, acarretando aumento dos hormônios imunomodulatórios no plasma (Zalewski, 1996). A adrenalina e, em menor grau, a noradrenalina, são responsáveis pelo efeito do exercício agudo na dinâmica e função dos linfócitos, incluindo efeitos na atividade de células *natural killer* (Nieman e Pedersen, 1999).

As alterações na distribuição e função das células imunes em resposta ao exercício agudo são moderadas e transitórias, sendo restauradas em poucas horas. Nieman *et al.* (1991) demonstraram a associação entre 6 a 15 semanas de caminhada com: a presença de sintomas de infecção no trato respiratório por poucos dias, o aumento da atividade de células *natural killer* e elevação dos níveis de imunoglobulina sérica. Esses resultados confirmam o fato de o exercício moderado ter efeito benéfico sobre a imunidade.

Após exercício extenuante, a quantidade de linfócitos declina para níveis inferiores aos basais, enquanto que a concentração de neutrófilos aumenta e os níveis de imunoglobulina A reduzem. Há um aumento acentuado em citocinas pro-inflamatórias e anti-inflamatórias. Todos esses fatores levam à resposta inflamatória durante exercício extenuante (Pedersen e Toft, 2000). Peters e Bateman (1983) estudaram 150 corredores de ultramaratona e demonstraram que a incidência de infecção respiratória nos primeiros 14 dias foi significativamente maior naqueles corredores que tiveram um programa de treinamento pré-corrída mais intenso e correram por mais tempo.

Nieman *et al.* (1990) estudaram 2.311 corredores, de ambos os gêneros, que participaram da Maratona de Los Angeles (1990). Os resultados demonstraram que os corredores que percorreram longa distância (> 97 Km por semana) apresentaram maior risco de infecções do que aqueles que correram quilometragem inferior (< 32 Km por semana). Verde *et al.* (1992) demonstraram que, após três semanas de treinamento pesado, corredores apresentaram reduzida habilidade de resposta dos linfócitos.

A partir das observações realizadas por diferentes autores, pode-se afirmar que o exercício físico extenuante é capaz de prejudicar o sistema imune, enquanto que exercício moderado e freqüente pode melhorar o quadro imunológico.

Zinco, exercício e nutrição

O zinco é distribuído por todo o organismo, sendo que 85% estão no músculo esquelético e ossos e 0,1% no plasma. Em humanos, a concentração plasmática de zinco é mantida sem alterações notáveis quando a ingestão é restrita ou aumentada, diferentemente do que ocorre em casos de deficiência grave e prolongada (King e Keen, 2003).

Estados brandos a marginais de deficiência são dificilmente detectados, pois não são observados aspectos clínicos específicos da depleção de zinco (King e Keen, 2003). Atletas que restringem ingestão dietética global e conseqüentemente, zinco dietético, podem exacerbar os efeitos do exercício sobre o estado nutricional deste mineral. Reduzida ingestão dietética de zinco combinada com grande despendimento de energia em indivíduos envolvidos em atividade física pode resultar em maior susceptibilidade à deficiência de zinco (Ganapathy e Volpe, 1999).

A mobilização dos estoques de zinco corporal ocorre em condições de estresse, tais como infecção, inflamação e exercício intenso de longa duração (Cordova e Alvarez-Mon, 1995; ANDERSON *et al.*, 1984; Koury e Donangelo, 2003; Koury *et al.*, 2004). Bordin *et al.* (1993) demonstraram aumento nas concentrações de zinco plasmático após exercício; Anderson *et al.* (1995) não observaram alterações imediatamente após o exercício, mas o efeito foi notado várias horas após o exercício.

Córdova e Alvarez-Mon (1995) demonstraram que a concentração plasmática de zinco foi significativamente aumentada durante exercício extenuante em ratos. A magnitude do aumento dos níveis plasmáticos de zinco seguido de exercício intenso não deve ser considerada uma simples consequência da hemoconcentração. O aumento do zinco plasmático também pode ser resultado do catabolismo muscular com liberação de zinco no fluido extracelular (Cordova e Alvarez-Mon, 1995; Koury *et al.*, 2004).

A depleção de zinco pode ocorrer em atletas, já que o treinamento intenso aumenta a perda de zinco pelo suor e pela urina (Anderson *et al.*, 1984). Singh *et al.* (1993) verificaram que corredores têm menor nível de zinco plasmático do que sedentários. A intensidade e duração do exercício influenciam na quantidade de zinco no suor. A excreção aumentada de zinco pelo suor durante o exercício coincide com a redução moderada do zinco circulante e pode ser interpretada como redistribuição de zinco corporal (Ganapathy e Volpe, 1999; Koury *et al.*, 2004). O aumento do catabolismo muscular observado em atletas treinados por longo período pode estar associado a um aumento das perdas urinárias, já que a quantidade de zinco excretada na urina é significativamente correlacionada com o volume urinário e a excreção de creatinina (Ganapathy e Volpe, 1999).

Alteração na concentração de zinco plasmático e sua relação com marcadores

da função imune, em atletas, ainda não foram verificadas em estudos longitudinais (Peake *et al.*, 2003). A suplementação de zinco tem sido recomendada para restaurar a função imune em humanos (Shankar e Prasad, 1998). Porém, poucos estudos relacionam a suplementação de zinco com a resposta imune em atletas (Shankar e Prasad, 1998; Peake *et al.*, 2003; Chandra, 1984).

O zinco é amplamente encontrado em alimentos de origem animal, ligado às proteínas. Nozes e leguminosas são consideradas fontes relativamente boas de zinco, cereais são fontes pobres deste mineral. A recomendação dietética diária de zinco para adultos é de 8 mg.d⁻¹ para mulheres e 11 mg.d⁻¹ para homens. Os níveis de ingestão toleráveis para adultos são de 40 mg.d⁻¹, valor baseado na redução da atividade da enzima cobre-zinco superóxido dismutase (Institute of Medicine, 2001). A dosagem para reverter deficiência de zinco deve ser adaptada às recomendações atuais, para evitar efeitos negativos sobre o sistema imune (Rink e Kirchner, 2000).

Koury *et al.* (2004), estudando atletas de elite de diferentes modalidades esportivas (corredores de curta e longa distância, triatletas e nadadores) observaram consumo médio adequado de zinco e cobre e não encontraram sinais de inflamação através da contagem de leucócitos. No mesmo estudo, foram encontradas relações negativas entre zinco plasmático com contagem de leucócitos ($r = -0,50$; $r < 0,01$) e basófilos ($r = -0,77$; $r < 0,01$), demonstrando a pos-

sível a mobilização de zinco plasmático para síntese celular (resultados não publicados).

O exercício físico pode induzir a hipozincemia, aumentando a necessidade diária de zinco (Ganapathy e Volpe, 1999), porém a ingestão excessiva de zinco tem sido causa de efeitos adversos (Bonham *et al.*, 2002). Koury *et al.* (2003) demonstraram em um nadador de elite aumento significativo na atividade da enzima cobre-zinco superóxido dismutase, concentração da metalotioneína e zinco nos eritrócitos após sete meses de suplementação com 22 mg de gluconato de zinco e ingestão dietética de 20 mg.d⁻¹. Embora, os indicadores de zinco tenham sido afetados pela suplementação, não foram observadas alterações na contagem de leucócitos (resultados não publicados). Ficou demonstrado que a suplementação com gluconato de zinco (22 mg) é capaz de alterar os indicadores de proteção antioxidante zinco-dependente dos eritrócitos, mas não altera o perfil imunológico. As metaloproteínas, cobre-zinco superóxido dismutase e metalotioneína são sensíveis ao impacto gerado durante o movimento (Koury *et al.*, 2003), fato que sugere que atletas de modalidades de elevado impacto, como corrida e triatlo, podem apresentar maior necessidade de suplementação de zinco do que atletas de modalidades de baixo impacto, como natação, ciclismo, entre outras.

A principal conseqüência da ingestão elevada de zinco (50 mg) em longo prazo é a indução de deficiência secundária de

cobre causada pela competição entre esses elementos-traço durante a absorção intestinal. A alta ingestão de zinco induz síntese de metalotioneína na célula mucosa, a qual seqüestra cobre, tornando-o indisponível para transferência serosa, e assim diminui a absorção do cobre (Chandra, 1990; Koury e Donangelo, 2003). Este metal parece ser também essencial para a manutenção da função imune, já que marcadores imunológicos específicos são alterados na deficiência de cobre. A importância de sua deficiência sobre o sistema imune é similar à influência imunossupressora da deficiência marginal e moderada de outros elementos, tais como ferro e zinco (Bonham *et al.*, 2002).

O consumo em longo prazo de suplementos de zinco excedendo 150 mg.d⁻¹ resultou em baixas concentrações séricas de HDL-colesterol, erosão gástrica e função imune deprimida (Fosmire, 1990). Chandra (1984) demonstrou que a ingestão de 300 mg.d⁻¹ de zinco suplementar por seis semanas causou resposta imune prejudicada, bem como um decréscimo significativo na concentração de HDL-colesterol. A suplementação de zinco na dosagem inferior a 50 mg.d⁻¹ não resultou em deficiência de cobre e não afetou o metabolismo lipoprotéico (Hackman e Keen, 1986).

Peake *et al.* (2003) estudaram a relação entre concentração de zinco plasmático, quantidade de leucócitos e proliferação de linfócitos em corredores durante o período de treinamento intensivo por quatro

semanas e demonstraram que os atletas apresentaram concentração de zinco plasmático significativamente menor do que os não-atletas. No entanto, a concentração de zinco plasmático foi inalterada em resposta ao treinamento aumentado, mantendo fraca correlação com os marcadores do sistema imune. Este fato pode ser explicado pela ausência de deficiência de zinco e possivelmente por esta razão, a proliferação e formação das células imunes não foram afetadas. Além disso, o aumento do volume do exercício pode ter sido inadequado para afetar o metabolismo de zinco e das células imunes.

Bonham *et al.* (2003) investigaram o efeito da suplementação de 30 mg.d⁻¹ de zinco por 14 semanas e de 3 mg.d⁻¹ de cobre por oito semanas sobre o sistema imune de homens adultos saudáveis e não verificaram efeitos adversos sobre a contagem de leucócitos, a subsérie de linfócitos, a atividade da ceruloplasmina oxidase, a concentração da ceruloplasmina sérica e a atividade da cobre-zinco superóxido dismutase. Demonstraram, assim, que a razão zinco:cobre utilizada na suplementação não alterou o estado nutricional de cobre.

Analisados em conjunto, os estudos demonstram a importância da utilização de doses adequadas de zinco para evitar consequências indesejáveis, principalmente sobre o sistema imune e metabolismo de outros elementos-traço importantes para manutenção do condicionamento físico e da saúde.

Conclusão

O zinco tem papel essencial na manutenção da imuno-resistência através de mecanismos diretos e indiretos, que foram demonstrados principalmente a partir de estudos em animais e humanos hipozincêmicos ou com deficiência marginal de zinco. Em condições de estresse, como promovido pelo exercício físico intenso, ocorrem alterações na concentração de zinco plasmático, o que não pode ser interpretado como deficiência nutricional de zinco. A suplementação de zinco pode ser benéfica em situações de treinamento intenso e prolongado, com o objetivo de minimizar os efeitos do exercício. No entanto, a suplementação deve ser bem supervisionada e não podem ser recomendadas doses excessivas (acima de 40 mg.d⁻¹) por período prolongado, o que tem acarretado efeitos adversos sobre a imunidade, o estado de cobre e o metabolismo de lipoproteína de alta densidade, prejudicando o desempenho físico e a qualidade de vida de atletas.

Referências

ANDERSON, R. A. *et al.* Acute Exercise Effects on Urinary Losses and Serum Concentrations of Copper and Zinc of MODERATELY trained and Untrained Men Consuming a Controlled Diet. *Analyst*, v. 120, n. 3, p. 867-70, Mar. 1995.

ANDERSON, R. A.; POLANSKY, M. M.; BRYDEN, N. A. Strenuous Running: Acute Effects on Chromium, Copper, Zinc and Selected Clinical Variables in Urine and Serum of Male Runners. *Biol Trace Elem Res.*, v. 6, p. 327-36, 1984.

- BONHAM, M. et al. The Immune System as a Physiological Indicator of Marginal Copper Status? *Br J Nutr.*, v. 87, n. 5, p. 393-403, May 2002.
- BONHAM, M. et al. Zinc Supplementation Has no Effect on Circulating Levels of Peripheral Blood Leucocytes and Lymphocytes Subsets in Healthy Adult Men. *Br J Nutr.*, v. 89, n. 5, p. 695-703, May 2003.
- BORDIN, D. et al. High Intensity Physical Exercise Induced Effects on Plasma Levels of Copper and Zinc. *Biol Trace Elem Res.*, v. 36, n. 2, p. 129-34, Feb. 1993.
- CHANDRA, R. K. Excessive Intake of Zinc Impairs Immune Responses. *J Am Med Assoc.*, v. 252, p. 1443-46, 1984.
- CHANDRA, R. K. Micronutrients and Immune Function. An Overview. *Ann. N.Y. Acad Sci.*, v. 587, p.9-16, 1990.
- CORDOVA, A.; ALVAREZ-MON, M. Behaviour of Zinc in Physical Exercise: A Special Reference to Immunity and Fatigue. *Neurosci and Biobehav Rev.*, v. 19, n. 3, p. 439-45, Sep. 1995.
- FOSMIRE, G. J. Zinc Toxicity. *Am J Clin Nutr.*, v. 51, n. 2, p. 225-7, Feb. 1990.
- FRAKER, P. J. et al. Regeneration of T-cell Helper Function in Zinc Deficient Adult Mice. *Proc Natl Acad Sci.*, v. 75, n. 11, p. 5660-664, Nov. 1978.
- GANAPATHY, S.; VOLPE, S. L. Zinc, Exercise and Thyroid Hormone Function. *Crit Rev Food Sci Nutr.*, v. 39, n. 4, p. 369-90, Jul. 1999.
- HACKMAN, R. M.; KEEN, C. L. Changes in Serum Zinc and Copper Levels after Zinc Supplementation in Running and Non-running Men. In: KATCH, F. I. (ed.). *Sport Health and Nutrition: Olympic Scientific Congress Proceedings*. V. 2. Champaign: Human Kinetics Publications, 1986. p. 89-99.
- INSTITUTE OF MEDICINE. Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc*. Washington D.C.: National Academy Press, 2001.
- KING, J. C.; KEEN, C. L. Zinco. In: SHILS, M. E. et al. (eds.). *Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença*. V. 1. São Paulo: Manole, 2003. p.239-56.
- KOURY, J. C. et al. Effect of Zinc Supplementation on Erythrocyte Metallothionein in an Elite Swimmer: A Case Study. In: SIMPOSIO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIA DE ALIMENTOS, 5. Campinas, 2003.
- KOURY, J. C. et al. Metallothionein and Superoxide Dismutase in Erythrocytes are Influenced by Sport Impact in Anaerobic Modalities. *FASEB J.*, v. 17, p. 1129, 2003.
- KOURY, J. C. et al. Zinc and Copper Biochemical Indices of Antioxidant Status in Elite Athletes of Different Modalities. *Int J Sport Nutr Exer Metabol.*, v. 14, n. 3, p. 358-72, Jun. 2004.
- KOURY, J. C.; DONANGELO, C. M. Zinco, estresse oxidativo e atividade física. *Rev. Nutr.*, v. 16, n. 4, p. 433-441, dez 2003.
- MOCCHEGIANI, E.; MUZZIOLI, M.; GIACCONI, R. Zinc and immunoresistance to infection in aging: new biological tools. *Trends Pharmacol Sci.*, v. 21, n. 6, p. 205-8, Jun. 2000.
- NIEMAN, D. C. et al. Infectious Episodes in Runners Before and After the Los Angeles Marathon. *J Sports Med Phys Fitness.*, v. 30, p. 316-28, 1990.
- NIEMAN, D. C. et al. The Effects of Moderate Exercise Training on Natural Killer Cells and Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Int J Sports Med.*, v. 11, p. 467-73, 1991.
- NIEMAN, D. C.; PEDERSEN, B. K. Exercise and Immune Function: Recent Development. *Sports Med.*, v. 27, n. 2, p. 73-80, Feb.1999.
- PEAKE, J. M.; GERRARD, D. F.; GRIFFIN, J. F. T. Plasma Zinc and Immune Markers in Runners in Response to a Moderate Increase in Training Volume. *Int J Sports Med.*, v. 24, n. 3, p. 212-16, Apr. 2003.
- PEDERSEN, B. K.; TOFT, A. D. Effects of exercise on lymphocytes and cytokines. *Br J Sports Med.*, v. 34, n. 4, p. 246-51, Aug. 2000.

PETERS, E. M.; BATEMAN, E. B. Ultramarathon Running and Upper Respiratory Tract Infections. An Epidemiological Survey. *S Afr Med J.*, v. 64, p. 582-84, 1983.

PRASAD, A. S. Zinc and Immunity. *Mol Cell Biochem.*, n. 188, p. 63-9, 1998.

RINK, L.; KIRCHNER, H. Zinc-altered immune function and cytokine production. *J Nutr.*, v. 130, n. suppl 5, p. 1407S-11S, May 2000.

SHANKAR, A. H.; PRASAD, A. S. Zinc and immune function: The biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr.*, v.68, suppl. 2, p. 4.475- 635, Aug. 1998.

SINGH, A. *et al.* Dietary Intakes ad Biochemical Profiles of Nutritional Status of Ultramarathoners. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v. 25, n. 3, p. 328-34, Mar. 1993.

VERDE, T. J.; THOMAS, S. G.; SHEPHARD, R. J. Potential markers of heavy training in highly trained distance runners. *Br J Sports Med.*, v. 26, n. 3, p. 167-75, Sep. 1992.

WOOD, R. J. Assessment of marginal zinc status in humans. *J Nutr.*, v. 130, n. suppl 5, p. 1350S-54S, May 2000.

ZALEWSKI, P. D. Zinc and immunity: implications for growth, survival and function of lymphoid cells. *J Nutr Immunol.*, v. 4, p. 39-80, 1996.