

Cássia Moreira dos Santos

**MARCADORES INFLAMATÓRIOS TNF- α , IL- 6 E IL-10, APÓS
ATIVIDADE FÍSICA DE ALTA INTENSIDADE EM ADULTOS JOVENS: REVISÃO
DE LITERATURA**

Belo Horizonte
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG
2016

Cássia Moreira dos Santos

**MARCADORES INFLAMATÓRIOS TNF- α , IL- 6 E IL-10, APÓS
ATIVIDADE FÍSICA DE ALTA INTENSIDADE EM ADULTOS JOVENS: REVISÃO
DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão do curso apresentado ao Curso de Especialização em Fisioterapia da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Fisioterapia Esportiva.

Orientadora: Profa. Dra. Leani Souza Máximo Pereira

RESUMO

As citocinas são um grupo heterogêneo de proteínas de baixo peso molecular que podem ser estimuladas por agentes fisiológicos e/ou patológicos, responsáveis por regular e modular as respostas imunológicas. Elas são mediadores inflamatórios que funcionam como uma complexa linguagem sinalizadora, podendo ser pró ou anti-inflamatórias. Dessa forma, as citocinas controlam a intensidade e duração do processo inflamatório. O exercício físico, afeta diversos componentes do sistema imunológico. Exercícios realizados com intensidade moderada podem reduzir o risco de infecção, enquanto aqueles de alta intensidade podem aumentar o risco de infecções por meio de modulações inadequadas do sistema imune. Por outro lado, a literatura tem preconizado que exercícios de intensidade moderada estimulam uma resposta pró-inflamatória, enquanto aqueles de alta intensidade tendem a promover respostas anti-inflamatórias visando diminuir os danos na musculatura esquelética. Considerando a associação das citocinas pró e antiinflamatórias com a realização de exercícios físicos, o objetivo do atual estudo foi verificar as alterações dos níveis plasmáticos das citocinas após exercícios de alta intensidade em adultos jovens. A revisão da literatura foi realizada por meio de busca nas bases de dados virtuais Pubmed e Scielo, no período de 2002 à 2016, nos idiomas português, espanhol e inglês, utilizando os seguintes descritores e suas combinações: citocina (*cytokine*), atividade física (*physical activity*), interleucina -6 (IL-6) (interleukin 6), interleucina-10 (IL-10) (interleukin 10), e exercício (*exercise*). Os artigos incluídos após a aplicação dos critérios de exclusão relataram aumento dos níveis plasmáticos de IL-6, de IL10 e do TNF- α logo após os exercícios de alta intensidade em jovens. Considerando os dados apresentados, concluímos que a atividade física é um modulador dos mediadores inflamatórios. Sendo que a intensidade e duração da atividade estão diretamente relacionados com a resposta inflamatória pós treino. A resposta pró-inflamatória inicial é imediatamente controlada pelo aumento das citocinas TNF- α , IL-6 e, induzindo a liberação da IL-10.

Palavras-Chave: Citocina. Atividade física. Interleucina -6. Interleucina-10 e Exercício.

ABSTRACT

Cytokines are a heterogeneous group of low molecular weight proteins that can be stimulated by physiological and / or pathological agents, responsible for regulating and modulating immune responses. They are inflammatory mediators that function as a complex signaling language, being pro or anti-inflammatory. Thus, cytokines control the intensity and duration of the inflammatory process. Physical exercise affects various components of the immune system. Exercises performed with moderate intensity may reduce the risk of infection, while those of high intensity may increase the risk of infections through inadequate modulations of the immune system. On the other hand, the literature has recommended that moderate-intensity exercises stimulate a pro-inflammatory response; high-intensity styles tend to promote anti-inflammatory responses in order to reduce skeletal muscle damage. Considering the association of pro and anti-inflammatory cytokines with physical exercise, the objective of the current study was to verify changes in plasma levels of cytokines after high-intensity exercise in young adults. The review of the literature was carried out using the following descriptors and their combinations: cytokine, physical activity, interleukin-6 (IL-6), interleukin-10, and exercise. The articles included after applying the exclusion criteria reported increased plasma levels of IL-6, IL-10 and TNF- α shortly after high-intensity exercise in young people. Considering the data presented, we conclude that physical activity is a modulator of inflammatory mediators. Being that the intensity and duration of the activity are directly related to the post-training inflammatory response. The initial pro-inflammatory response is immediately controlled by the increase of IL-6 and TNF- α cytokines, inducing the release of IL-10.

Keywords: Cytokine. Physical activity. Interleukin-6. Interleukin-10 and Exercise.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	METODOLOGIA.....	9
3	RESULTADOS	11
4	DISCUSSÃO	19
5	CONCLUSÃO	23
	REFERÊNCIAS	24

1 INTRODUÇÃO

As citocinas são um grupo heterogêneo de proteínas de baixo peso molecular, produzidas por macrófagos, linfócitos, células endoteliais, musculares, fibroblastos e adipócitos e podem ser estimuladas por agentes fisiológicos e/ou patológicos. Elas são responsáveis por regular e modular as respostas imunológicas, inibindo ou estimulando a ativação, proliferação e diferenciação de diversos tipos celulares, regulando a secreção de anticorpos e de outros mediadores. Elas são mediadores inflamatórios que funcionam como uma complexa linguagem sinalizadora, podendo ser pró ou anti-inflamatórias. Dessa forma, as citocinas controlam a intensidade e duração do processo inflamatório (KRAYCHETE *et al.*, 2006). As citocinas são os mediadores necessários para desencadear adequadamente a resposta inflamatória nos locais de infecção, lesão e estímulos fisiológicos agressivos, favorecendo a resolução do processo inflamatório. No entanto, a produção exagerada de citocinas pró-inflamatórias pode manifestar-se de maneira inadequada e sistemicamente causando instabilidade hemodinâmica ou distúrbios metabólicos (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Atualmente, a literatura é consistente em apontar várias citocinas pró e antiinflamatória, entre as citocinas consideradas pró-inflamatórias, destacamos as interleucinas (IL) 1, 2, 6, 7 e FNT (fator de necrose tumoral-TNF) e as antiinflamatórias são IL-4, IL-10, IL-13 e FTC β (fator transformador de crescimento β) (OLIVEIRA *et al.*, 2011). O interesse especial em estudos com essas citocinas específicas está voltado principalmente aos pesquisadores que têm como objeto de estudo o desempenho muscular, funcional, o impacto dos exercícios físicos nos níveis plasmáticos dessas citocinas e aqueles que estudam a imunosenescência.

A IL-6 é uma citocina multifuncional, podendo ser pró ou anti-inflamatória, com um importante papel na homeostase dos sistemas imunológico e neuroendócrino, e também no equilíbrio de vias pró e anti-inflamatórias e em respostas ao estresse (RUBENOFF, 2007). Índices plasmáticos elevados de IL-6 têm sido associados a várias condições adversas de saúde relacionadas ao envelhecimento, como doenças cardiovasculares e reumáticas, sarcopenia, incapacidade e mortalidade (FERRUCCI *et al.*, 2005) bem como apresenta um

aumento significativo logo após a atividade física em adultos jovens (SCHERR, 2011).

Por outro lado, alguns estudos indicam que a ação da IL-6 seria anti-inflamatória quando liberada pela contração muscular (miocina), em uma via independente do TNF- α . Como miocina, ela estimula a produção de proteínas de fase aguda, com perfil anti-inflamatório, além de outras citocinas anti-inflamatórias tais como o receptor antagonista da IL-1 (IL-1Ra) e interleucina-10 (IL-10), (PEDERSEN, 2005). A IL-6, quando liberada pelo tecido muscular (miocina), promove a lipólise, quebra do glicogênio e inibição do TNF- α , fatores que conferem um efeito anti-inflamatório do exercício, mediado pela IL-6, (PEDERSEN, 2005). Portanto, a IL-6 derivada do músculo está diretamente relacionada ao exercício físico. O gene da IL-6 é silencioso no músculo em repouso, mas é rapidamente ativado pelas contrações musculares. (PEDERSEN *et al*, 2007). Dessa forma, a IL-6 é considerada uma interleucina responsiva à inflamação, entretanto apresenta ação anti-inflamatória, estimulada pela contração muscular e indiretamente por estimular a síntese de IL-1ra e IL-10. (PEDERSEN *et al.*, 2008). Sendo o músculo considerado por Pedersen *et al* como maior órgão endócrino que induz a liberação de IL-6.

A IL-10 é um polipeptídeo não glicosado, sintetizado nas células imunológicas e tecidos neuro-endócrinos. A IL-10 inibe a ação de citocinas pró-inflamatórias, estimulando a produção endógena de citocinas anti-inflamatórias. (LIN *et al.*, 2000). O efeito inibitório da IL-10 sobre as citocinas IL-6 e TNF- α são bem conhecidos em processos inflamatórios agudos.

O TNF – α é uma citocina pró-inflamatórias de resposta rápida, de ação catabólica sobre o tecido muscular. Ele determina a força, a efetividade e a duração de reações inflamatórias locais e sistêmicas, sendo o primeiro mediador liberado após uma lesão no nosso organismo, após a sua liberação a cascata de citocinas é induzida. (CESARI *et al.*, 2004).

O exercício físico, afeta diversos componentes do sistema imunológico. Exercícios realizados com intensidade moderada podem reduzir o risco de infecção, enquanto aqueles de alta intensidade podem aumentar o risco de infecções por meio de modulações inadequadas do sistema imune. (PEDERSEN *et al.*, 2000). Por outro lado, a literatura tem preconizado que exercícios de intensidade moderada

estimulam uma resposta pró-inflamatória, enquanto aqueles de alta intensidade tendem a promover respostas anti-inflamatórias visando diminuir os danos na musculatura esquelética. (TERRA, 2012) Segundo o Colégio Americano de Medicina Esportiva (ACSM) atividades aeróbias variando de 60 – 84% do $\dot{V}O_2$ máximo, 70-89% da FC máxima e 14-16 na Escala de Percepção Subjetiva de Esforço de Borg, são consideradas atividade física de alta intensidade. (POLLOK *et al.*, 1998). A Sociedade Internacional de Exercício e Imunologia (ISEI), em seu posicionamento oficial, preconiza que a disfunção imune observada após o exercício é mais pronunciada quando o exercício é contínuo, prolongado (> 1,5h) e realizado em intensidade variando de moderada a alta (55 e 75% do $\dot{V}O_{2máx}$) (WALSH, 2011)

O estado atual do conhecimento permite considerar que as alterações no sistema imune são dependentes dos parâmetros inerentes ao exercício.

Considerando a associação das citocinas pro e antiinflamatórias com a realização de exercícios físicos e o interesse pela prática de exercícios de alta intensidade pelos indivíduos jovens o objetivo do atual estudo foi verificar as alterações dos níveis plasmáticos das citocinas após exercícios de alta intensidade em adultos jovens.

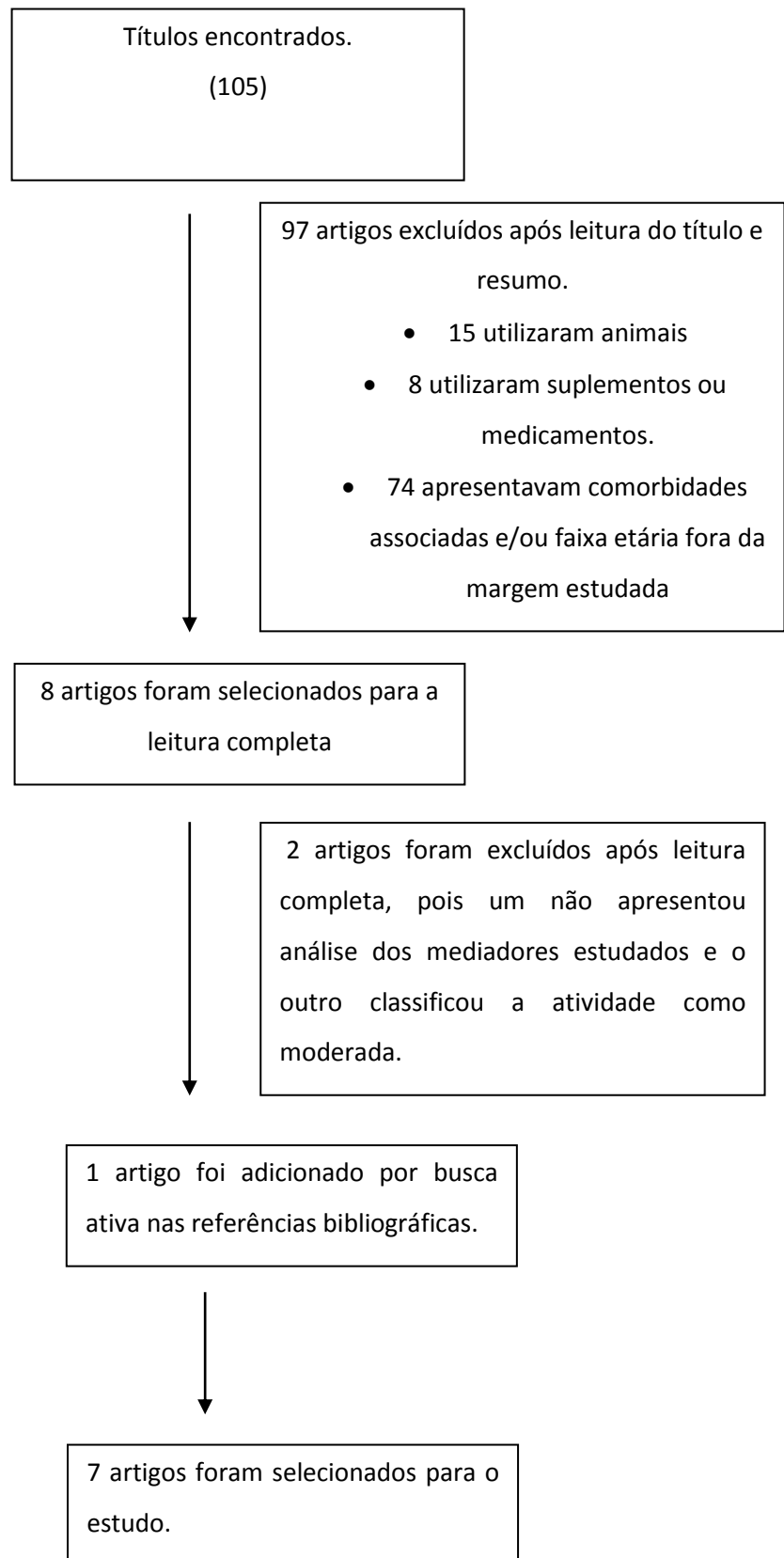
2 METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão da literatura descritiva, que realizou pesquisa nas bases de dados virtuais Pubmed e Scielo, no período de 2002 à 2016, nos idiomas português, espanhol e inglês, utilizando as palavras chaves: citocina (*cytokine*), atividade física (*physical activity*), interleucina-6 (*interleukin 6*), interleucina-10 (*interleukin -10*) e exercício (*exercise*).

Os critérios de inclusão adotados para a seleção dos artigos foram: todos os tipos de estudos descritos na literatura que investigassem os mediadores inflamatórios IL-6, IL-10 e TNF- α após a realização de exercícios de alta intensidade em adultos jovens, que fossem publicados durante o período de busca e nos idiomas propostos. Foram excluídos os artigos que abordaram a população idosa e ou participantes com comorbidades associadas, estudos experimentais com animais e intervenções com suplemento vitamínico e aqueles em que os indivíduos estivessem em uso de medicamentos que alterassem os níveis plasmáticos dos mediadores inflamatórios. Além disso, em todos os artigos selecionados inicialmente foi realizada uma busca manual ativa na lista de referências e o mesmo processo de inclusão foi aplicado.

A leitura dos títulos e resumos foi feito inicialmente pelo autor 1 (CMS), em caso de dúvida o pesquisador 2 (LSMP) realizou a leitura para que fossem selecionados aqueles que atendessem os critérios estabelecidos. A primeira etapa do estudo constituiu em busca nas bases de dados, com os descritores selecionados. No Fluxograma 1, são apresentados a metodologia da seleção dos estudos

Fluxograma 1 – Seleção dos estudos



3 RESULTADOS

Foram encontrados 105 artigos relacionados ao tema, após a leitura dos títulos e resumos 8 artigos foram selecionados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Por meio de uma busca manual mais um artigo foi inserido no estudo e após a leitura dos textos na íntegra, dois estudos foram excluídos. Portanto 7 artigos foram selecionados para compor essa revisão. A Tabela 1 apresenta os estudos incluídos nessa revisão.

Tabela 1 Características dos estudos avaliados (n – 7)

Autores e ano	Objetivos, tipo de estudo, número de participantes e faixa etária.	Instrumentos de Medida	Intervenção	Resultados e Conclusão
LaVoy <i>et al.</i> 2013	<p>Tipo de estudo:Ensaio clínico</p> <p>Objetivos: Avaliar os efeitos de um exercício de ciclagem aguda sobre a expressão intracelular de citocinas, células T CD8+ e compreender as mudanças nas proporções inicial/intermediário e tardio do marcador CD27+, células diferenciadas do CD8+ afetam no padrão de expressão das citocinas, no conjunto total de células T, CD8+.</p> <p>Amostra: 16 ciclistas treinados, com idade média de 33±5 anos, do sexo masculino.</p>	<p>As citocinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN-c ou TNF-α foram avaliadas num fluxo de Accuri Citrômetro (Accuri, Ann Arbor, MI, EUA)</p> <p>Foi realizado duas coletas de sangue em laboratório com intervalo de 3 semanas entre elas, imediatamente após o exercício e uma hora após o exercício.</p>	<p>Na primeira visita o atleta foi estimulado a pedalar 40 Km o mais rápido possível.</p> <p>Na segunda visita o atleta foi estimulado a correr por 60 minutos, mantendo 95% da FC Max. obtida no período experimental.</p>	<p>Resultados: Foi observado elevação dos níveis das citocinas do tipo I (IL-6 , TNF-α) e do tipo II (IL-10 e IL-4), uma hora após o exercício.</p> <p>Conclusão: Alterações induzidas por exercício nas porcentagens das células que expressam as citocinas T CD8+ não são proporcionais as células T diferenciadas (precoce/intermediária e tardia)</p>

<p>Shin <i>et al.</i> 2013</p>	<p>Tipo de estudo:Ensaio clínico</p> <p>Objetivos: Avaliar o subgrupo de leucócitos e citocinas quimiotáticas durante a corrida ultra-maratona.</p> <p>Amostra: 18 corredores de ultra maratona (308 KM), do sexo masculino, com média de idade 52,8±5 anos.</p>	<p>Foram colhidas amostras de sangue da veia cubital, antes da corrida 0 KM, 100 KM, 200 KM e 300 KM.</p> <p>Níveis séricos de IL-8, IL-10 e IL-6 foram determinados pelo ELISA (R&D Systems, Mineapolis, MN, EUA).</p>	<p>Ultra maratona 308 km</p>	<p>Resultados:Aumento significativo dos níveis plasmáticos de IL-6 e IL-10 após a corrida. (P<0,001)</p> <p>Conclusão:A corrida ultra-maratona de resistência foi associada a aumentos dos níveis plasmáticos dos mediadores estudados.</p>
<p>Bazgir <i>et al.</i> 2015</p>	<p>Tipo de Estudo: Ensaio clínico</p> <p>Objetivo: investigar as alterações nos níveis sericos de Interleucina (IL) -15, bem como do fator de necrose tumoral (TNF-α) e da proteína C reativa (PCR), como marcadores de inflamação, em atletas e não-atleta jovens após exercício excêntrico (ECC) e concêntrico (CON) enfatizou resistência (RE).</p>	<p>A coleta de sangue foi realizada antes e imediatamente após o exercício.</p> <p>Os níveis de TNF – α e a PCR foram mensurados pelo ELISA (IBL Company kit Hamburgo, Alemanha).</p>	<p>Duas sessões de treino concêntrico e excêntrico, enfatizando o exercício de resistência, com intervalo de 5 dias.</p> <p>As sessões eram compostas por 7 exercícios de todos os principais grupos musculares com cargas de 70-80% de 1 RM para concêntricas e 90-100% para excêntrica.</p> <p>Aquecimento 5 minutos de</p>	<p>Resultados: Aumento significativo da IL-15 após treino excêntrico e concêntrico em não atletas.</p> <p>Aumento significativo da IL-15 em atletas após a contração excêntrica.</p> <p>O TNFα diminuiu significativamente após o treino excêntrico em não atletas.</p>

	<p>Amostra: 28 indivíduos, sendo 14 atletas e 14 não atletas do sexo masculino, média de idade 24,1±2,5 anos.</p>		<p>corrida e 10 minutos de alongamentos estáticos. Com intervalos de 1 minuto.</p>	<p>Conclusão: Estes resultados indicaram que o nível de aptidão física e de resistência podem modular os níveis circulantes de IL-15 e sugerem os potenciais efeitos anti-inflamatórios da IL-15 durante exercícios de resistência .</p>
<p>Scherr <i>et al.</i> 2011.</p>	<p>Tipo de Estudo: Ensaio Clínico.</p> <p>Objetivo: Investigar a cinética dos biomarcadores (h-FAB, hs-cTnT, NT-proBNP) e das citocinas inflamatórias (interleucina-10 (IL-10), IL-6, Proteína C-reativa (PCR) e TNF-α, e um marcador de disfunção renal (cistatina C) antes e até 72 horas após a uma corrida de maratona.</p>	<p>Coleta de amostra de sangue, eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma e pressão arterial (PA).</p> <p>Visitas pós treino: (1 hora s), 4 (24 horas), 5 (72 horas) – 1 hora após a corrida, ECG, amostra de sangue e PA.</p> <p>Monitor cardíaco durante a corrida.</p>	<p>Meia maratona - corrida de 42KM</p>	<p>Resultados: Aumento significativo da IL-6, IL-10 imediatamente após a corrida.</p> <p>Aumentos do TNF-α entre antes e imediatamente após a corrida.</p> <p>Conclusão: Os biomarcadores cardíacos foram aumentados após uma corrida de maratona. Curiosamente, os valores</p>

	<p>Amostra: 105 corredores de maratona, do sexo masculino, com faixa etária de 20-60 anos.</p>	<p>TNF-α, IL-6 e IL-10 foram medidas utilizando uma técnicas quimioluminescentes IMMULITE (Siemens Healthcare, Eschborn, Alemanha).</p>		<p>retornaram aos níveis normais dentro de 72 h. Estas cinéticas com um pico acentuado indicam que as a necrose durante a corrida da maratona parece muito improvável, mas pode ser explicada pelo metabolismo alterado dos miócitos.</p>
<p>Lira <i>et al.</i> 2015</p>	<p>Tipo de Estudo: Ensaio Clínico</p> <p>Objetivo: avaliar o perfil imunometabólico dos participantes de exercícios para membros superiores e inferiores intermitentes de alta intensidade,.</p> <p>Amostra: 7 atletas de judô do sexo masculino, com idade 20,1\pm 3,4 anos.</p>	<p>Coletas de sangue foram realizadas antes e imediatamente após a atividade.</p> <p>Duas medidas de sangue adicionais foram realizadas em 1 min e 2,5 minutos para análise do lactato.</p> <p>Durante a fase teste, a potência máxima, potência média e o trabalho total em 30 segundos, foram avaliados.</p>	<p>Duas sessões com intervalo de 48 horas. Uma sessão com quatro séries do teste de WinGate (ciclômetro) para membro superiores e uma sessão com 4 séries de teste de WinGate para membros inferiores, com intervalo de 3 minutos entre as séries. A carga foi de 0,09 por Kg para os membros superiores e 0,06 para membros inferiores. Antes do teste foi realizado um aquecimento padrão de 5 séries de 30</p>	<p>Resultados: Aumento significativo da IL-10. A IL-6 e o TNF-α não apresentaram alterações nos níveis plasmáticos</p> <p>Conclusão: Os resultados demonstraram que, apesar do maior desempenho nos membros inferiores, a resposta dos mediadores não diferiu entre os exercícios para os membros inferiores e superiores.</p>

		Citocinas (IL-1ra, IL-2, IL-4 e IL-1 foram avaliados utilizando kits comerciais de ELISA.	segundos (20 segundos a 70 RPM e 10 segundos a 100 RPM, com aproximadamente 100W para membros superiores e 50W para membros inferiores.	
Philippe <i>et al.</i> 2016	<p>Tipo de Estudo:Ensaio clínico</p> <p>Objetivo: Avaliar os efeitos agudos da caminhada subida (CE) e descida (EE) no metabolismo da glicose e na indução de IL-6.</p> <p>Amostra: 7 homens sedentários com média de idade 27,43±5,13</p>	<p>Medidas de sangue venoso foram realizadas antes, imediatamente após e 24 horas depois.</p> <p>IL-6 e TNFa foram mensurados utilizando kits ELISA comercialmente disponíveis (R & D, Minneapolis, USA)</p>	<p>O estudo foi dividido em duas etapas, uma concêntrica, na subida (CE) e outra na excêntrica (EE) na descida. A CE utilizou a inclinação de +16% e na EE -16%, A velocidade da esteira foi programada para obter 55% do VO2 máximo.</p>	<p>Resultados: Na CE ocorreu um aumento significativo da IL-6 pré e pós exercício agudo, após 24 horas esse aumento não foi significativo.</p> <p>Aumento significativo de IL-6 no CE em relação EE. Aumento significativo da TNF-α no CE agudo e após 24 horas</p> <p>Conclusão: foi observado que uma única série de CE e uma única série de EE melhoraram a tolerância à glicose 24 h após o</p>

				exercício em indivíduos jovens e saudáveis. O artigo mostrou que custo metabólico é um gatilho importante para a indução de IL-6 e melhorias agudas da tolerância à glicose após o exercício. Contudo, apenas a produção de IL-6 durante a fase excêntrica (stress predominantemente mecânico) foi estreitamente relacionado com alterações no controle glicêmico.
Neubauer <i>et al.</i> 2013	<p>Tipo de Estudo:Ensaio Clínico</p> <p>Objetivo: Medir as alterações no transcriptoma de neutrófilos circulantes) e das citocinas após 1 h de ciclismo intenso</p>	<p>Coletas de sangue na veia cubital, foram realizadas 1 semana antes, 3,48 e 96 horas depois.</p> <p>Troca gasosa foi avaliada a</p>	<p>1 hora de ciclismo intenso seguido por 1 hora de esteira.</p> <p>Intensidade determinada no pré teste.</p>	<p>Resultados: aumento significativo da IL-6 e IL-10</p> <p>Conclusão: O efeito pró-inflamatório inicial após os exercícios intensos foi rapidamente contra-</p>

	<p>imediatamente seguido por 1 h de corrida intensa.</p> <p>Amostra: 8 homens treinados, média de idade 25,0±4,1</p>	<p>cada 15 minutos durante o treino.</p> <p>Cortisol, IL-6 e IL-10 foram avaliados pelo ELISA com kits de alta sensibilidade (Quantikine R & D Systems, Minneapolis, USA).</p>		<p>regulada em indivíduos saudáveis e treinados.</p>
--	---	--	--	--

4 DISCUSSÃO

A prática de atividade física pode influenciar não somente o sistema osteo muscular mas altera o estado metabólico e também o sistema imunológico. Exercícios resistidos e de alta intensidade tem sido preconizado para o desenvolvimento mais rápido do desempenho muscular (POLLOK *et al.*, 1998). O interesse pelo conhecimento desse tema tem despertado pesquisas nessa área do saber.

Os sete estudos apresentados avaliaram apenas indivíduos do sexo masculino e nenhum deles justificou essa característica quanto ao sexo nas amostras utilizadas. Possivelmente, se analisadas, as diferenças hormonais presentes no sexo feminino, poderiam ter interferenciado nos resultados apresentados.

A revisão de literatura foi extensa com um período de busca ampliado, entretanto, poucos foram os artigos incluídos nessa revisão. A maioria dos artigos abordava indivíduos idosos, evidenciando a carência da pesquisa sobre o tema em adultos jovens.

Entre os inúmeros mediadores inflamatórios citados pela literatura a escolha do TNF- α , IL-6 e IL-10 foi pautada por serem as citocinas mais citadas em evidências anteriores com associações a exercícios físicos e funcionalidade. Após a revisão de literatura realizada e os critérios de exclusão aplicados foram identificados seis estudos que avaliaram as alterações da IL-6 após a atividade física, a IL-10 foi estudada por 5 autores e apenas 4 autores estudaram o TNF- α .

Dos seis estudos que avaliaram as alterações plasmáticas da IL-6, cinco apresentaram aumentos significativos dessa citocina logo após a atividade física; efeito agudo (corrida e ou bicicleta). (LAVOY *et al.*, 2013; SHIN *et al.*, 2013; SCHERR *et al.*, 2011; PHILIPPE *et al.*, 2016; NEUBAWER *et al.*, 2013). No estudo de Scherr, 2011, esses resultado vem de encontro com a idéia citada anteriormente pela literatura, que o exercício físico promove uma elevação aguda dos níveis plasmáticos de IL-6. Entretanto, o aumento da IL-6 não foi significativo após 24 horas da realização do exercício, o que reforça a ideia de que a função antiinflamatória da IL-6 é imediatamente após a realização do exercício, ou seja de forma aguda. O aumento significativo da IL-6 após o exercício parece ser

independente do dano local da fibra muscular. Uma função secundária dos derivados da IL-6 é a sua capacidade de regular a energia e o metabolismo, que parece estar diretamente ligado aos níveis de glicogênio muscular. (PEDERSON *et al.*, 2007).

De acordo com os estudos pesquisados o aumento dos índices plasmáticos da IL-6 após exercícios agudos gera uma inibição do TNF α , que por sua vez estimula a IL-10, importante citocina antiinflamatória, controlando o processo inflamatório. A Interleucina 10 (IL-10) reduz a expressão das células T helper 1 (Th1), aumenta a sobrevivência das células B, a proliferação e a produção de anticorpos, capaz de bloquear a atividade de NF-kB (Gyrd *et al.*, 2015). Dos cinco artigos que investigaram as alterações da IL-10 após a atividade física de alta intensidade, quatro apresentaram aumento significativo do IL-10.

Alguns autores sugerem que o aumento da IL-10 pode estar correlacionada ao aumento da IL-6, uma vez que a IL-6 é responsável por estimular a IL-10 na fase aguda. No entanto, no estudo de Lira *et al.*, 2015, os resultados mostraram que houve um aumento do IL-10 e não houve alteração significativa do IL-6. Ainda assim, autor acredita que os níveis de IL-10 aumentaram com o objetivo de controlar algum processo inflamatório persistente os estímulos catábolos exagerados.

Apenas um estudo não apresentou em seus resultados um aumento significativo da IL-6 após o exercício físico. No estudo de Lira *et al.*, 2015 sete atletas de judô realizaram 4 séries do teste WinGate para membros inferiores e membros superiores com intervalo de 3 minutos. O exercício executado de forma intervalada mostrou que o aumento da IL-6 foi diretamente relacionado ao tempo e intensidade da atividade física, sendo mais significativo após treinos de longa duração, conforme mostrado nos estudos com maratonistas realizado por Scherr *et al.* 2016; avaliou 105 corredores de maratona de 42 km, logo após a atividade foi observado um aumento significativo de IL-6, IL-10 e de TNF- α , no entanto, esses valores se normalizaram após 72 horas, mostrando o pico das citocinas após o exercício intenso e prolongado. No estudo de Shin *et al.*, (2013), 18 corredores de ultra maratona (308 KM), foram avaliados, sendo observado um elevação significativa da IL-6 e IL-10 logo após a maratona.

O Fator de necrose tumoral (TNF) (α) é uma citocina pro-inflamatória prototípica e desempenha um papel central na inflamação, desenvolvimento do sistema imunológico e apoptose (GYRD et al., 2015). Nos estudos LaVoy *et al.* e Krusman *et al.* foi observado um aumento significativo do TNF- α imediatamente após os exercícios. Sendo que no estudo de Lavoy *et al.* esses níveis permaneceram elevados um hora depois da atividade. Bazgir *et al.* (2015), investigou as alterações nos níveis séricos de Interleucina IL -15, bem como do fator de necrose tumoral (TNF) - α e da proteína C reativa, como marcadores de inflamação, em seu estudo ele observou um aumento da IL-15 e uma redução do TNF- α . O autor defende a idéia que uma repetição de exercício excêntrico é capaz de aumentar os níveis plasmáticos da IL-15 e reduzir os níveis de TNF- α , graças a capacidade anti-inflamatória de IL-15.

Os estudos incluídos nessa pesquisa indicaram se houve ou não alteração nos níveis dos mediadores inflamatórios pré e pós exercício físico de alta intensidade em adultos jovens. Uma possível explicação sobre o aumento das citocinas plasmáticas, após os exercícios físicos seria de que 40% das proteínas se encontram no músculo esquelético, parece razoável sugerir que as proteínas derivadas do músculo podem contribuir de forma significativa para os níveis aumentados globais e detectáveis das citocinas na circulação. (LIGHFOOT *et al.*, 2016). É possível também que os exercícios vigorosos causem micro-lesões no músculo induzindo uma reação inflamatória imunológica.

Nos artigos pesquisados verifica-se que os níveis das citocinas apresentaram alterações com as diversas modalidades dos exercícios de alta intensidade pesquisados em adultos jovens. Entretanto, o número de artigos foi pequeno, mesmo em bases de dados conceituadas e com um período de busca extenso. Os estudos apresentaram amostras pequenas, com participantes somente do sexo masculino, sem grupos controle ou randomização. Outra limitação dos estudos é que não são definidos adequadamente os parâmetros concretos do que pode ser identificado como exercícios de alta intensidade para os participantes.

Tendo em vista a procura crescente dos indivíduos jovens pela prática de exercícios físicos de alta intensidade seria pertinente que futuros estudos sejam

estimulados com amostras maiores, com a participação de ambos os sexos e randomizados.

5 CONCLUSÃO

Considerando os dados apresentados, concluímos que a atividade física é um modulador dos mediadores inflamatórios. Sendo que a intensidade e duração da atividade estão diretamente relacionados com a resposta inflamatória pós treino.

A resposta pró-inflamatória inicial é imediatamente controlada pelo aumento do TNF- α , da IL-6, induzindo a liberação da IL-10 uma citocina anti-inflamatória.

Sugerimos que estudos mais consistentes sejam realizados, com o objetivo de esclarecer as diferenças entre os treinos de alta intensidade e a resposta inflamatória em adultos jovens.

REFERÊNCIAS

BAZGIR B, SALESI, M; KOUSHKI, M; AMIRGHOFAN, Z. Effects of Eccentric and Concentric Emphasized Resistance Exercise on IL-15 Serum Levels and Its Relation to Inflammatory Markers in Athletes and Non-Athletes. **Asian J Sports Med.**, v.6, n.3, 2015.

FERRUCCI, L. *et al.* The origins of age-related proinflammatory state. **Blood**, v.105, n. 6, p. 2294-2299, 2005.

KRAYCHETE, D. C.; CALASANS, M. T. A.; VALENTE, C. M. L. Pro-inflammatory Cytokines and Pain. **Revista Brasileira De Reumatologia**, v.46, n. 3, p. 199-206, 2006.

LAVOY,E.C.; BOSCH J.A.; LOWDER, T.W.; SIMPSON, R.J. Acute aerobic exercise in humans increases cytokine expression in CD27⁻ but not CD27⁺ CD8⁺ T-cells. **Brain, Behavior, and Immunity**, v.27, p.54–62, 2013.

LIRA, FS.; PANISSA, VLG.; JULIO, UF. Differences in metabolic and inflammatory responses in lower and upper body high-intensity intermittent exercise. **Eur J Appl Physiol.**, v. 115, p.1467–1474, 2015.

NEUBAUER, O, SABAPATHY, S, LAZARUS, R, DESBROW, J, PEAKE, JM, SMITH, DC, HASELER, LJ, WAGNER, KH, BULMER, AC. Transcriptome analysis of neutrophils after endurance exercise reveals novel signaling mechanisms in the immune response to physiological stress. **J Appl Physiol**, v. 114, p. 1677–1688, 2013.

OLIVEIRA, CMB.; SAKATA, TSA, RKS.; ISSY, AM.; GEROLA, LRG, SALOMÃO, G. Citocinas e dor. **Rev Bras Anestesiol**, v. 61, n.2, p. 255-265, 2011.

PEDERSEN BK, HOFFMAN-GOETZ. Exercise and the immune system: Regulation integration and adaption. v.80, p.1055-81, 2000.

PEDERSEN, BK, A.; KESTRO“M, TMC, NIELSEN, AR, CHRISTIAN P. FISCHER, CP. Role of myokines in exercise and metabolism. **J Appl Physiol**, v.103, p. 1093–1098, 2007.

PEDERSEN BK, FEBBRAIO MA. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. **Physiol Rev**, v.88, p.1379-406, 2008.

PETERSEN, A. M. W.; PEDERSEN, B. K.The anti-inflammatory effect of exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 98, p. 1154-1162, 2005.

PHILIPPE M, KRUSMANN, PJ, MERSA L, EDER EM, GATTER H, MELMER A, EBENBICHLER C2, BURTSCHER M. Acute effects of concentric and eccentric exercise on glucose metabolism and interleukin-6 concentration in healthy males. **Biol. Sport** v.33, p. 153-158, 2016.

POLLOCK ML, GAESSER GA, BUTCHER JD, DESPRÉS J-P, DISHMAN RK, FRANKLIN BA, et al. ACSM Position Stand: The Recommended Quantity And Quality Of Exercise For Developing And Maintaining Cardiorespiratory And Muscular Fitness, And Flexibility In Healthy Adults. **Med Sci Sports Exerc**, v.30, p.975-91, 1998.

ROUBENOFF R. Physical activity, inflammation, and muscle loss. **Nutr Rev.**, v.65, n.12 Pt 2, p. S208-S212, 2007.

SCHERR, J, BRAUN TS, SCHUSTE, T; HARTMANN C; MOEHLENKAMP,S, WOLFARTH, S; PRESSLER, A; HALLE, M. 72-h Kinetics of High-Sensitive Troponin T and Inflammatory Markers after Marathon. **Official Journal of the American College of Sports Medicine**. 2011.

SHIN, YO, LEE BE. Leukocyte chemotactic cytokine and leukocyte subset responses during ultra-marathon running. **Cytokine**, v. 61, p. 364–369, 2013.

TERRA, R, SILVA, SAG, PINTO, VS, DUTRA, PM. Efeito do exercício no sistema imune: resposta; adaptação e sinalização celular. **Revista Brasileira Medicina do Esporte**, v. 18, n.3, 2012.

WALSH NP, GLEESON M, PYNE DB, NIEMAN DC, DHABHAR FS, SHEPHARD RJ, et al. Position Statement Part two: Maintaining immune health. **Exerc Immunol Rev.**, v. 17, p.64-103, 2011.