

Bárbara Zille de Queiroz

**EFEITOS DOS EXERCÍCIOS FÍSICOS SOBRE OS ÍNDICES DE
MEDIADORES INFLAMATÓRIOS EM IDOSOS COMUNITÁRIOS**

**Belo Horizonte - MG
2010**

Bárbara Zille de Queiroz

**EFEITOS DOS EXERCÍCIOS FÍSICOS SOBRE OS ÍNDICES DE MEDIADORES
INFLAMATÓRIOS EM IDOSOS COMUNITÁRIOS**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Geriatria e Gerontologia 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 Geriatria e Gerontologia.

Orientadora: Daniele Sirineu Pereira

Belo Horizonte - MG
2010

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão sistemática da literatura para investigar os efeitos do exercício físico nos índices de IL-6 e TNF- α em idosos comunitários. **Métodos:** Revisão sistemática de estudos publicados no período de 2000 até 2010, nas bases de dados Medline, CINAHL, PEDro, Biblioteca Cochrane, SciELO e LILACS. Adotou-se, como critérios de inclusão: o tipo de estudo ser ensaio clínico, ensaio clínico controlado ou aleatorizado; amostra composta por sujeitos com idade maior que 60 anos; o artigo obter escore na escala PEDro ≥ 5 . Os critérios para exclusão foram: a amostra ser constituída de voluntários com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência cardíaca crônica, infarto do miocárdio, osteoartrite, diabetes ou síndrome metabólica; apresentar apenas dados preliminares e o estudo ser conduzido com idosos institucionalizados ou hospitalizados. **Resultados:** foram encontrados 281 estudos na base de dados MEDLINE, três estudos na base de dados PEDro; 46 na base de dados CINAHL e seis na Biblioteca Cochrane. Não foi encontrado nenhum artigo nas demais bases de dados pesquisadas (SciELO e LILACS). Após análise dos títulos e resumos, 15 estudos foram selecionados para avaliação do texto completo. Pela busca manual foram selecionados mais quatro artigos, totalizando 19 estudos avaliados, dos quais apenas cinco foram incluídos na revisão por cumprirem os critérios de inclusão e exclusão. Foi verificado um total de cinco diferentes tipos de intervenções: 1) fortalecimento muscular; 2) treinamento aeróbico 3) fortalecimento muscular e treinamento aeróbico 4) fortalecimento muscular, equilíbrio e flexibilidade; 5) fortalecimento muscular, equilíbrio, flexibilidade e treinamento aeróbico. Os resultados de alguns estudos foram contraditórios mesmo com intervenções semelhantes. **Conclusão:** A partir dos ensaios analisados não há evidências conclusivas sobre qual o tipo de exercício mais adequado e efetivo para diminuir as concentrações plasmáticas de citocinas inflamatórias em indivíduos idosos, mesmo analisando separadamente os estudos considerados de maior rigor metodológico. Apesar disso, as evidências apontam que a atividade física está associada a menores concentrações de citocinas inflamatórias, sugerindo que a prática de exercícios físicos pode reduzir o processo inflamatório crônico em idosos.

PALAVRAS-CHAVE: Idosos, Exercícios físicos para idosos, Interleucinas, Citocinas

ABSTRACT

Objective: The purpose of the current systematic review is to synthesize the available evidence to investigate the effects of physical exercise on IL-6 and TNF- α levels of elderly community residents. **Methods:** The electronic databases Medline, CINAHL, PEDro, Cochrane Library, SciELO and LILACS were searched (2000 to 2010). Inclusion criteria: Clinical trial, Randomized and/or controlled trials were identified, subjects older than 60 years, score on PEDro scale \geq . The followings were excluded: sample with chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure, chronic heart failure, myocardial infarction, osteoarthritis, diabetes or metabolic syndrome, studies that presented only preliminary data or conducted with institutionalized or hospitalized elderly. **Results:** 281 studies were found in MEDLINE, 3 studies in the PEDro database, 46 in CINAHL database and 6 in the Cochrane Library. No articles were found in the other databases searched (SciELO and LILACS). After examining the titles and abstracts, 15 studies were selected for evaluation of the full text. Hand searching supplied another 4 potentially relevant studies. Of these 19, 14 studies were excluded. In total, 5 studies fulfilled all inclusion criteria in the review. The data indicated a total of five different types of interventions: 1) muscle strengthening, 2) aerobic training 3) muscle strengthening and aerobic training 4) muscle strengthening, balance and flexibility, 5) muscle strengthening, balance, flexibility and aerobic training. The results of some studies were contradictory even with similar interventions. **Conclusion:** There is no conclusive evidence on what type of exercise is the most effective to reduce concentrations of inflammatory cytokines in older adults, even when the studies of greater methodological rigor are analyzed separately. Evidence shows that physical activity is associated with lower concentrations of inflammatory cytokines, suggesting that physical exercise can reduce the chronic inflammation in the elderly.

KEY WORDS: Elderly, Exercise for elderly, interleukin, cytokine

SUMÁRIO

| | | |
|----------|-------------------------|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 06 |
| 2 | MÉTODOS..... | 08 |
| 3 | RESULTADOS..... | 10 |
| 4 | DISCUSSÃO..... | 16 |
| 5 | CONCLUSÃO..... | 20 |
| | REFERÊNCIAS..... | 21 |

1. INTRODUÇÃO

O crescimento da população idosa é um fenômeno mundial e no Brasil vem ocorrendo de forma acelerada. Projeções indicam que em 2020 será o sexto país do mundo em número de idosos, com a população com idade acima de 60 anos superior a 30 milhões. Em 2050, essa faixa etária corresponderá à aproximadamente 20% da população brasileira total^{1,2}. O aumento do número de idosos e a maior expectativa de vida têm como consequência a maior prevalência e incidência de doenças crônico-degenerativas que levam a condições de incapacidade e dependência^{1,3}.

O processo de envelhecimento fisiológico constitui um processo dinâmico, altamente variável e determinado por diferentes fatores, como predisposição genética, condições ambientais, estilo e hábitos de vida, e também pela presença de doenças⁴, podendo ser acompanhado por incapacidades e causar dependência³.

Evidências indicam que com o aumento da idade ocorre um desequilíbrio na produção e liberação de citocinas inflamatórias com um aumento de 2 a 4 vezes nos índices plasmáticos das citocinas inflamatórias, como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), proteína C reativa (PCR) dentre outras, caracterizando um processo inflamatório crônico sublimiar^{5,6}, denominado “*inflammaging*”⁷. Diferentes fatores parecem contribuir para esse estado de inflamação crônica, como o aumento do tecido adiposo com a idade, a redução da produção dos hormônios sexuais, tabagismo, presença de doenças crônicas, níveis elevados de stress e condições socioeconômicas adversas⁷.

A manutenção desse estado inflamatório crônico sublimiar no indivíduo idoso tem sido relacionado à presença ou agravamento de condições crônicas, tais como doenças cardiovasculares, Diabetes Mellitus tipo II, Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, osteoporose^{8,9}. Elevados índices de citocinas no plasma, tais como a IL-6 e o TNF- α , têm sido ainda relacionados à síndrome da fragilidade^{10,11} e apontados como fortes preditores de incapacidades e mortalidade em idosos^{12,13}.

Além disso, estudos na população idosa demonstram uma associação entre altos índices de citocinas inflamatórias, especialmente IL-6 e TNF- α , e a redução da capacidade funcional e da função muscular^{14,15}. O processo pelo qual as citocinas estão envolvidas nessas alterações ainda não foi completamente esclarecido, porém a literatura indica uma ligação direta entre elevados índices de IL-6 e TNF- α e a redução da massa e força muscular estando, portanto, relacionadas à sarcopenia¹⁶⁻¹⁸.

Em indivíduos idosos, índices elevados de IL-6 além de mostraram-se inversamente relacionados à massa e a força muscular, estão também relacionados ao desempenho funcional, ao equilíbrio, à velocidade de marcha e a maior mortalidade^{13,19,20}. Barbieri et al. (2003), ao estudarem uma amostra de 526 idosos sem distinção de gênero, verificaram um aumento nos índices plasmáticos de IL-6 e uma diminuição dos índices do fator de crescimento de insulina (IGF-I) entre os indivíduos mais velhos²¹. Roubenoff et al. (2003), investigaram a associação dos índices de citocinas, IGF-1 e as alterações na massa magra, com a mortalidade de idosos, com idade variando entre 72 e 92 anos, em um período de 2 e 4 anos de seguimento, que participavam do Framingham Heart Study. Os resultados foram analisados após ajuste para fatores de confusão (idade, sexo, comorbidades, tabagismo e índice de massa corporal). Os autores observaram que a mortalidade foi associada com uma maior produção de TNF- α , altos índices de IL-6, e menores índices de IGF-1¹⁹. Bandeen-Roche et al., 2006, sugerem que a perda de massa e função muscular relacionadas com a idade (sarcopenia) são em grande parte resultado da diminuição da síntese protéica muscular. Nesse contexto, índices elevados tanto de TNF- α quanto de IL-6 podem atuar inibindo a síntese protéica e induzindo a degradação de proteínas miofibrilares²².

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória de resposta rápida, uma vez que coordena primariamente a promoção e desenvolvimento da cascata de resposta ao processo inflamatório, induzindo a produção de outras citocinas²³. Além de estar envolvida na efetividade e duração das reações inflamatórias, apresenta reconhecida ação catabólica²⁴. Esse mediador é de especial interesse no indivíduo idoso por induzir a produção de IL-6 e determinar profundos efeitos no metabolismo e composição corporal, já alterados com o envelhecimento²⁵.

A IL-6 é uma citocina multifuncional, com ação tanto pró quanto antiinflamatória, com um importante papel na homeostase dos sistemas imunológico e neuroendócrino^{5,16,26}. Esta citocina encontra-se envolvida no controle e coordenação de respostas inflamatórias, sendo produzida por diferentes tipos celulares, como células do sistema imunológico, células endoteliais, adipócitos, fibroblastos, células musculoesqueléticas, dentre outras^{26,27}. Alguns estudos indicam que a ação da IL-6 seria primariamente antiinflamatória, uma vez que estimula a produção de proteínas de fase aguda, com perfil antiinflamatório, além de citocinas antiinflamatórias tais como receptor solúvel de TNF- α (sTNFR)-1, receptor antagonista da IL-1 (IL-1Ra) e interleucina-10 (IL-10)^{20,28,29}; limitando a resposta inflamatória¹⁹.

Evidências apontam que a atividade física está associada a menores concentrações de citocinas inflamatórias, sugerindo que a prática de exercícios físicos pode reduzir o processo

inflamatório crônico em idosos³⁰⁻³². Investigações demonstram que a contração muscular induz um aumento dos índices plasmáticos sistêmicos de mediadores com propriedades antiinflamatórias^{20,28,33}.

Durante o exercício, a concentração plasmática de IL-6 aumenta cerca de cem vezes, sendo acompanhada pelo aparecimento de citocinas antiinflamatórias, como IL-1ra, sTNFR e IL-10³⁰. Observou-se também que a IL-6 liberada durante o exercício é produzida como uma consequência direta da contração muscular e não por células do sistema imunológico ou devido à lesão tecidual. Por ser liberada durante a atividade muscular, atualmente a IL-6 é também chamada de miocina. Durante a atividade muscular não há liberação de TNF- α , de modo que a IL-6 produzida e liberada pela contração muscular é localizada e por uma via independente do TNF- α . Essa miocina apresenta um importante papel biológico devido a sua ação no fígado e tecido adiposo, contribuindo para manter a homeostase da glicose durante o exercício e mediando a lipólise induzida pelo exercício. A IL-6 derivada da contração muscular também tem efeito inibitório sobre citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 e o TNF- α , por meio da indução de citocinas antiinflamatórias³⁰. Dessa forma, a IL-6 liberada pelo tecido muscular promove a lipólise, quebra do glicogênio e inibição do TNF- α , fatores que conferem um efeito antiinflamatório do exercício, mediado pela IL-6³⁰.

Além do efeito antiinflamatório, os exercícios físicos geram importantes benefícios para a saúde, com impacto em muitas doenças crônicas, incluindo artrite, doença cardíaca, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, diabetes, osteoporose, e doença pulmonar³⁰. Um dos possíveis mecanismos pelos quais o treinamento físico pode minimizar o risco de desenvolver doenças crônicas seria por meio da redução dos níveis de citocinas inflamatórias³⁰.

Considerando a importância da ação dos mediadores inflamatórios no estado de saúde dos idosos e o possível controle desses mediadores pelos exercícios, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura para investigar os efeitos dos exercícios físicos nos níveis de IL-6 e TNF- α em idosos da comunidade.

2. MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando as seguintes bases de dados eletrônicas (e os respectivos descritores utilizados na busca): MEDLINE (Exercise/ or

Exercise Therapy/ or Exercise Movement Techniques/ or Physical Therapy Modalities/ or physical therapy AND Interleukin-6/ or Cytokines/ or TNF-alpha or Tumor Necrosis Factor-alpha AND elderly or Aged), CINAHL (elderly AND cytokine/or interleukin-6/or TNF-alpha/or inflammatory/ or inflammatory markers/or inflammation AND exercise), PEDro (elderly AND cytokine/ or interleukin-6/ or TNF-alpha/ or inflammatory/ or inflammatory markers/ or inflammation); Biblioteca Cochrane (elderly AND cytokine AND exercise); ScieLo e LILACS (elderly AND cytokine/or interleukin-6/or TNF-alpha AND exercise). Nos idiomas inglês, português, espanhol e italiano, foram rastreados artigos que tivessem os descritores pesquisados no título ou resumo publicados nos últimos 10 anos (2000 – 2010).

Também foi realizada uma busca manual nas listas de referências dos artigos selecionados para verificar a possibilidade de haver outros artigos relevantes não encontrados nas bases de dados pesquisadas.

Adotou-se, como critério de inclusão (Figura 1): o tipo de estudo ser ensaio clínico, ensaio clínico controlado ou aleatorizado; a amostra ser composta por sujeitos com idade maior que 60 anos; o artigo obter score na escala PEDro ≥ 5 , sendo considerados de alta qualidade³⁰ Os critérios para exclusão dos artigos foram: a amostra ser constituída de voluntários com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência cardíaca crônica, infarto do miocárdio, osteoartrite, diabetes ou síndrome metabólica; apresentar apenas dados preliminares e o estudo ser conduzido com idosos institucionalizados ou hospitalizados.

Os artigos identificados pela estratégia de busca foram selecionados pelo título e resumo dos artigos, a partir dos critérios de inclusão, por dois revisores independentes. A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada pela escala PEDro (0-10)³⁰ de forma independente, por dois revisores. Os itens discrepantes foram revistos e discutidos até a obtenção de consenso sobre a pontuação.

Figura 1: Critérios de inclusão

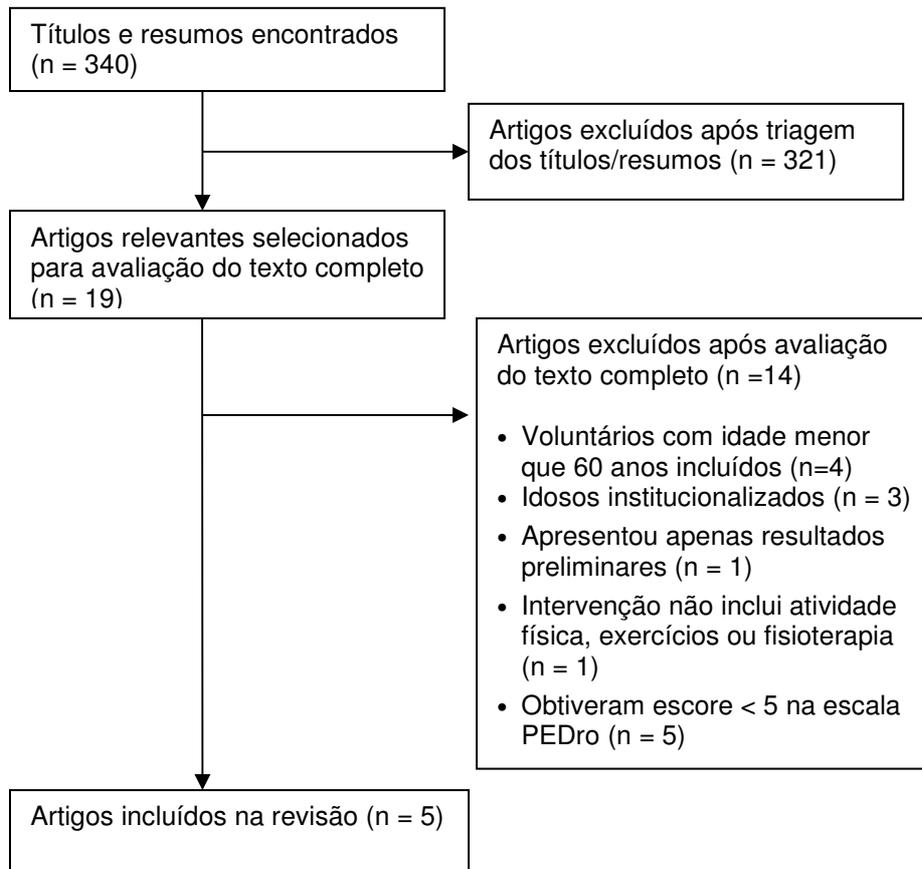
| |
|--|
| <p>Desenho</p> <ul style="list-style-type: none">• Ensaio clínico, ensaio clínico controlado e/ou aleatorizado |
| <p>Participantes</p> <ul style="list-style-type: none">• Idosos com idade > 60 anos |
| <p>Intervenção</p> <ul style="list-style-type: none">• Quaisquer exercícios normalmente utilizados na fisioterapia incluídos em parte da intervenção: exercícios aeróbicos, de flexibilidade, fortalecimento e/ou equilíbrio. |
| <p>Desfechos</p> <ul style="list-style-type: none">• Índices de IL-6 e/ou TNF-α |
| <p>Comparações</p> <ul style="list-style-type: none">• Exercício ou fisioterapia x controle• Exercício ou fisioterapia x outro exercício ou fisioterapia• Exercício ou fisioterapia + outra terapia x outra terapia x controle |

3. RESULTADOS

Na busca realizada em setembro de 2010, foram encontrados 281 estudos na base de dados MEDLINE, três estudos na base de dados PEDro; 46 na base de dados CINAHL e seis na Biblioteca Cochrane. Não foi encontrado nenhum artigo nas demais bases de dados pesquisadas (SciELO e LILACS). Pela busca manual foram selecionados mais quatro artigos, totalizando 340.

Após análise dos títulos e resumos, 19 estudos foram selecionados para avaliação do texto completo. Destes, apenas cinco estudos cumpriram os critérios de elegibilidade e obtiveram pontuação maior ≥ 5 na Escala PEDro (Figura 2).

Figura 2: Seleção dos estudos



Dos cinco estudos incluídos, dois são ensaios clínicos controlados e randomizados^{34,35}, dois ensaios clínicos aleatorizados que compararam diferentes intervenções^{36,37}, e um ensaio clínico controlado sem aleatorização³⁸. Nenhum dos estudos realizou cegamento dos participantes ou terapeutas, enquanto apenas um cegou os avaliadores. Os cinco estudos incluídos apresentaram semelhança nos desfechos entre os grupos no *baseline* e reportaram diferenças intergrupos e medidas de precisão e variabilidade. Os estudos apresentaram escores 5 ou 6 na escala PEDro. A qualidade metodológica dos estudos incluídos, avaliados pela escala PEDRo, está apresentada na Tabela 1.

As características dos artigos selecionados quanto à intervenção e aos desfechos e resultados são apresentados na Tabela 2. Houve uma grande variabilidade em relação ao tipo de intervenção utilizada e aos mediadores inflamatórios analisados como desfechos, sendo verificado um tipo de intervenção diferente para cada um dos cinco estudos incluídos.

Tabela 1. Escore na escala PEDro dos estudos incluídos.

| Autor (ano) | Aleatorização | Distribuição cega | Grupos semelhantes no baseline | Cegamento dos sujeitos | Cegamento dos terapeutas | Cegamento dos avaliadores | < 15% perdas | Análise de Intenção de tratar | Comparação inter-grupos | Medidas de precisão e variabilidade | Total (0 a 10) |
|-----------------------|---------------|-------------------|--------------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| Nicklas et al (2004) | S | S | S | N | N | N | N | N | S | S | 5 |
| Kohut et al (2006) | S | N | S | N | N | S | N | N | S | S | 5 |
| Lambert et al (2008) | S | N | S | N | N | N | S | S | S | S | 6 |
| Phillips et al (2010) | N | N | S | N | N | N | S | S | S | S | 5 |
| Nicklas et al (2008) | S | N | S | N | N | N | S | N | S | S | 5 |

S= Sim; N= Não

Tabela 2. Características dos artigos selecionados - A influência do exercício físico sobre citocinas inflamatórias

| Autor (ano) | Tipo de estudo | Amostra | Intervenção | Duração | Mediadores Inflamatórios | Resultados |
|----------------------|----------------|---|---|------------------------------------|--|--|
| Nicklas et al (2004) | ECCA | n = 316 Gênero 82 M, 234 F Idade (anos) EX 69,0 ± 6,0 PP 68,0 ± 5,0 EX+PP 68,0 ± 7,0 CON 69,0 ± 6,0 | <ul style="list-style-type: none"> Exercício (EX) = Aeróbico (caminhada 50-75% FCM) + Fortalecimento (2 x 12 extensão e flexão de joelho, flexão plantar, estepe) + aeróbico + resfriamento Dieta para perda de peso (PP) = Redução da ingestão em 500kcal/dia para perda de 0,5 kg /semana EX + PP CON = Atenção e interação social+ educação em saúde | 60 min/dia 3/semana 18 meses | IL-6, IL-6sR, TNF- α , sTNFR1, sTNRF2 | <ul style="list-style-type: none"> Houve redução significativa nos níveis de IL-6 nos grupos que fizeram o programa de perda de peso (PP e PP+EX). Não houve mudança significativa nos níveis de IL-6 no grupo EX. Não houve diferença significativa nos níveis de IL-6sR, TNF-α e sTNRF2 em todos os grupos. |
| Kohut et al (2006) | ECA | n = 107 Gênero 34 M, 63 F Idade (anos) FLEX 70,3 ± 4.6 CARDIO 69,9 ± 5.5 | <ul style="list-style-type: none"> Exercício aeróbico (CARDIO) = Aquecimento + Progressão de 45-65% para 60-70% e manutenção de 65-80% da FCM por 25 a 30 minutos + resfriamento Flexibilidade/fortalecimento/equilíbrio (FLEX) = Aquecimento e alongamentos + elementos de yoga, Tai chi, faixas elásticas, pesos manuais e bolas + fortalecimento 10-15 repetições + resfriamento | 45 min/dia 3/semana 10 meses | IL-6 TNF- α | <ul style="list-style-type: none"> Houve redução nos níveis de IL-6 no grupo CARDIO comparado ao grupo FLEX. Houve redução nos níveis de TNF-α em ambos os grupos. |

| | | | | | | |
|----------------------|------|---|--|--------------------------------------|------------------------|---|
| Lambert et al (2008) | ECA | n = 16 Gênero 8 M, 8 F Idade (anos) 69,0 ± 1,0 | <ul style="list-style-type: none"> Exercício (EX): Flexibilidade + aeróbico com progressão de 75% FCM p/ 80-90% FCM + treinamento progressivo de resistência com progressão de 65% 1 RM (8-12 repetições) para 80% 1 RM (6-8 repetições) + equilíbrio Dieta para perda de peso (PP) = Déficit de 500-750kcal/dia com perda de 1-2% do peso corporal por semana + terapia comportamental | 90 min/dia 3/semana 12 semanas | IL-6, TNF- α | <ul style="list-style-type: none"> EX induziu a um decréscimo na expressão do IL-6 e TNF-α em 50% comparado com PP. Ambos os grupos, EX ou PP, não influenciaram significativamente os níveis plasmáticos de IL-6 e TNF-α. O peso corporal reduziu com PP (7,1%) comparado com EX. |
| Nicklas et al (2008) | ECCA | n = 424 Gênero 173M, 251 F Idade (anos) 70 -89 | <ul style="list-style-type: none"> Atividade física (AF): Exercícios aeróbicos + fortalecimento + equilíbrio + flexibilidade. Intensidade: exaustão percebida 12-13 aeróbico, 15-16 fortalecimento. 1^o-2^o mês - 3/semana 3^o-6^o mês - 2/semana + 3/semana de exercícios domiciliares 7^o-12^o mês - 3/semana de exercícios domiciliares CON: Educação para envelhecimento saudável - os participantes de encontravam em grupos 1/semana x 26 primeiras semanas 1/mês x últimas 26 semanas | 40 - 60 min 12 meses | IL-6 | <ul style="list-style-type: none"> AF resultou na redução em 16% de IL-6 comparado com um aumento de 13% do IL-6 no CON. Redução significativa nos níveis de IL-6 no grupo AF quando comparado com CON. |

| | | | | | | |
|-----------------------|-----|---|---|------------|--|---|
| Phillips et al (2010) | ECC | n = 35 Gênero 0M, 35 F Idade (anos) 72,1 ± 6,1 | <ul style="list-style-type: none"> • Grupos de exercícios (EX): 3/semana Treinamento de resistência com intensidade moderada à intensa (1ª semana: 70% 1RM 8 repetições, 2ª semana: 80% 1RM 8 repetições, 10ª semana: resistência aumentada se o indivíduo fosse capaz de realizar 12 ou mais repetições na terceira série do último dia de atividade da semana) Grupos divididos em: Terapia de reposição hormonal/ Modulador seletivo do receptor de estrogênio/ Sem reposição hormonal • CON: atividade normal | 10 semanas | IL-6, LPS-IL-6, TNF- α , LPS-TNF- α , LPS-IL-1 β | <ul style="list-style-type: none"> • Não houve efeito significativo do estado hormonal nos níveis plasmáticos de IL-6 e TNF-α. • EX levou ao aumento nos níveis plasmáticos de IL-6 e TNF-α logo após o exercício quando comparado ao CON. • Após 10 semanas houve redução significativa da LPS-IL-6, LPS-IL-1β, LPS-TNF-α, e TNF-α plasmático. |
|-----------------------|-----|---|---|------------|--|---|

ECCA= Ensaio Clínico Controlado e Aleatorizado ; ECA= Ensaio Clínico Aleatorizado ; ECC= Ensaio Clínico Controlado; CON= Grupo controle; FCM= Frequência cardíaca máxima; IL-6 = interleucina-6; IL-6sR = receptor solúvel de IL-6; IL-18= interleucina-18; PCR= proteína C reativa; TNF- α = fator de necrose tumoral-alfa; sTNFR1 e sTNFR2 = receptor solúvel de TNF- α 1 e 2, LPS= lipopolissacarídeo.

4. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática demonstra uma escassez de investigações dos efeitos do exercício físico sobre os índices plasmáticos das citocinas inflamatórias IL-6 e TNF- α em indivíduos idosos residentes na comunidade. Os estudos incluídos apresentaram pontuação de 5 a 6 na escala PEDRo e, devido à grande variabilidade em relação aos protocolos de exercícios e a forma como os desfechos foram analisados, não foi possível realizar uma metanálise dos resultados.

Estudos observacionais indicam a ação benéfica do exercício físico sobre os mediadores inflamatórios. Contudo, informações sobre a melhor modalidade de exercício, a intensidade, a duração e o tempo de treinamento para a regulação dos mediadores inflamatórios ainda não foram estabelecidas. Em relação ao nível de atividade física, Reuben et al. (2003), investigou a influência de diferentes níveis e tipos de atividade nos índices de marcadores inflamatórios em 870 idosos (70 a 79 anos). Altos níveis de atividades recreativas foram associados a menores índices de IL-6 e PCR. Contudo, altos níveis de atividades domésticas e ocupacionais influenciaram apenas os índices de PCR³¹. Colbert et al. (2004), verificaram a associação entre o nível de atividade física e marcadores inflamatórios, considerando o efeito da gordura corporal, em indivíduos com idade variando entre 70 e 79 anos. Os resultados demonstraram menores índices de IL-6, TNF- α e PCR para indivíduos que apresentaram níveis mais altos de atividade física. Após a análise ajustada para a variável gordura corporal, a associação para os índices de TNF- α e PCR não foi estatisticamente significativa, demonstrando a influência da composição corporal nos índices desses mediadores³².

Quanto ao tipo de intervenção houve uma grande diversidade nos parâmetros utilizados nos protocolos quanto ao tipo de exercício, intensidade, duração e o tempo de treinamento. Os programas de treinamento consistiram em diferentes modalidades, como exercícios aeróbicos ou resistidos, aplicados como atividade única, combinados ou ainda associados a exercícios de equilíbrio e flexibilidade³⁴⁻³⁸. Os efeitos da atividade física sobre as citocinas foram comparados entre as diferentes modalidades de exercício³⁶, ao efeito programa para redução de peso corporal e/ou combinados ao mesmo^{35,37}, terapia de reposição hormonal³⁸ e educação em saúde³⁴.

O tempo de treinamento e a duração das sessões foram altamente variáveis entre os estudos. O tempo de treinamento variou de 10-12 semanas a 10-18 meses, com uma duração

das sessões de 40 a 90 minutos, com frequência de três vezes por semana em todos os estudos. Do mesmo modo, houve grande diversidade nas intensidades do exercício entre os protocolos, incluindo de moderada a intensa e com diferentes progressões. Com exceção de um estudo, que associou a prática de atividades no domicílio à intervenção, todos os outros foram realizados em ambientes clínicos³⁴. Essas limitações impossibilitam a generalização e a comparação dos resultados. Dessa forma, não há um consenso sobre os parâmetros mais adequados na realização de exercícios físicos para influenciar benéficamente os marcadores inflamatórios em idosos.

Os mecanismos pelos quais o exercício físico pode influenciar a regulação das citocinas ainda são discutidos na literatura. De acordo com Petersen et al (2005), a liberação da IL-6 (miocina) pela contração muscular gera um ambiente antiinflamatório pela indução das citocinas IL-1ra, IL-10 e sTNFR, promovendo a inibição sistêmica da produção de TNF- α , que estaria por trás das alterações inflamatórias relacionadas à idade^{20,39}. Outro mecanismo pelo qual o exercício físico pode diminuir a inflamação sistêmica seria pelo seu efeito na diminuição da gordura e do peso corporal, uma vez que o tecido adiposo é reconhecido como uma fonte produtora de citocinas e associado ao processo inflamatório⁴⁰. Pedersen et al. (2003) pesquisaram a associação entre composição corporal, incluindo a distribuição de gordura corporal e massa muscular, com os índices de IL-6 e TNF- α em idosos hígidos e idosos com Diabetes Mellitus tipo II. A maior distribuição de gordura no tronco foi associada a índices plasmáticos de IL-6 e TNF- α mais elevados, em ambos os grupos de idosos, sugerindo que a IL-6 e o TNF- α são parcialmente derivados do tecido adiposo, especialmente da região abdominal³⁰.

A concentração plasmática da IL-6 produzida durante a atividade física depende não apenas da intensidade e duração do exercício, mas também da massa muscular recrutada²⁰. Nesse contexto, o exercício resistido agiria sobre os mediadores inflamatórios pelo mecanismo da liberação da miocina pelo tecido muscular, enquanto o exercício aeróbico seria vantajoso por seu efeito na redução da gordura corporal. Entretanto, a partir dos estudos analisados não foi possível determinar qual tipo de exercício seria mais efetivo sobre a redução do processo inflamatório crônico em idosos, devido à qualidade metodológica de alguns³⁶⁻³⁸ e também de achados divergentes^{34,35}.

Um dos estudos selecionados³⁶ examinou o efeito de um protocolo de exercícios aeróbicos comparado ao exercício de fortalecimento e flexibilidade. Houve uma diminuição significativa de todas as citocinas analisadas (TNF- α , IL-6, IL-8 e PCR), enquanto o

programa de exercícios de força e flexibilidade afetou apenas os índices de TNF- α , que se apresentaram reduzidos após a intervenção³⁶. Outro estudo³⁴ investigou os efeitos de um programa combinado de exercícios aeróbicos, fortalecimento muscular e flexibilidade, sobre os índices plasmáticos de IL-6 em relação a um grupo controle³⁴. Foi observado que 12 meses de atividade, em intensidade de 50 a 75% da frequência cardíaca máxima, resultaram na redução dos índices de IL-6³⁴. Apenas um estudo avaliou os efeitos de um protocolo de fortalecimento muscular como modalidade isolada de exercício nos índices das citocinas, o mesmo estudo avaliou ainda a influência da reposição hormonal associada aos exercícios sobre esses índices, quando comparado a um grupo controle³⁸. Foi demonstrado que essa modalidade de exercício, em intensidade de moderada a alta, reduziu significativamente LPS (lipopolissacarídeo)-IL-6, LPS-IL-1 β e LPS-TNF- α , e concentrações plasmáticas de TNF- α ³⁸. As concentrações das citocinas estimuladas por LPS indicam seus níveis após a indução de sua produção em cultura de células. Além disso, esses autores verificaram que não houve influência da reposição hormonal sobre as alterações advindas do exercício resistido³⁸.

Os outros dois ensaios clínicos analisaram um programa de exercícios combinando atividades aeróbicas e fortalecimento muscular em relação a um grupo submetido à dieta para redução de peso corporal e/ou grupo controle^{35,37}. Em estudo realizado por Nicklas (2004), os resultados indicaram que o programa de dieta para perda de peso foi efetivo na redução dos índices plasmáticos tanto de IL-6 quanto de sTNFR1. Não houve mudança significativa nos índices de IL-6 e sTNFR1 no grupo controle ou àquele submetido apenas aos exercícios físicos. Também foi observado que enquanto a redução nos níveis de sTNFR1 correlacionou-se apenas à redução no peso corporal e IMC, a diminuição nos índices de IL-6 foi influenciada por outros fatores³⁵. Por outro lado, o grupo controle apresentou um aumento significativo das concentrações plasmáticas de IL-6 ao final dos 18 meses de estudo, indicando que o exercício pode atuar prevenindo seu possível aumento relacionado à idade³⁵. Entretanto, Lambert et al (2008), apesar de não identificarem alterações significativas nos índices plasmáticos das citocinas IL-6 e TNF- α , verificaram um decréscimo na expressão do IL-6 e TNF- α em 50% comparado com o grupo submetido à dieta para redução de peso corporal, além de efeitos benéficos nos marcadores anabólicos musculares (RNAm dos *Toll-Like Receptor-4* e *Mechano Growth Factor*), analisados pela biópsia do músculo vasto lateral antes e após as 12 semanas de prática de exercício físico, o que não foi observado com a dieta³⁷.

Com exceção do estudo de Phillips (2010) e Lambert (2008) descritos acima, todos realizaram apenas análises dos níveis plasmáticos das citocinas pelo método ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*)³⁴⁻³⁶.

A partir dos ensaios analisados não há evidências conclusivas sobre qual o tipo de exercício mais adequado e efetivo para diminuir as concentrações plasmáticas de citocinas inflamatórias em indivíduos idosos. Mesmo analisando separadamente os estudos considerados de maior rigor metodológico, como os ensaios clínicos que foram controlados e randomizados^{34,35}, os resultados são inconclusivos. Nicklas (2004)³⁵, verificou o efeito de 18 meses de exercício (aeróbico e fortalecimento), de dieta para perda de peso, a combinação de exercícios e dieta, e um grupo controle submetido à educação em saúde, nos mediadores inflamatórios. Os resultados sugerem que o programa de dieta para perda de peso foi efetivo na redução dos níveis de IL-6 e sTNFR1. Não houve mudança significativa nos níveis de IL-6 e sTNFR1 no grupo controle e no grupo que realizou somente os exercícios. Nicklas (2008)³⁴, em outro estudo realizado para verificar os efeitos de outro programa de exercícios nos índices de IL-6, encontrou que 12 meses de exercícios (aeróbico, fortalecimento, equilíbrio e flexibilidade) resultam na redução das concentrações de IL-6 em idosos, com os melhores resultados sendo apresentados pelos participantes com menor capacidade funcional e com níveis IL-6 mais elevados no *baseline*. Além das diferenças nos tipos de exercício utilizados (aeróbico e fortalecimento x aeróbico, fortalecimento, equilíbrio e flexibilidade), e o tempo de intervenção (18 x 12 meses), as características da amostra podem ter contribuído para tais divergências, uma vez que em estudo de Nicklas (2004) a amostra foi constituída especificamente de idosos obesos enquanto em estudo posterior do mesmo grupo a amostra apresentou-se mais heterogênea em relação à composição corporal.

Esta revisão apresentou algumas limitações. O número de estudos incluídos foi pequeno, os protocolos de exercícios utilizados foram muito diversificados entre as investigações e a metodologia para a medida dos desfechos foi diferente entre os estudos.

5. CONCLUSÃO

Há escassez de investigações do efeito do exercício físico sobre os índices plasmáticos das citocinas inflamatórias IL-6 e TNF- α em indivíduos idosos residentes na comunidade.

Além disso, as evidências são contraditórias, dificultando conclusões sobre qual tipo de proposta terapêutica seria mais efetiva na redução dos índices das citocinas analisadas.

No entanto, as evidências apontam que a atividade física está associada a menores concentrações de citocinas inflamatórias, sugerindo que a prática de exercícios físicos pode reduzir o processo inflamatório crônico em idosos. A redução desses mediadores inflamatórios é de fundamental importância no indivíduo idoso, pois as mesmas têm sido relacionadas à presença ou agravamento de condições crônicas relacionadas à idade^{8,10,11} e apontados como fortes preditores de incapacidades e mortalidade nesses indivíduos^{12,13}.

REFERÊNCIAS

1. WONG, L. L. R.; CARVALHO, J. A. O rápido processo de envelhecimento populacional do Brasil: sérios desafios para as políticas públicas. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 26, p. 5-26, 2006.
2. CARVALHO, J. A.; RODRIGUEZ-WONG, L. L. A transição da estrutura etária da população brasileira na primeira metade do século XXI. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, p. 597-605, 2008.
3. CALDAS, C. P. Envelhecimento com dependência: responsabilidades e demandas da família. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, p. 773-781, 2003.
4. FRANCESCHI, C.; BONAFE, M.; VALENSIN, S.; OLIVIERI, F.; DE LUCA, M.; OTTAVIANNI, E. Inflammaging. **Annals New York Academy of Sciences**, v. 908, p. 244-254, 2000.
5. ERSHLER, W. B.; KELLER, E. T. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. **Annual review of medicine**, v.51, p. 245, 2000.
6. STEPTOE, A.; OWEN, N.; KUNZ EBRECHT, S.; MOHAMED ALI, V. Inflammatory cytokines, socioeconomic status, and acute stress responsivity. **Brain, behavior, and immunity**, v. 16, p. 774-784, 2002.
7. FRANCESCHI, C.; CAPRI, M.; MONTI, D.; GIUNTA, S.; OLIVIERI, F.; PANOURGIA, M. P.; INVIDIA, L.; SCURTI, M.; CELANI, L.; CEVENIN, L.; CASTELANI, G. C.; SALVIOLI, S. Inflammaging and antiinflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 128, p. 92-105, 2007.
8. ROMANYUHKA, A.; YASHIN, A. Age related changes in population of peripheral T cells: toward a model of immunosenescence. **Mechanisms of ageing and development**, v. 124, p. 433-443, 2003.
9. RINK, L. et. al. Altered cytokine production in elderly. **Mechanisms of ageing and development**, v. 102, p. 199-209, 1998.
10. LUZ, C. et. al. Impact of psychological and endocrine factors on cytokine production of healthy elderly people. **Mechanisms of ageing and development**, v. 124.p. 887-895, 2003.
11. KOSTER, A.; BOSMA, H.; PENNINX, B. W. J.; NEWMAN, A. B.; HARRIS, T. B.; EIJK, J. T. M.; KEMPEN, G. I. J. M.; SIMONSICK, E. M.; JOHNSON, K. C.; ROOKS, R. N.; AYONAYON, H. N.; RUBIN, S. M.; KRITCHEVSKY, S. B. Association of Inflammatory Markers With Socioeconomic Status. **Journal of Gerontology**, v. 61A, p. 284-290, 2006.

12. GALLUCCI, M. et. al. Associations of the plasma interleukin-6 (IL-6) levels with disability and mortality in the elderly in the Treviso Longeva (TRELONG) Study. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. Suppl., n. 1, p. 193-198, 2007.
13. CHAIMOWICZ, F. A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas. **Revista de Saúde Pública**, v. 31, p. 184-200, 1997.
14. BRINKLEY, T. E.; LENG, X.; MILLER, M. E.; KITZMAN, D. W.; PAHOR, M.; BERRY, M. J. Chronic inflammation is associated with low physical function in older adults across multiple comorbidities. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 64, p. 455-461, 2009.
15. TIAINEN, K.; HURME, M.; HERVONEN, A.; LUUKKAALA, T.; JYLHA, M. Inflammatory markers and physical performance among nonagenarians. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 65, p. 658-663, 2010.
16. KRABBE, K. S.; PEDERSEN, M.; BRUUNSGAARD, H. Inflammatory mediators in the elderly. **Experimental gerontology**, v. 39, p. 687-699, 2004.
17. ROUBENOFF, R. Catabolism of aging: is it an inflammatory process? **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 6, p. 295-299, 2003.
18. ROUBENOFF, R. Physical activity, inflammation, and muscle loss. **Nutr Rev**, v. 65, p. S208-S212, 2007.
19. ROUBENOFF, R. Cytokines, Insulin-like Growth Factor 1, sarcopenia and mortality in very old community-dwelling men and women: The Framingham Heart Study. **American Journal of Medicine**, v. 115, p. 429-435, 2003.
20. PETERSEN, A. M. W.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **Journal of applied physiology**, v. 98, p. 1154-1162, 2005.
21. BARBIERI, M.; FERRUCCI, L.; RAGNO, E.; CORSI, A.; BANDINELLI, S.; BONAFE, M. Chronic inflammation and the effect of IGF-I on muscle strength and power in older persons. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 284, p.E481-E487, 2003.
22. BANDEEN-ROCHE, K.; XUE, Q. L.; FERRUCCI, L.; WALSTON, J.; GURALNIK, J. M.; CHAVES, P.; ZEGER, S. L.; FRIES, L. P. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. **Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 61, p. 262-266, 2006.
23. CESARI, M.; PENNINX, B. W.; PAHOR, M.; LAURETANI, F.; CORSI, A. M.; RHYS WILLIAMS, G.; GURALNIK, J. M.; FERRUCCI, L. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 59, p. 242-248, 2004.
24. REID, M. B.; LI, Y.-P. Tumor necrosis factor- α and muscle wasting: a cellular perspective. **Respiratory Research**, v. 2, p. 269-272, 2001.

25. COELHO, F. M.; NARCISO, F. M. S.; OLIVEIRA, D. M. G.; PEREIRA, D. S.; TEIXEIRA, M. M.; TEIXEIRA, A. L.; SOUZA, D. G.; PEREIRA, L. S. M. sTNFR1 is an early inflammatory marker in community versus institutionalized elderly women. **Inflammaging Research**, v. 59, p. 129-134, 2010.
26. MAGGIO, M.; GURALNIK, J. M.; LONGO, D. L.; FERRUCCI, L. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**, v. 61A, p. 575-584, 2006.
27. FEBBRAIO, M. A.; PEDERSEN, B. K. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. **FASEB Journal**, v. 16, p. 1335-1347, 2002.
28. MATHUR, N.; PEDERSEN, B. K. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. **Mediators Inflamm**, 2008.
29. BRANDT, K. D.; DIEPPE, P.; ERIC, R. Etiopathogenesis of Osteoarthritis. **Med Clin Nam**, v. 93, p. 1-24, 2009.
30. PEDERSEN, B. K.; BRUUNSGAARD, H. Possible beneficial role of exercise in modulating low-grade inflammation in the elderly. **Scand. J. Sci. Sports**, v.13, p. 56-62, 2003.
31. REUBEN, D. B.; JUDD-HAMILTON, L.; HARRIS, T. B.; SEEMAN, T. E. The associations between physical activity and inflammatory markers in high-functioning older persons: MacArthur studies of successful aging. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 51, p. 1125-1130, 2003.
32. COLBERT, L. H.; VISSER, M.; SIMONSICK, E. M.; TRACY, R. P.; EWMAN, A. B.; RITCHEVSKY, S. B.; AHOR, M.; AAFPE, D. R.; RACH, J.; UBIN, S.; ARRIS, T. B. Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the health, aging and body composition study. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 52, p. 1098-1104, 2004.
33. OSTROWSKI, K.; SCHJERLING, P.; PEDERSEN, B. K. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans--effect of intensity of exercise. **Eur J Appl Physiol**, v. 83, p. 512-515, 2000.
34. NICKLAS, B. J.; HSU, F.; BRINKLEY, T. J.; CHURCH, T.; GOODPASTER, B. H.; KRITCHEVSKY, S. B.; PAHOR, M. Exercise training and plasma C-reactive protein and interleukin-6 in elderly people. **JAGS**, v. 56, p. 2045-2052, 2008.
35. NICKLAS, B. J.; AMBROSIUS, W.; MESSIER, S. P.; MILLER, G. D.; PENNINX, B. W. J. H.; LOESER, R. F.; PALLA, S.; BLEECKER, E.; PAHOR, M. Diet-induce weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: a randomized controlled clinical trial. **Am J Clin Nur**, v. 79, p. 544-551, 2004.
36. KOHUT, M. L.; MCCANN, D. A.; RUSSEL, D. W.; KONOPKA, D. N.; CUNNICK, J. E.; FRANKE, W. D.; CASTILLO, M. C.; REIGHARD, A. E.; VANDERAH, E. Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CPR, and

IL-6 independent of blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. **Brain Behav Immun**, v. 20, p. 201-209, 2006.

37. LAMBERT, C. P.; WRIGHT, N. R.; FINK, B. N.; VILLAREAL, D. T. Exercise but not diet-induced weight loss decreases skeletal muscle inflammatory gene expression in frail obese elderly persons. **J Appl Physiol**, v. 105, p. 473-478, 2008.

38. PHILLIPS, M. D.; FLYNN, M. G.; MCFARLIN, B. K.; STEWART, L. K.; TIMMERMAN, K. L.. Resistance training at eight-repetition maximum reduces the inflammatory milieu in elderly women. **Med Sci Sports Exercise**, v. 42, p. 314-325, 2010.

39. BRUUNSGAARD, H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. **J Physiology**, v. 78, p. 819-835, 2005.

40. SCHRAGER, M. A.; MATEER, E. J.; SIMONSICK, E. M.; BLE, A.; BANDINELLI, S.; LAURETANI, F. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. **Journal Applied Physiology**, v. 102, p. 919-925, 2007.