

INFLUÊNCIAS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE OS MARCADORES INFLAMATÓRIOS

RENATO FELIPE PEREIRA¹, RODRIGO TADEU VALENSIO^{1,2}, RODRIGO FERRO MAGOSSO²

1 – Programa de pós graduação lato sensu em fisiologia do exercício

2 – C.E.F.E.M.A – Centro de estudos em fisiologia do exercício, musculação e avaliação física

RESUMO

Diferentes trabalhos experimentais e dados epidemiológicos têm comprovado que a prática de atividade física regular contribui de forma preventiva para o desenvolvimento de algumas doenças, particularmente as que envolvem inflamação crônica de baixo grau. No entanto, pouco se sabe em relação aos efeitos do exercício sobre marcadores inflamatórios, que vem sendo apontados pela comunidade científica como candidatos ao desenvolvimento de doenças metabólicas. As miocinas produzidas pelo músculo esquelético em resposta ao exercício estão intimamente envolvidas na promoção de saúde ao nosso organismo, podendo proporcionar através da liberação destes mediadores químicos um efeito pró-inflamatório ou anti-inflamatório. Assim esta revisão apresenta as possíveis influências do treinamento físico sobre marcadores inflamatórios.

Palavras-chave: marcadores inflamatórios, treinamento físico, doenças crônicas

Introdução

Um marcador é uma variável mensurável, podendo ser encontrada através de uma amostra de sangue, urina, ou pode ser detectado através de amostra tecidual. Um marcador pode medir o estado fisiopatológico da doença, avaliar o progresso do tratamento e ainda prever eventos futuros. Vários desses marcadores foram estudados como preditores de risco de um evento cardiovascular (CASELLA FILHO *et al*, 2003).

Um exemplo comum de marcador inflamatório são as citocinas, proteínas de baixo peso molecular produzidas por diferentes tipos de células e que agem de maneira autócrina, parácrina e endócrina. Essas moléculas são frequentemente associadas a propagação da resposta imunológica, em regra as citocinas se ligam a receptores específicos nas células-alvos, desencadeando vias de transdução de sinal que estimulam expressão gênica (TONET e NOBREGA, 2008).

As citocinas podem ser classificadas de acordo com sua função, isto é, pró-inflamatória ou anti-inflamatória. Citocinas pró-inflamatórias induzem o aumento do processo inflamatório, como por exemplo: interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) fator de necrose tumoral

(TNF- α), interferons (IFN), interleucina-2 (IL-2) e quimiocinas. As citocinas anti-inflamatórias caracterizam-se pela diminuição do processo inflamatório, regulando a inflamação pela restrição de citocinas pró-inflamatórias, dentre elas destacam-se: a interleucina-4 (IL-4), interleucina-10 (IL-10), interleucina-13 (IL-13), assim como, o receptor antagonista da IL-1 (IL-1ra) (BELOTTO, 2011).

De acordo com Volp *et al* (2008), a maior produção de citocinas se dá pelo tecido adiposo, portanto, a relação entre maior liberação de citocinas em pessoas obesas seria esperado, predispondo o risco de desenvolvimento da síndrome metabólica.

O tecido adiposo é um dos principais focos de pesquisa em obesidade e tem sido considerado um órgão secretor, pois produz e libera vários mediadores químicos. O tecido adiposo é dividido funcionalmente em tecido adiposo branco e tecido adiposo marrom. O tecido adiposo branco possui propriedades endócrinas, já que é responsável pela liberação de peptídeos bioativos capazes de interferir em diversos processos metabólicos e fisiológicos (PRADO *et al*, 2009).

As citocinas liberadas pelo tecido adiposo são denominadas adipocinas, e são produzidas também, por outros tecidos, sendo difícil determinar a contribuição do tecido adiposo para os níveis de adipocinas circulantes (COSTA e DUARTE, 2006). As principais adipocinas são a IL-6, o TNF- α , a leptina (pró inflamatórias) e a adiponectina (anti-inflamatória), os efeitos desses marcadores caracterizam a obesidade como uma inflamação crônica (PRADO *et al*, 2009).

A inflamação de baixo grau crônica é um termo utilizado para situações em que as concentrações sistêmicas de TNF- α , IL-1, IL-6, IL-1ra, sTNF-R e proteína c-reativa (PCR) se elevam de duas a três vezes acima dos valores basais (VOLTARELLI *et al*, 2010). Pela facilidade de determinação dos níveis séricos e melhor correlação clínico-epidemiológica até então, a proteína c-reativa é um marcador inflamatório de especial interesse (SANTOS *et al*, 2003).

O conceito de inflamação relacionado a distúrbios metabólicos como obesidade e resistência a insulina teve início em 1993, quando foi demonstrado que os adipócitos expressavam uma citocina pró inflamatória, o TNF- α , e que a expressão deste no tecido adiposo de animais obesos estava aumentada, e que a inibição do TNF- α levava a diminuição da resistência a insulina. Vários trabalhos sobre obesidade tem confirmado que o excesso de tecido adiposo causa uma inflamação crônica devido a aumentos de PCR, IL-6 e PAI-1. A liberação destes marcadores não só pelo tecido adiposo, mais por outros tipos de células causa um processo inflamatório que está envolvido na fisiopatologia de alguns fatores de risco de doenças cardiovasculares e diabetes, como: resistência a insulina, pressão arterial elevada, dislipidemia (CARVALHO *et al*, 2006).

O exercício regular reduz o risco de doenças crônicas e metabólicas, em parte porque o exercício exerce efeitos anti-inflamatórios. Estes efeitos podem ocorrer mediante uma redução de tecido adiposo visceral (com conseqüente diminuição na liberação de adipocinas), e na indução de um ambiente anti-inflamatório com cada sessão de exercício (GLEESON *et al*, 2011).

Nesta revisão discutiremos as possíveis implicações do exercício físico na liberação de marcadores associados a inflamação.

Resistência a insulina

Embora a resistência a insulina e insuficiência das células beta são reconhecidos como principais causadores no desenvolvimento de diabetes tipo 2, novos paradigmas indicam que um processo inflamatório é a base para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes (DUNCAN *et al*, 2003).

A resistência a insulina é caracterizada por secreção inadequada bem como respostas teciduais diminuídas a ação desse hormônio, no músculo esquelético e tecido adiposo a resistência a insulina pode ser ocasionada por defeitos na translocação da proteína GLUT-4 responsável pela passagem da glicose do meio extra, para o meio intracelular (OLEVATE *et al*, 2011).

Entre os mediadores inflamatórios o TNF- α é considerado um dos responsáveis pelo quadro de resistência a insulina. O TNF- α pode reduzir a autofosforilação do receptor de insulina IRS-1, ou induzir modificação do IRS-1 por fosforilação em serina, inibindo a sinalização do receptor de insulina (CARVALHO *et al*, 2006). Indivíduos obesos e pacientes com resistência a insulina, liberam quantidades exacerbadas de TNF-a, que é responsável por ativar o nf-kb (fator nuclear kappa B), acelera o processo de aterogênese por induzir a expressão de VCAM-1, ICAM-1, MCP-1, e Selectina nos vasos sanguíneos, além disso prejudica a vasodilatação levando a disfunção endotelial (Lau *et al*, 2005).

Tonet e Nobrega (2008), cita em seu estudo que níveis séricos de IL-6 são correlacionados com desenvolvimento do diabetes tipo 2, o genótipo da IL-6 representado pelo alelo G é um fator que pode diferenciar indivíduos diabéticos de não diabéticos, demonstrando a influência direta da IL-6 na fisiopatologia do diabetes melitus. Portanto as ligações moleculares entre obesidade, resistência a insulina e disfunção endotelial pode ocorrer devido a aos efeitos de varias adipocinas (Lau *et al*, 2005).

Dislipidemia, hipertensão arterial e inflamação vascular

Estudos clínicos e epidemiológicos tem demonstrado forte correlação entre os marcadores inflamatórios e fatores de risco cardiovasculares. nos últimos 30 anos a dislipidemia tem sido um grande modificável fator de risco para morte cardiovascular, no entanto, metade de todos eventos coronarianos ocorrem sem manifestação de dislipidemia, o que levou os pesquisadores a compreender a inflamação na aterogênese e trombose, com objetivo de estabelecer novos métodos de redução do risco e tratamento (WILLERSON e RIDKER, 2004).

A hipertensão arterial está envolvida diretamente com a capacidade funcional do endotélio vascular, essas células são sensíveis as mudanças das forças hemodinâmicas, liberando mediadores como PCR e IL-6 (JUNQUEIRA *et al*, 2005). Os níveis elevados de PCR estão associados com maior risco de aterosclerose mesmo na ausência de hiperlipidemia (WILLERSON e RIDKER, 2004).

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica iniciado por lesão endotelial, onde promove o recrutamento de leucócitos que contribuem para fibrose e calcificação. (BALANESCU *et al*, 2010). As lesões ateroscleróticas estão envolvidas com uma série de respostas celulares e moleculares específicas de caráter inflamatório. Condições como, tabagismo, hipercolesterolemia, obesidade, entre outros, induzem uma reação inflamatória proliferativa na parede vascular, que por consequência aumenta a secreção de citocinas pró inflamatórias (GOMES *et al*, 2010).

Há evidências recentes que relacionam hipertensão arterial e altos níveis de marcadores inflamatórios. A proteína C reativa (PCR) é considerada o mais forte marcador de inflamação vascular, pois aumentos de PCR estão associados com o aparecimento de placas de ateroma na parede vascular, concentrações elevadas de PCR estimula a liberação de IL-1, IL-6 e TNF- α por parte de monócitos ativados, e também a expressão de molécula-1 de adesão intercelular (ICAM-1) e molécula-1 de célula vascular (VCAM-1) pelas células do endotélio, e ainda a PCR promove down-regulation à transcrição de eNOS (síntase de óxido nítrico) nas células endoteliais e ainda desregula a função do RNAm de eNOS, causando então redução na liberação de óxido nítrico basal. Essa desestabilização do óxido nítrico pode ser considerada o início do desenvolvimento da aterosclerose e hipertensão arterial (MELLO *et al*, 2007).

Influências do exercício físico nos marcadores inflamatórios

É bem estabelecido que o exercício físico regular melhora a capacidade funcional expressa pelo VO₂ max, como também reduz morbidade, e possivelmente mortalidade, podendo ser utilizado como um recurso terapêutico. Estudos comprovam que atividade física regular tem sido inversamente associada com altos níveis de diferentes marcadores inflamatórios. Quando se trata do binômio inflamação-exercício a Proteína c-reativa é o que tem recebido maior atenção, pois concentrações séricas deste marcador estão associados com infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular (NUNES e DALL'AGO, 2008).

O exercício provoca alterações funcionais no sistema imune, e a resposta gerada depende do volume e intensidade do treinamento. O exercício físico apresenta capacidade de controlar ativação de células do sistema imune como neutrófilos macrófagos e linfócitos, sendo assim o exercício físico moderado (<60% VO₂ máximo) está relacionado ao aumento dos mecanismos orgânicos de defesa,

enquanto exercícios intensos e prolongados (>65% do VO₂ máximo) são associados a diminuição da resposta imunológica (BELOTTO, 2011).

De acordo com Ferreira (2010), a atividade física pode induzir uma resposta inflamatória, através de aumentos nos níveis séricos de IL-1, TNF- α e da citocina responsiva IL-6, seguido pela liberação de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, e de IL-1ra, sTNF-r2 que são inibidores das citocinas pró-inflamatórias. Assim o tipo, duração e intensidade do exercício são fatores primordiais para o perfil da resposta das citocinas pós exercício. Um exemplo disto é a liberação de IL-1 que parece ser mais sensível à intensidade do exercício, enquanto TNF- α e IL-6 são mais sensíveis a duração do exercício.

As miocinas produzidas pelo músculo esquelético em resposta ao exercício estão intimamente envolvidas na promoção de saúde ao nosso organismo, podendo proporcionar através da liberação destes mediadores químicos um efeito pró-inflamatório ou anti-inflamatório. Em particular, o efeito do exercício físico em longo prazo pode ser explicado em parte, pelo efeito anti-inflamatório do exercício agudo, sendo mediado pela produção de IL-6 derivada do músculo esquelético (BELOTTO, 2011).

IL-6 aumenta de forma exponencial em resposta ao exercício e diminui no período pós-exercício. A magnitude pela qual ocorre aumentos plasmáticos de IL-6 está relacionada com a duração do exercício, já que o RNAm da IL-6 é regulado pela contração muscular, portanto, a taxa de transcrição deste gene é potencializada pelo exercício, no entanto, alguns fatores estimulam a liberação de IL-6 entre eles: alterações na homeostase do cálcio, baixos níveis de glicogênio muscular e aumentos da formação de espécies reativas de oxigênio. Em contraste, suplementação com carboidratos, inibe o aumento de IL-6 induzido pelo exercício, pois afeta a expressão do RNAm para IL-6. A IL-6 sintetizada em resposta ao exercício pode atuar localmente no músculo de forma parácrina, ou pode ser liberada na circulação, sendo capaz de induzir efeitos sistêmicos, através da regulação no metabolismo energético (PEDERSEN e FISCHER, 2007).

Este mecanismo está associado com a estimulação da via Proteína quinase ativada por AMP (AMPK), que é aumentada através da IL-6, sugere que a ativação da AMPK no tecido muscular depende da IL-6, a atividade da AMPK estimula vários mecanismos, que aumentam a geração de ATP, incluindo oxidação de ácidos graxos e transporte de glicose na musculatura esquelética (VOLTARELLI *et al*, 2010).

Considerada como anti-inflamatória pelas seguintes funções: inibe a produção de fatores pró-inflamatórios como TNF- α e IL-1B, estimula a produção de IL-1ra e IL-10, induz a liberação de receptores solúveis de TNF- α e ainda induz a expressão de diversas proteínas com propriedades anti-inflamatórias, portanto o efeito a longo prazo do exercício pode ser atribuído a resposta anti-inflamatória que ele proporciona, a qual é mediada pela IL-6 derivada do músculo esquelético. (VOLTARELLI *et al*, 2010).

Steensbeg *et al* (2002), realizou um estudo com 6 indivíduos saudáveis fisicamente ativos, com objetivo de analisar a liberação de IL-6 e TNF- α em resposta ao exercício. Os voluntários

realizaram 180 minutos de extensão de joelho com 55% da carga máxima. Foi obtido aumento de 100 vezes nas concentrações plasmáticas de IL-6 após 180 minutos. Este estudo fornece evidências de que IL-6 é dramaticamente elevada durante exercício prolongado.

Estudo de Donges *et al* (2010), analisou as alterações de IL-6 e PCR em resposta a 10 semanas de treinamento resistido e aeróbio em adultos sedentários. Este estudo demonstrou não reduzir significativamente PCR e IL-6 através do treinamento aeróbio, no entanto, obteve redução significativa ($P < 0,05$) nas concentrações plasmáticas de PCR em resposta ao treinamento resistido. A maioria das pesquisas nesta área se utilizam de exercícios aeróbios em sua metodologia, porém, este estudo fornece importante evidência a comunidade científica, de que o treinamento contra resistência pode ser mais efetivo em comparação ao treinamento aeróbio, com objetivo de atenuar inflamação sistêmica crônica elevada clinicamente.

Estudos de Lima *et al* (2008), concluíram que 10 semanas de treinamento aeróbio de intensidade moderada pode melhorar a sensibilidade a insulina de mulheres submetidas ao treinamento físico, por promover aumentos nos níveis de adiponectina (anti-inflamatório), e reduzir os níveis RBP4, uma adipocina envolvida na ligação entre obesidade e resistência a insulina (adiponectina).

Considerações finais

De acordo com o exposto no presente artigo, o treinamento físico pode oferecer proteção contra doenças crônicas induzidas por mediadores inflamatórios. Este efeito pode ser atribuído em parte pela liberação de IL-6 em resposta a contração muscular, no entanto, ainda não há um consenso de qual modalidade, duração e intensidade pode proporcionar os melhores resultados. Essas descobertas demonstram que o exercício físico pode atuar por diferentes mecanismos intracelulares, entretanto, não existe um consenso que nos indique qual o melhor protocolo de treinamento, capaz de atuar de forma preventiva e terapêutica em indivíduos acometidos por inflamação crônica.

Referências Bibliográficas

BELOTTO, M. F. **Efeito do exercício físico sobre o estado inflamatório de diabéticos.** Disponível em: <<http://www.efdeportes.com/efd159/efeito-do-exercicio-fisico-sobre-diabeticos.htm>>. Acesso em: 2 out 2011.

CARVALHO, M. H. C.; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. *Citocinas, Disfunção Endotelial e Resistência à Insulina.* **Arq Bras Endocrinol Metab** v. 50, n.2, p.13-19, 2006.

CASELLA FILHO, A. et al. Inflamação e aterosclerose: integração de novas teorias e valorização dos novos marcadores. **Rev. Bras. Cardiol. Invas.**, v.11, n.3, p. 14-19, 2003.

COSTA, J. V.; DUARTE, J. S. Tecido adiposo e adipocinas. **Acta Med. Port.**, v. 19, n.1, p. 251-256, 2006.

Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 2005;288:H2031-H2041.

FERREIRA, F. C. et al. Circuit resistance training in sedentary women: body composition and serum cytokine levels. **Appl. Physiol. Nutr. Metab.** v.35, n.2, p. 23-29, 2009.

M. Gleeson, N. C. Bishop, D. J. Stensel, M. R. Lindley, S. S. Mastana, and M. A. Nimmo, The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease, **Nature Reviews Immunology**, vol. 11, no. 9, pp. 607–615, 2011

GOMES, F. et al. Obesidade e doença arterial coronariana: papel da inflamação vascular. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.94 n.2, p. 273-279, 2010.

JUNQUEIRA, C. L. C. et al. Associação de Marcadores Inflamatórios e Níveis Tensionais em Indivíduos Hipertensos com Diabetes Mellitus Tipo 2. **Revista da SOCERJ** – v. 18, n 5, 2005.

MELO, S. E. S. F. C.; YUGAR-TOLEDO, J. C.; COCA, A. P.; JÚNIOR, H. M. Hipertensão arterial, aterosclerose e inflamação: o endotélio como órgão-alvo. **Rev Bras Hipertens.** v.14, n.4, p. 234-238, 2007.

NUNES, R. B.; DALL'AGO, P. A resposta funcional e o efeito antiinflamatório do exercício físico na insuficiência cardíaca. **ConScientiae Saúde.** v.7, n.1, p. 15-22, 2008.

OLEVATE, I.C.; PINTO, M.V.M; BARAÚNA, M.A.; ROCHA, L.L.V. Síndrome metabólica: aspectos clínicos e tratamento. **Rev. Bras.fisiol. Ex.** v.10, n.1, p. 53-60, 2011.

PEDERSEN, B. K.; FISCHER, C. P. Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care.** v.10, n.1, p. 265-271, 2007.

PRADO, W.L; LOFRANO, M.C; OYAMA, L.M; DAMASO, A.R. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição do exercício. **Rev. Bras. Med. Esporte** – v. 15, n.5, 2009.

SANTOS, W. B. et al. Proteína-C-Reativa e Doença Cardiovascular.As Bases da Evidência Científica. **Arq Bras Cardiol.** v. 80 n 4, p. 452-6, 2003.

TONET, A. C.; NOBREGA, O. T. Imunossenescência: a relação entre leucócitos, citocinas e doenças crônicas. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 2, 2008 . Disponível em <http://revista.unati.uerj.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-98232008000200010&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 7 out. 2011.

VOLP, A.C.P.; ALFENAS, R.C.G; COSTA, N.M.B; MINIM, V. P. R.; STRINGUETA, P. C.; BRESSAN, J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em Predizer a Síndrome Metabólica. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 11, n.80, p. 24-30 2008.

VOLTARELLI, F.A.; GARCIA, A.; ARAUJO, M.B.; MOURA, L.P. Exercício físico e processos Inflamatórios. **Rev. da educação física / UEM** – v. 21, n. 4, p. 721 – 729, 2010.

Willerson, JT, Ridker, PM Inflammation as a cardiovascular risk factor. **Circulation** 2004;109;2-10

