

## O EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO DO EXERCÍCIO FÍSICO NA INFLAMAÇÃO CRÔNICA DE BAIXO GRAU

### THE ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF EXERCISE ON LOW DEGREE CHRONIC INFLAMMATION

Renato Felipe Pereira\*  
Natalia Santanielo Silva\*  
Rodrigo Ferro Magosso\*\*

#### Resumo

Há um consenso que o treinamento físico protege contra doenças crônicas, principalmente doenças cardiovasculares e diabetes *mellitus* tipo 2. Estes transtornos têm sido associados com inflamação crônica de baixo grau, representada pelo aumento nos níveis de citocinas circulantes. Há relatos de benefícios anti-inflamatórios promovidos pelo treinamento físico, pois vários mecanismos podem contribuir para indução deste ambiente anti-inflamatório. Assim, esta revisão tem por objetivo abordar os efeitos do treinamento físico em alguns quadros envolvidos com inflamação crônica, discutindo quais os possíveis mecanismos anti-inflamatórios induzidos pelo exercício físico. Buscando identificar os objetivos propostos, fez-se consulta à base de dados do Medline (PubMed), utilizando-se artigos pertinentes ao tema. O exercício regular protege contra patologias associadas à inflamação sistêmica crônica de baixo grau.

**Palavras-chave:** Exercício. Inflamação. Citocinas.

#### Abstract

It is well known that exercise protects against chronic diseases, especially cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Such disorders are associated to low degree chronic inflammation, marked by an increased concentration of serum cytokines. There are reports of the benefic anti-inflammatory effects yielded by exercise, as many mechanisms can contribute to an anti-inflammatory environment. Thus, this review has the purpose of approaching the effects of exercise on chronic inflammation, and to discuss the possible anti-inflammatory mechanisms of exercise. Papers pursuant to the topic were searched on Medline (PubMed) to address those topics. Regular exercise protects against diseases associated with systemic inflammation chronic low grade.

**Keywords:** Exercise. Inflammation. Cytokines.

Artigo de Revisão

\*Graduação em Educação Física, UNIRP; Especialização em Fisiologia do Exercício, UFSCar.

\*\*Graduação em Educação Física, Fundação Educacional de São Carlos; Especialização em Treinamento Desportivo, UNIMEP; Especialização em Ciências do Esporte, UNICAMP; Mestrado em Ciências Fisiológicas, UNESP.

## INTRODUÇÃO

A obesidade alcançou proporções epidêmicas globais em adultos e crianças, e está relacionada com uma série de fatores de risco cardiovascular, com grande impacto sobre a fisiopatologia do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e doença arterial coronariana, entre outras comorbidades (LAVIE; MILANI; VENTURA, 2009). Os adipócitos de obesos têm demonstrado produzir uma gama de citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores incluindo: leptina, fator de necrose tumoral –  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e Interleucina-6 (IL-6) (FANTUZZI, 2005).

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-alvo, desencadeando vias de transdução de sinal que estimulam expressão gênica (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 1994).

As citocinas podem ser classificadas de acordo com sua função, sendo pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias. Citocinas pró-inflamatórias induzem o aumento do processo inflamatório, como por exemplo: interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), (IL-6), interleucina-8 (IL-8), (TNF- $\alpha$ ), 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: interleucina-4 (IL-4), interleucina-10 (IL-10), interleucina-13 (IL-13), assim como o receptor antagonista da IL-1 (IL-1ra) (SMITH, 2000).

A inflamação sistêmica de baixo grau crônica é um termo utilizado para situações em que as concentrações plasmáticas de TNF- $\alpha$ , IL-6, Proteína C-Reativa (PCR) e outras citocinas pró-inflamatórias encontram-se em níveis elevados, condição que pode ser exacerbada pela inatividade física e sedentarismo (COPPACK, 2001; GLEESON et al., 2011). O acúmulo de gordura visceral é acompanhado pela infiltração de células pró-inflamatórias no tecido adiposo que, por sua vez, aumenta a liberação de adipocinas, proporcionando o desenvolvimento da inflamação crônica (KAWANISHI et al., 2010).

O efeito anti-inflamatório do exercício tem quatro possíveis mecanismos: a redução de gordura visceral, que por consequência reduz a produção de adipocinas; o aumento na produção e liberação de citocinas anti-

inflamatórias sintetizadas pelo músculo esquelético em resposta ao exercício; a diminuição da infiltração de macrófagos pró-inflamatórios no tecido adiposo e a redução da expressão de *toll-like-receptors* (TLRs) em monócitos e macrófagos (GLEESON et al., 2011). Assim, tendo conhecimento de que atividade física regular pode exercer um efeito protetor contra várias doenças crônicas, esta revisão discutirá os possíveis mecanismos anti-inflamatórios proporcionados pelo exercício físico na proteção do organismo contra doenças associadas à inflamação de baixo grau crônica.

Buscando identificar os objetivos propostos, fez-se consulta à base de dados do Medline (PubMed), utilizando-se artigos pertinentes ao tema.

### Papel do tecido adiposo na inflamação crônica

Cada vez mais, torna-se claro o papel do tecido adiposo como órgão endócrino que libera diversos mediadores bioativos que interferem na regulação do peso corporal e também na fisiopatologia de algumas doenças, como diabetes e aterosclerose (FANTUZZI, 2005; LAU et al., 2005; TRAYHURN, 2007).

No tecido adiposo branco são encontrados vários tipos de células como adipócitos e macrófagos que produzem e liberam muitos mediadores químicos. As células adiposas produzem leptina, adiponectina, vifastina, IL-6, Proteína Quimiotática de Monócitos - 1 (MCP-1) e outros fatores. Os macrófagos produzem TNF- $\alpha$ , Interleucina-5 (IL-5), IL-6, MCP-1 entre outras citocinas e quimiocinas (FANTUZZI, 2005).

A comparação entre os macrófagos de pessoas obesas e eutróficas demonstra que indivíduos obesos não apenas apresentam maior número de macrófagos, mas estes também permanecem mais ativos, induzindo maior produção de citocinas (FANTUZZI, 2005). Embora a maior parte das atividades destas citocinas seja restrita a efeitos autócrinos e parácrinos, alguns desses mediadores secretados por adipócitos e macrófagos residentes no tecido adiposo contribuem significativamente para inflamação sistêmica (BERG; SCHERER, 2005), caracterizando a obesidade como uma inflamação crônica (TRAYHURN, 2007).

### Influência da inflamação crônica na resistência insulínica e processo aterosclerótico

Embora a resistência à insulina e a insuficiência das células beta sejam reconhecidas como principais causadoras no desenvolvimento de DM2, novos paradigmas indicam que um processo inflamatório é a base para o

desenvolvimento de doenças metabólicas (DUNCAN et al., 2003). Estudos clínicos e epidemiológicos têm demonstrado forte correlação entre marcadores inflamatórios e fatores de risco cardiovascular (FESTA et al., 2000; LAU et al., 2005; WILLERSON; RIDKER, 2004; WINKLER et al., 2003). A liberação destes mediadores bioativos pelo tecido adiposo interfere não só na homeostase do peso corporal, mas também na inflamação, coagulação, fibrinólise, resistência à insulina, diabetes e aterosclerose.

O TNF- $\alpha$  é um possível candidato responsável pela indução de resistência à insulina em obesos. Produzido por adipócitos, o TNF- $\alpha$  induz modificação do IRS-1 por fosforilação em serina, que inibe a sinalização do receptor de insulina (MONTANI et al., 2002).

Indivíduos obesos e pacientes com resistência à insulina liberam quantidades exacerbadas de TNF- $\alpha$ , que é responsável por ativar o Fator Nuclear Kappa B (NF- $\kappa$ B) que acelera o processo de aterogênese por induzir a expressão de Molécula-1 de adesão celular vascular (VCAM-1), Molécula-1 de adesão inter-celular (ICAM-1), MCP-1, e E-selectin nos vasos sanguíneos. Além disso, prejudica a vasodilatação, levando à disfunção endotelial. Portanto, as ligações moleculares entre obesidade, resistência a insulina e disfunção endotelial podem ocorrer devido aos efeitos de várias adipocinas (LAU et al., 2005).

#### **Resposta de marcadores inflamatórios ao exercício físico**

Estudos comprovam que atividade física regular tem sido inversamente associada com níveis de diferentes marcadores inflamatórios (ABRAMSON; VACCARINO, 2002; LAKKA et al., 2005; NICKLAS et al., 2008). Dados na literatura têm demonstrado que exercício físico regular de moderada intensidade pode ser benéfico para a resposta imunológica e exercer efeito anti-inflamatório. Em contraste, exercícios exaustivos podem gerar uma resposta inflamatória semelhante a situações como trauma e infecções. O tipo de exercício, duração e intensidade são fatores importantes na resposta aguda das citocinas após o exercício. Um exemplo disto é a IL-1 que parece ser mais sensível à intensidade do exercício, enquanto TNF- $\alpha$  e IL-6 são mais sensíveis à duração (PETERSEN; PEDERSEN, 2005).

Lim et al. (2008) reportaram melhora na sensibilidade à insulina de mulheres submetidas a dez semanas de treinamento aeróbio, resultado atribuído a aumentos nos níveis de adiponectina (anti-inflamatório) e redução dos níveis de Proteína Ligante de Retinol-4 (RBP4),

uma adipocina envolvida na ligação entre obesidade e resistência à insulina. Em um estudo epidemiológico realizado por Abramson e Vaccarino (2002) foi constatado que maiores níveis de atividade física estão relacionados com menores índices de doença arterial coronariana, em adultos americanos aparentemente saudáveis. Os autores sugerem que o exercício físico praticado de forma regular pode ocasionar efeitos anti-inflamatórios, que foram demonstrados por baixos níveis de PCR e outros marcadores inflamatórios em indivíduos ativos quando comparados com inativos.

Além do treinamento aeróbio, os exercícios resistidos também parecem ser eficazes na redução de marcadores inflamatórios. Olson et al. (2007) avaliaram os efeitos de um ano de treinamento resistido sobre biomarcadores inflamatórios em mulheres obesas sem complicações clínicas. Foram reportadas melhoras significativas nos níveis de Adiponectina e PCR sem alterações em IL-6 e moléculas de adesão. Já Brooks et al. (2007) verificaram que dezesseis semanas de treinamento resistido foram suficientes para melhorar a sensibilidade à insulina, diminuir inflamação e aumentar os níveis de adiponectina.

#### **Respostas de IL-6 ao exercício**

Tem sido demonstrado que a IL-6 tem várias funções biológicas tais como: indução da lipólise, supressão da produção de TNF- $\alpha$  e estimulação da produção de cortisol (PEDERSEN et al., 2004). O exercício físico regular induz um efeito anti-inflamatório contra doenças envolvidas com baixo grau de inflamação crônica e isso se deve, em parte, à produção e liberação de IL-6 do músculo esquelético (PETERSEN; PEDERSEN, 2006). A IL-6 derivada do músculo esquelético pode ser considerada como um "fator do exercício", já que o gene da IL-6 não é ativo na musculatura em repouso, mas é rapidamente ativado em resposta à contração muscular. A ativação deste gene é ainda mais reforçada quando o conteúdo de glicogênio muscular é baixo (PEDERSEN et al., 2004).

Febbraio et al. (2003) sugerem que a IL-6 liberada durante o exercício é regulada pela disponibilidade de substratos energéticos, já que a ingestão de glicose durante o exercício atenuou a liberação de IL-6 sem, no entanto, reduzir a expressão de seu RNAm. Investigaram dentre os tipos de fibra muscular, o que mais expressa a IL-6 durante o exercício e verificaram que a IL-6 é predominantemente produzida por fibras do tipo 2, e que esse mecanismo está envolvido com alterações na homeostase do cálcio.

O fato de a concentração de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$  e IL-1 não aumentar durante o exercício indica que a cascata de citocinas induzida por ele difere daquela ocasionada por infecções, que consiste na seguinte ordem: TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL-6, IL-1ra e sTNF-r. Contudo, o exercício promove um aumento principalmente de IL-6, seguido por aumentos de IL-1ra e IL-10 (ambos anti-inflamatórios). Esses dados sugerem que a IL-6 exerce efeito inibidor sobre a produção das citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$  e IL-1. Com a hipótese de que um aumento transitório de IL-6 induz um ambiente anti-inflamatório, indivíduos jovens saudáveis receberam uma baixa dose recombinante de rh IL-6. A infusão de IL-6 não aumentou os níveis de TNF- $\alpha$ , mas aumentou os níveis de citocinas anti-inflamatórias como IL-1ra e IL-10. Além disso, aumentou os níveis de cortisol e neutrófilos e reduziu o número de linfócitos (STEENBERG et al., 2003). Isto indica que a IL-6 derivada do músculo esquelético tem um papel significativo na concentração de leucócitos.

#### **Inibição da infiltração de macrófagos no tecido adiposo**

A infiltração de macrófagos vem sendo utilizada recentemente como marcador de inflamação crônica do tecido adiposo, no entanto, este mecanismo permanece desconhecido. A descoberta da infiltração de macrófagos no tecido adiposo na obesidade tem sugerido uma nova visão de inflamação crônica. Esta hipótese sugere que os macrófagos ativados neste tecido são as principais fontes de citocinas pró-inflamatórias.

Dieta adequada e exercício físico mantêm um fenótipo anti-inflamatório do tecido adiposo, caracterizado pela presença do fenótipo Macrófago tipo 2 (M2), que está relacionado com a liberação de citocinas anti-inflamatórias (IL-10, adiponectina). Por outro lado, um balanço energético positivo e inatividade física levam ao acúmulo de tecido adiposo visceral e predominância do fenótipo Macrófago tipo 1 (M1) que está envolvido com a secreção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6) (GLEESON et al., 2011). Além disso, obesidade induzida por dieta hiperlipídica estimula uma mudança fenotípica de macrófagos no tecido adiposo, passando da condição M2 que pode proteger os adipócitos de inflamação crônica para o estado M1, que libera citocinas pró-inflamatórias e contribui para a resistência à insulina (LUMENG; BODZIN; SALTIEL, 2007).

Kawanishi et al. (2010) realizaram um estudo com o

o objetivo de investigar as influências do exercício na alteração fenotípica de macrófagos M1 para M2 no tecido adiposo de ratos obesos. Constataram que em 16 semanas de treinamento aeróbio em esteira rolante, houve mudança fenotípica de M1 para M2, além de inibição da infiltração de macrófagos M1 no tecido adiposo. Os autores concluíram que o exercício crônico pode inibir a inflamação através de *downregulation* de *toll-like-receptor-4* (TLR4).

#### **Downregulation na expressão de toll-like-receptors (TLRs)**

TLRs são importantes proteínas transmembrana com influência direta na detecção e reconhecimento de micróbios e patógenos. As principais funções dos TLRs são a indução da inflamação e ativação da imunidade adaptativa. Sua ativação resulta em aumentos na expressão e liberação de citocinas pró-inflamatórias que estão envolvidas na fisiopatologia de uma série de doenças crônicas (KAISHO; AKIRA, 2006).

O estudo dos TLRs é uma direção promissora na busca de possíveis explicações para o efeito anti-inflamatório do exercício. A família dos TLRs é constituída por 11 diferentes tipos de receptores e a expressão do TLR4 demonstra ser consistentemente menor em indivíduos fisicamente ativos em comparação com indivíduos sedentários. Entretanto, estudos comprovam que este quadro pode ser revertido em resposta ao treinamento físico (FLYNN et al., 2003; STEWART et al., 2005), por isso o *downregulation* de TLR4 é sugerido como a ligação entre inflamação crônica e efeito anti-inflamatório do exercício.

O mecanismo fisiológico responsável pela diminuição da expressão de TLRs induzido pelo exercício ainda não está claro, mas a redução na expressão de TLR4 pode representar um efeito benéfico por diminuir a capacidade inflamatória dos leucócitos, melhorando o quadro de inflamação crônica. Mais estudos são necessários para identificar o mecanismo de *downregulation* na expressão de TLR em resposta ao exercício (GLEESON; MCFARLIN; FLYNN, 2006).

#### **CONCLUSÃO**

O exercício regular protege contra patologias associadas à inflamação sistêmica crônica de baixo grau, efeito que pode ser atribuído à produção e liberação de IL-6 em resposta ao exercício, alteração fenotípica de macrófagos de M1 para M2 bem como inibição de sua infiltração no tecido adiposo e redução da expressão de TLR4 em leucócitos.

A união destes fatores promove uma redução nos níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias. Entretanto, a magnitude destes efeitos irá depender da frequência, intensidade e duração do treinamento realizado. Estudos futuros devem estabelecer qual será o protocolo necessário para otimizar o efeito anti-inflamatório e proteger o organismo contra patologias associadas à inflamação crônica.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. *Cellular and molecular immunology*. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994.
- ABRAMSON, J. L.; VACCARINO. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med.*, v. 162, n. 11, p. 1286-1292, Jun. 2002.
- BERG, A. H.; SCHERER, P. E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation Research*, v. 96, p. 939-949, 2005.
- BROOKS, N. et al. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in hispanic older adults with type 2 diabetes. *Int. J. Med. Sci.*, v. 4, n. 1, p. 19-27, 2007.
- COPPACK, S. W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc. Nutr. Soc.*, v. 60, n. 3, p. 349-356, Aug. 2001.
- DUNCAN, B. B. et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*, v. 52, n. 7, p. 1799-1805, Jul. 2003.
- FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 115, n. 5, p. 911-919, May 2005.
- FEBBRAIO, M. A. et al. Glucose ingestion attenuates interleukin-6 release from contracting skeletal muscle in humans. *J. Physiol.*, v. 549, p. 2, p. 607-612, 2003.
- FESTA, A. et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*, v. 102, n. 1, p. 42-47, Jul. 2000.
- FLYNN, M. G. et al. Toll-like receptor 4 and CD14 mRNA expression are lower in resistive exercise-trained elderly women. *J. Appl. Physiol.*, v. 95, n. 5, p. 1833-1842, Nov. 2003.
- GLEESON, M. et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat. Rev. Immunol.*, v. 11, n. 9, p. 607-615, Aug. 2011.
- GLEESON, M.; MCFARLIN, B.; FLYNN, M. Exercise and Toll-like receptors. *Exerc. Immunol. Rev.*, v. 12, p. 34-53, 2006.
- KAISHO, T.; AKIRA, S. Toll-like receptor function and signaling. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 117, n. 5, p. 979-987, May 2006.
- KAWANISHI, N. et al. Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice. *Exerc. Immunol. Rev.*, v. 16, p. 105-118, 2010.
- LAKKA, T. A. et al. Effect of exercise training on plasma levels of C-reactive protein in healthy adults: the heritage family study. *Eur. Heart J.*, v. 26, n. 19, p. 2018-2025, Oct. 2005.
- LAU, D. C. et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, v. 288, n. 5, p. 2031-2041, May 2005.
- LAVIE, C. J.; MILANI, R. V.; VENTURA, H. O. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 53, n. 21, p. 1925-1932, May 2009.
- LIM, S. et al. Insulin-sensitizing effects of exercise on adiponectin and retinol-binding protein-4 concentrations in young and middle-aged women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 93, n. 6, p. 2263-2268, Jun. 2008.
- LUMENG, C. N.; BODZIN, J. L.; SALTIEL, A. R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J. Clin. Invest.*, v. 117, n. 1, p. 175-184, Jan. 2007.
- MONTANI, J. P. et al. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, v. 26, Suppl 2, p. S28-S38, Sep. 2002.
- NICKLAS, B. J. et al. Exercise training and plasma C-reactive protein and interleukin-6 in elderly people. *J. Am. Geriatr. Soc.*, v. 56, n. 11, p. 2045-2052, Nov. 2008.
- OLSON, T. P. et al. Changes in inflammatory biomarkers following one-year of moderate resistance training in overweight women. *Int. J. Obes.*, v. 31, n. 6, p. 996-1003, Jun. 2007.
- PEDERSEN, B. K. et al. The metabolic role of IL-6 produced during exercise: is IL-6 an exercise factor? *Proc. Nutr. Soc.*, v. 63, n. 2, p. 263-267, May 2004.
- PETERSEN, A. M.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. *J. Appl. Physiol.*, v. 98, n. 4, p. 1154-1162, Apr. 2005.
- \_\_\_\_\_. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *J. Physiol. Pharmacol.*, v. 57, Suppl. 10, p. 43-51, Nov. 2006.
- SMITH, L. L. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? *Med Sci Sports Exerc.*, v. 32, p. 317-331, 2000.
- STEWART, L. K. et al. Influence of exercise training and age on CD14+ cell-surface expression of toll-like receptor 2 and 4. *Brain Behav. Immun.*, v. 19, n. 5, p. 389-397, Sep. 2005.
- TRAYHURN, P. Adipocyte biology. *Obes. Rev.*, v. 8, Suppl 1, p. 41-44, Mar. 2007.
- WILLERSON, J. T.; RIDKER, P. M. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*, v. 109, p. II-2-II-10, 2004.
- WINKLER, G. et al. Expression of tumor necrosis factor (TNF)-alpha protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF-alpha, soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level. *Eur. J. Endocrinol.*, v. 149, n. 2, p. 129-135, Aug. 2003.