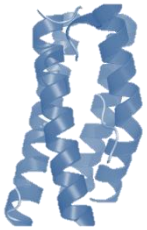
**Universidade de Coimbra**

**Faculdade de Medicina**

# Efeito do Exercício Físico na Resposta Inflamatória do Idoso

- Artigo de Revisão -



Juan Carlos Neto Rosete

TRABALHO FINAL DO 6º ANO COM VISTA A ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE

MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Área Científica de Medicina

Trabalho realizado sob a orientação de:

**Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo**

Coimbra, Março de 2011

**ÍNDICE**

Índice de Figuras e tabelas ..... 4

Abreviaturas ..... 5

Resumo ..... 6

Palavras-chave ..... 7

Abstract ..... 8

Keywords ..... 9

1. Introdução ..... 10

2. A Inflamação e o papel das citocinas ..... 12

2.1 Factor de Necrose Tumoral ..... 13

2.2 Interleucina 1 ..... 14

2.3 Interleucina 6 ..... 14

2.4 interleucina 8 ..... 15

2.5 interleucina 10 ..... 16

3. A resposta inflamatória e a inflamação crónica ..... 17

4. Associação entre a inflamação crónica e a idade ..... 19

5. Inflamação crónica, síndrome de fragilidade e baixa condição física no idoso ..... 20

6. Exercício físico e inflamação crónica no idoso ..... 22

6.1 Estudo epidemiológicos ..... 22

6.2 Estudo de intervenção ..... 23

7. Mecanismos que poderão explicar o efeito anti-inflamatório do exercício físico no idoso. 29

8. Conclusão ..... 33

Bibliografia..... 34

## ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1- após uma infecção aguda (A) verifica-se a activação de uma cascata inflamatória durante as primeiras horas desencadeadas pela TNF-α, IL-1 seguida pela IL-6, IL-1Ra, TNF-R e finalmente pela IL-10. Na resposta inflamatória ao exercício físico (B) não se verifica uma subida do TNF-α e da IL-1,e é caracterizada por um aumento acentuado da concentração de IL-6, que é posteriormente seguido pelo IL-1Ra, TNF-R e IL-10.[adaptado de Petersen et al, 2005; Febraio et al, 2002]……..……27

Tabela 1 – Principais resultados dos estudos epidemiológicos que estudaram a relação entra a actividade física e a concentração plasmática de marcadores inflamatórios no idoso. ..... 22

Tabela 2 – Principais resultados dos estudos experimentais que averiguaram a relação entra a actividade física e a concentração plasmática de marcadores inflamatórios no idoso.. ..... 24

## ABREVIATURAS

| | |
|---|---|
| IL-1 | Interleucina 1 |
| IL-10 | Interleucina 10 |
| IL 13 | Interleucina 13 |
| IL-6 | Interleucina 6 |
| IL-8 | Interleucina 8 |
| IL-1ra | Antagonista do receptor da Interleucina 1 |
| IL-1β | Interleucina 1 beta |
| INF | Interferão |
| LDH | Lactato Desidrogenase |
| PCR | Proteína C Reactiva |
| TNF-α | Factor de Necrose Tumoral Alfa |
| TNF-R | Receptor do Factor de Necrose Tumoral |
| $VO_2$max. | Consumo Máximo de Oxigénio |

## RESUMO

Com o aumento substancial da esperança média de vida, torna-se evidente o impacto na saúde pública das doenças associadas ao envelhecimento. Neste contexto, é imperativo identificar os factores de risco associados às doenças mais prevalentes no idoso e delinear modelos interventivos capazes de prevenir e/ou melhorar esses mesmos factores.

Diversos estudos têm identificado a inflamação crónica como um importante factor de risco para o desenvolvimento de doenças cardio-vasculares, cancro colo-rectal, artrite, obesidade e diabetes mellitus tipo 2, entre outras. No idoso em particular, a inflamação crónica poderá estar igualmente implicada no desenvolvimento da sarcopenia.

Actualmente alguns investigadores reconhecem o músculo como um órgão endócrino, capaz de produzir e libertar citocinas, e que, quando estimulado através da realização de exercício físico, poderá promover a elevação da concentração plasmática de citocinas com propriedades anti-inflamatórias.

Esta revisão pretende reunir as principais evidências que poderão constituir linhas explicativas do possível benefício da prescrição de exercício físico como meio de reduzir a inflamação crónica no idoso.

Os estudos epidemiológicos têm observado uma associação entre o sedentarismo e a inflamação crónica, quer em adultos jovens quer em idosos. Contudo, estes estudos não fornecem qualquer informação sobre uma possível relação causal. Alguns estudos experimentais constataram que a realização de um plano regular de exercício físico, predominantemente aeróbio, foi capaz de reduzir significativamente concentrações plasmáticas da Proteína C Reactiva, da Interleucina 6 e Interleucina 8, sugerindo que a prática de exercício físico, através de mecanismos ainda não esclarecidos, contribui para uma melhoria do perfil inflamatório crónico nos idosos. Acredita-se que o aumento da Interleucina

6 durante o exercício físico desempenhe um papel central neste processo, promovendo o aumento da concentração de citocinas anti-inflamatórias como o Antagonista do receptor da Interleucina 1 e Interleucina 10, que por sua vez vão inibir a produção de citocinas inflamatórias como o Factor de Necrose Tumoral α e a Interleucina 1.

Contudo, serão necessários mais estudos para que, de uma forma consistente e metódica, se avaliem a influência da intensidade, do volume e dos diferentes tipos de exercício físico no idoso, conducentes à elaboração de planos objectivos e interventivos capazes de actuar positivamente na inflamação crónica.

**PALAVRAS-CHAVE**

Exercício, inflamação, idoso, citocinas, sarcopenia.

## ABSTRACT

With the substantial increase in life expectancy, the public health impact of diseases associated with aging becomes evident. In this context, it is imperative to identify risk factors associated with the most prevalent diseases in the elderly and to delineate interventional models capable of preventing and/or improving these same factors.

Several studies have identified chronic inflammation as an important risk factor for developing cardiovascular disease, colorectal cancer, arthritis, obesity and type 2 diabetes mellitus, among others. In the elderly in particular, chronic inflammation may also be involved in the development of sarcopenia.

Today, some researchers recognize the muscle as an endocrine organ, able to produce and release cytokines, which, when stimulated by physical exercise, may promote the increase/elevation of plasma cytokines with anti-inflammatory properties.

This review aims to summarize the key evidence that could explain the possible benefit of physical exercise as a means of reducing chronic inflammation in the elderly.

Epidemiological studies have observed an association between sedentary lifestyle and chronic inflammation, either in young adults or the elderly. However, these studies do not provide any information about a possible causal relationship. Some experimental studies have found that carrying out a regular plan of physical exercise, mostly aerobic, was able to significantly reduce plasma concentrations of C Reactive Protein, Interleukin 6 and Interleukin 8, suggesting that physical activity, through mechanisms not yet clarified, contributes to an improvement of chronic inflammatory status in the elderly. It is believed that the increase of Interleukin 6 during exercise plays a central role in this process, promoting increased levels of anti-inflammatory cytokines such as the receptor Antagonist of Interleukin

1 and Interleukin 10 which will, in turn, inhibit the production of inflammatory cytokines such as Tumor Necrosis Factor α and Interleukin 1.

Further studies are needed to consistently and methodically assess the influence of the intensity, the volume, and the different types of physical exercise on the elderly, so as to objectively develop interventional plans capable of having a positive effect on reducing chronic inflammation.

**KEYWORDS**

Exercise, inflammation, elderly, cytokines, sarcopenia.

# 1. INTRODUÇÃO

A esperança média de vida nos países desenvolvidos tem aumentado substancialmente desde 1950 [1]. Em Portugal, verifica-se a mesma tendência. Os dados mais recentes publicados pelo Instituto Nacional de Estatística, relativos ao triénio 2007/2009, indicam aumentos quer na esperança média de vida à nascença (75,80 anos para o género masculino, 81,80 anos para o género feminino e 78,88 para ambos os géneros), quer na esperança média de vida aos 65 anos (16,36 anos para o género masculino, 19,67 anos para o género feminino e de 18,19 anos para ambos os géneros) [2].

Com o aumento substancial da esperança média de vida, torna-se evidente o impacto na saúde pública das doenças associadas ao envelhecimento, fenómeno que constitui clara preocupação para a sociedade, e consequente procura de cuidados médicos primários e continuados.

Neste contexto, torna-se imperativo identificar os factores de risco associados às doenças mais prevalentes no idoso e delinear modelos interventivos capazes de prevenir e/ou melhorar tais esses factores. Já se afiguram alguns estudos onde a associação da inflamação crónica sistémica de baixo grau (daqui em diante referida por inflamação crónica) e diversas patologias está presente, realçando a possível importância desta enquanto factor de risco.

A inflamação crónica é caracterizada por uma elevação da concentração de citocinas próinflamatórias e anti-inflamatórias, duas a três vezes superior ao normal, na circulação sistémica [3] [4].

Diversos estudos têm associado a inflamação crónica a doenças cardio-vasculares [5] [6], cancro colo-rectal [7], artrite [8], obesidade [9] e diabetes *mellitus* tipo 2 [10] [11]. No idoso em particular, a inflamação crónica poderá estar igualmente relacionada com a perda degenerativa de massa e força muscular com o envelhecimento – sarcopenia, contudo, ainda

pouco se sabe sobre os factores biológicos que são cruciais para a evolução deste processo [3].

Actualmente alguns investigadores reconhecem o músculo como um órgão endócrino [12] com capacidade de produzir e libertar citocinas [13]. Alguns estudos afirmam que a realização de exercício físico promove uma elevação da concentração plasmática de citocinas com propriedades anti-inflamatórias [14]. O reconhecimento crescente deste potencial conduz a que, presentemente, este seja prescrito em contexto de doença para qual estava contra-indicado, ou não era equacionado como terapia, como na artrite reumatóide [15], doença pulmonar obstrutiva crónica [16] ou lúpus [17].

Nos idosos, observam-se concentrações mais elevadas de citocinas próinflamatórias e reagentes de fase aguda quando comparados com indivíduos adultos (<65 anos) [5], tendo sido este facto associado à perda de fibras musculares bem como deterioração da função contráctil [6]. As intervenções farmacológicas para tratar esta condição têm-se revelado de eficácia limitada ou até mesmo ineficazes, acrescentando ainda os possíveis efeitos iatrogénicos [18]. Ao invés, a realização de exercício físico controlado constitui uma intervenção eficaz e segura para atenuar ou recuperar parte da perda de massa muscular e força que acompanha o envelhecimento [18], bem como prevenir e/ou tratar diversas doenças associadas ao envelhecimento [19]. Os benefícios do exercício físico poderão em parte ser compreendidos pela sua potencialidade em actuar na inflamação crónica no idoso.

É neste sentido que surge este trabalho, cujo percurso passa inevitavelmente por uma revisão bibliográfica baseada nos principais estudos experimentais realizados nos últimos anos e levantamento de evidências que poderão constituir linhas explicativas do possível benefício da prescrição de exercício físico como meio de reduzir a inflamação crónica no idoso.

## 2. A INFLAMAÇÃO E O PAPEL DAS CITOCINAS

A inflamação é um mecanismo complexo desencadeado por uma agressão exógena ou endógena, na qual o organismo, através da activação de uma extensa rede celular e molecular, tenta neutralizar o agente agressor, facilitar a regeneração dos tecidos e repor a natural homeostasia orgânica [20].

Durante a fase aguda da resposta inflamatória, células especializadas que se acumulam no sítio inflamatório produzem uma série destes mediadores que são capazes de induzir inúmeras respostas celulares regulando reacções sistémicas e locais [21]. As citocinas têm um papel essencial na transmissão de sinais para proliferação, diferenciação, produzindo efeitos biológicos quando ligadas a receptores específicos de alta afinidade em várias células alvo. [21].

As citocinas são produzidas, globalmente, por neutrófilos, macrófagos e linfócitos, como também por células endoteliais, musculares, adipócitos e fibroblastos. Na sua maioria são produzidas após activação celular, e sua síntese é iniciada por novas transcrições de genes. Na imunidade inata, a regulação das reacções inflamatórias acontece através das citocinas, produzidas por neutrófilos e macrófagos e células Natural Killer. Na imunidade adquirida, as citocinas estimulam a proliferação e a diferenciação de linfócitos estimulados por antigénios e activam células especializadas, tais como macrófagos [21].

Existem diversas formas de classificação das citocinas. Estas podem ser classificadas de acordo com sua origem, estrutura ou função. Assim, temos as quimiocinas (citocinas com capacidade quimioatraente), adipocinas (citocinas produzidas por adipócitos), miocinas (citocinas produzidas por células musculares), linfocinas (citocinas produzidas por linfócitos), monocinas (citocinas produzidas por monócitos), factores de crescimento, entre outras [22].

Uma classificação comum das citocinas é feita de acordo com a sua função: pró-inflamatória ou anti-inflamatória. As citocinas pró-inflamatórias são aquelas que induzem/aumentam o processo inflamatório tais como: IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α e IFN entre outras [21] [22]; e citocinas anti-inflamatórias, que têm como função regularem e reduzir a resposta inflamatória aguda, com o objectivo de repor a homeostasia do meio, de entre as quais se encontram: a IL-4, IL-10, IL-13, IL-1ra [21].

### 2.1 FACTOR DE NECROSE TUMORAL

O Factor de Necrose Tumoral (TNF) é uma citocina pró-inflamatória, produzida pelo tecido muscular, adiposo e linfóide. O TNF-α actua como principal mediador da resposta imune imediata a vírus e bactérias e é também um dos principais responsáveis por muitas das complicações sistémicas em estados inflamatórios agudos. O TNF-α é libertado por neutrófilos, monócitos e por macrófagos activados, assim como por muitas outras células incluindo células B, células T, células endoteliais e fibroblastos. Tem como função estimular o recrutamento de neutrófilos e monócitos para o sítio da infecção. [23]

Alguns estudos têm associado o TNF-α a uma diminuição de resposta à insulina através da diminuição da expressão à superfície celular dos transportadores de glicose (GLUT-4), fosforilação do substrato 1 dos receptores de insulina (IRS-l) e fosforilação específica do receptor da insulina [24]. Pensa-se que o TNF-α poderá exercer uma acção reguladora da massa de tecido adiposo, através da diminuição da diferenciação dos pré-adipocitos, induzindo a apoptose e a indução da lipólise bem como a sua associação à insulino-resistência, uma vez que se observam valores elevados na obesidade, diminuindo com a diminuição ponderal [24] [25].

### 2.2 INTERLEUCINA 1

A interleucina 1 (IL-1) actua como mediador da resposta inflamatória do organismo contra infecções e outros estímulos inflamatórios. Existem duas formas de IL-1, denominadas por IL-1α e IL-1β. A IL-1 apresenta efeitos biológicos semelhantes aos de TNF-α, dependendo da quantidade de citocina libertada. Uma baixa concentração de IL-1 pode mediar a inflamação local agindo sobre fagócitos mononucleares e endotélio vascular, aumentando ainda mais a síntese de IL-1 e induzindo a síntese de IL-6. Em concentrações elevadas a IL-1 entra na corrente sanguínea e exerce efeitos endócrinos [23] [26].

### 2.3 INTERLEUCINA 6

A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina comummente descrita com acção próinflamatória, especialmente em respostas inflamatórias agudas e em algumas doenças crónicas tais como diabetes e obesidade. O tecido adiposo (preferencialmente a gordura visceral) é a principal fonte de IL-6 circulante nos estados não inflamatórios [24].

Contudo, acredita-se agora que a IL-6 poderá também exercer uma acção anti-inflamatórias [27]. Alguns estudos experimentais constataram que após a realização de exercício físico há uma elevação marcada na concentração plasmática de IL-6, e que esta subida precede a elevação de outras citocinas com acções anti-inflamatória bem descritas, como é o caso da IL-1Ra e da IL-10 [28] [29] [30].

Para averiguar as possíveis acções anti-inflamatórias da IL-6 Starkie *et al* [31] elaboraram um estudo onde avaliaram a resposta inflamatória de jovens voluntários saudáveis perante um modelo experimental previamente esboçado, capaz de induzir uma resposta inflamatória de baixo grau. Os voluntários participaram em três experiências onde ou permaneceram em descanso, ou realizaram exercício (cicloergómetro) com uma intensidade

de 57% $VO_2$max., ou permaneceram em repouso e lhes era administrada IL-6 recombinante i.v.. Após 2,5 horas foi administrado um bolus de endotoxina (*Escherichia Coli*) a todos os participantes de forma a recriar um modelo de inflamação de baixo grau capaz de elevar as concentrações plasmáticas de TNF-α . Os resultados mostraram que as elevações de TNF-α após o teste de provocação foi significativamente menor após a realização de exercício físico e após a infusão de IL-6 recombinante. Os autores concluíram que o exercício físico foi capaz de suprimir a produção de TNF-α provocada por uma endotoxinémia e que este efeito se deveria à elevação do IL-6 provocada pela realização de exercício físico.

### 2.4 INTERLEUCINA 8

A interleucina 8 (IL-8), exerce uma acção próinflamatória e pode ser produzida por vários tipos de células, incluindo neutrófilos, linfócitos, fibroblastos, células endoteliais, hepatócitos e células mesangiais entre outras. A IL-8 é rapidamente produzida após estímulo inflamatório - infecções, isquemia ou trauma, depois de haver uma elevação prévia dos níveis de IL-1 e TNF-α. Actua principalmente como quimioatraente para outras células do sistema imunitário com neutrófilos, células T, basófilos e linfócitos. Os neutrófilos são uma importante fonte de IL-8, embora seja considerado um produto de monócitos. Através da libertação de IL-8, os neutrófilos adquirem a capacidade de amplificar o recrutamento de neutrófilos adicionais para o sítio inflamatório. Portanto, nestas condições a IL-8 tem sido considerada a causa principal da acumulação local de neutrófilos [23] [32].

A IL-8, tal como a IL-6 parece responder ao exercício físico. A concentração plasmática de IL-8 aumenta após a realização de exercício físico intenso e extenuante [33] [30], mas não após a realização de exercício com moderada intensidade [34]. Este e outros estudos indicam que o músculo terá também capacidade de produzir IL-8 após um estímulo adequado e que a sua acção parece ser essencialmente local [35].

## 2.5 INTERLEUCINA 10

A Interleucina 10 (IL-10) é produzida por diferentes tipos celulares de entre a quais se destacam os macrófagos e os linfócitos T, e é o principal inibidor da síntese de citocinas bem como da actividade funcional dos macrófagos [36].

A sua actividade biológica é mediada pelo seu receptor de membrana (IL-10R), que pertence ao subgrupo de receptores similares ao interferão (INF), da família dos receptores de citocinas classe II [36]. Desta forma, a IL-10 pode inibir a produção de varias citocinas tais como o TNF-α, IL-1β e IL-6, num grande número de células, assim como proceder à sua auto-regulação [37]. A IL-10 actua predominantemente de forma anti-inflamatória e reguladora da resposta inflamatória, condição que parece ser ainda mais evidente em doenças onde se verifica um estado de inflamação crónica, especialmente naquelas em que o TNF-α actue de forma mais significativa, como por exemplo na artrite reumatóide [38] ou na aterosclerose [39].

## 3. A RESPOSTA INFLAMATÓRIA E A INFLAMAÇÃO CRÓNICA

Como descrito anteriormente, a TNF-α e IL1-β são classicamente citocinas pró-inflamatórias que são produzidos em grandes quantidades por macrófagos no local inflamatório[13]. Estas induzem a produção de outras citocinas, incluindo IL-6, IL-8, macrófagos, entre outras proteínas inflamatórias [11]. A IL-6, entre outras funções, induz a síntese de proteínas de fase aguda no fígado como a proteína C reactiva (PCR) e fibrinogénio [14]. TNF-α e IL1-β são também capazes de estimular a produção de PCR independente da IL-6.

O equilíbrio entre a produção citocinas pró e anti-inflamatórias e a magnitude da sua acção são cruciais na resposta inflamatória. Foi recentemente sugerido que uma insuficiente resposta proinflamatória pode levar a uma maior susceptibilidade a infecções e ocorrência de neoplasias; e uma resposta excessiva poderia estar na base de uma maior morbilidade e mortalidade através de doenças como a diabetes, aterosclerose, Doença de Alzheimer, doenças auto-imunes ou choque durante infecções agudas [15].

A IL-6 desempenha um papel muito importante na regulação da resposta de fase aguda. Esta citocina é muitas vezes classificada como pró-inflamatória, no entanto, também desempenha funções anti-inflamatórias e imunossupressoras, tais como a inibição da síntese de TNF-α ou estimulo da produção de citocinas anti-inflamatórias, tais como IL-10 e antagonista dos receptores da IL-1 (IL-1Ra), que se liga a receptores IL-l, competindo com o IL-1[16].

Os estudos iniciais sobre a inflamação indicavam que as citocinas desempenhavam essencialmente um papel regulador no processo inflamatório e que a sua génese estava nas células do sistema imunitário. Estudos recentes têm sugerido que a maioria das doenças

crónicas relacionadas com a idade tem uma base inflamatória, reconhecendo que citocinas como TNF-α e IL-6 exercem efeitos metabólicos e endócrinos importantes [20] [40]. É analogamente reconhecido que, diversas células fora do sistema imunitário têm capacidade de produzir citocinas, incluindo adipócitos, células endoteliais, células musculares, os osteoclastos e células do Sistema Nervoso Central [21] [41].

## 4. ASSOCIAÇÃO ENTRE A INFLAMAÇÃO CRÓNICA E A IDADE

A idade é um factor que contribui para o desenvolvimento de um estado inflamatório, ainda que subclínico [3] [20]. Estudos transversais revelam que as concentrações plasmáticas de citocinas e reagentes de fase aguda são, em média, duas a quatro vezes maiores em pessoas idosas [42], especialmente da IL-6 em indivíduos com mais de 70 anos [42]. Para além da IL-6, existem outros marcadores inflamatórios que se encontram elevados nos idosos incluindo IL-6r, IL-18 IL-1ra, PCR e TNF-α [42]. Existe, contudo, uma falta de estudos longitudinais que mostrem este aumento de marcadores inflamatórios com o envelhecimento [3].

Os mecanismos que determinam o desenvolvimento deste estado de inflamação subclínica ainda não foram totalmente esclarecidos [43]. As possíveis causas apontadas vão desde o aparecimento de uma resposta desregulada do sistema imunitário provocada pelo próprio envelhecimento *per se*, onde se verifica uma resposta mais intensa e mantido no tempo após agressão [20], ou por diversos factores relacionados com o estilo de vida ou estados patológicos associados ao envelhecimento, tal como o aumento do tecido adiposo, a presença de pequenas infecções de repetição, doenças crónicas pré-existentes, desnutrição ou alterações na concentração de diversas hormonas [3].

Independentemente do mecanismo subjacente a esta condição, parece consensual que os idosos apresentam uma condição pró-inflamatória, caracterizada por uma elevação da concentração de proteínas inflamatórias, ainda que inferiores aquelas observadas durante as infecções agudas. Este estado de inflamação crónica subclínica é, provavelmente, um factor decisivo para o estabelecimento da sarcopenia, com todas as implicações que dai advêm na diminuição da qualidade de vida.

## 5. INFLAMAÇÃO CRÓNICA, SÍNDROME DE FRAGILIDADE E BAIXA CONDIÇÃO FÍSICA NO IDOSO

Maiores concentrações de proteínas inflamatórias estão frequentemente associadas a uma diminuição de massa e força muscular, marcha mais lenta, deterioração do equilíbrio bem como perda progressiva da capacidade funcional para a realização das actividades diárias [3], contribuindo em grande parte para a instalação da Síndrome de Fragilidade [44].

O Síndrome de Fragilidade está normalmente associado a uma maior vulnerabilidade para a ocorrência de quedas, hospitalizações, incapacidade funcional e mortalidade [45]. Cesary et al, realizaram um estudo transversal com dados provenientes do *Invecchiare in Chianti study* [44], onde analisaram 923 indivíduos com idade superior a 65 anos, concluindo que idosos frágeis têm menor massa e densidade muscular bem como percentagem de massa gorda, quando comparados com os restantes idosos. Contudo, neste estudo em particular, os resultados foram independentes das concentrações plasmáticas de IL-6, PCR e TNF-α, não estabelecendo portanto, uma relação entre inflamação crónica e a sarcopenia encontrada nos idosos frágeis.

Segundo Silva et al [46], a sarcopenia é uma das variáveis utilizadas para definição da Síndrome de Fragilidade e é altamente prevalente em idosos. Tem sido associada à atrofia das fibras musculares rápidas (tipo II a) e a um maior incremento do tecido adiposo determinando uma diminuição da força e eficiência muscular. A diminuição da força muscular e da tolerância ao exercício leva à instalação progressiva de uma incapacidade para a realização das actividades de vida diária e, consequentemente ao aumento da necessidade de cuidados de saúde [46].

Brinkley et al [47] investigaram a associação entre a inflamação crónica e a condição física em 542 indivíduos com idade superior a 55 anos com múltiplas co-morbilidades. Os

resultados obtidos mostraram uma associação significativa entre níveis elevados de PCR e IL-6, mas não de TNF-α, e um pior desempenho físico nos testes aplicados, independentemente da idade, género e raça. Na perspectiva dos autores, estes dados sugerem que concentrações mais elevadas destes mediadores inflamatórios podem servir como marcadores de limitação funcional nos idosos. Concluem que, dada a grande prevalência de inflamação crónica nos idosos, são necessárias estratégias interventivas no sentido de reduzir as concentrações destes biomarcadores inflamatórios de forma a retardar o declínio da função física associada à idade.

# 6. EXERCÍCIO FÍSICO E INFLAMAÇÃO CRÓNICA NO IDOSO

## 6.1 ESTUDO EPIDEMIOLÓGICOS

Estudos epidemiológicos mostram que o envelhecimento está associado a um estado de inflamação crónica persistente [20]. Nos idosos são encontradas, em média, concentrações plasmáticas de citocinas e reagentes de fase aguda duas a três vezes superiores ao normal [42].

Múltiplos estudos epidemiológicos incluindo o *MacArthur studies of successful aging* de Taaffe et al [48] e Reuben et al [49], o *Health, Aging and Body Composition Study (Health ABC)* de Colbert et al [50], o *InCHIANTI study* de Elousa et al [51], entre outros, estudaram a relação entre a concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios e o índice de actividade física em indivíduos com idade superior a 65 anos. Os principais resultados destes estudos encontram-se resumidos na tabela 1.

| | N | Idade | Índice de actividade física | Associação com marcadores inflamatórios |
|---|---|---|---|---|
| **Taaffe et al (2000) [48]** | 880 | 70-79 | VAF estimado em horas por ano | ↓PCR; ↓IL-6 |
| **Geffken et al (2001) [52]** | 5888 | ≥ 65 | VAF estimado em quilocalorias por semana despendidas a realizar actividades físicas | ↓PCR; ↓ fibrinogénio |
| **Reuben et al (2003) [49]** | 870 | 70-79 | VAF estimado pelo tempo despendido para realizar as tarefas domésticas, profissionais e desportivas no quotidiano | ↓PCR; ↓IL-6 |
| **Colbert et al (2004) [50]** | 2964 | 70-79 | VAF estimado através do tempo a realizar actividades lúdicas, em minutos por semana | ↓PCR; ↓IL-6; ↓TNF-α |
| **Elousa et al (2005) [51]** | 1004 | ≥ 65 | VAF estimado pelo tempo despendido a realizar actividade física em número por semana | ↓PCR; ↓IL-6; ↓ fibrinogénio; ↓IL-18; ↓IL-1Ra; =IL-1β; =IL-10; ↓TNF-α (♂); =TNF-α (♀) |

**Tabela 1** – Principais resultados dos estudos epidemiológicos que estudaram a relação entra a actividade física e a concentração plasmática de marcadores inflamatórios no idoso.
N = número de participantes; Idade em anos; VAF = volume de actividade física; [↓]= valor significativamente inferior; [=] = valor sem diferenças significativas. [♂]= homens; [♀]= mulheres.

De uma forma geral, estes estudos mostram fortes evidências para a existência de uma relação inversa entre a prática de actividade física e as concentrações plasmáticas de marcadores inflamatórios, em particular da PCR. Parece portanto haver uma relação entre o sedentarismo e maiores níveis de marcadores inflamatórios nos idosos.

Uma das grandes dificuldades na interpretação destes estudos prende-se com a terminologia aplicada uma vez que frequentemente referem “actividade física", "exercício físico" e "praticar desporto” como sinónimos, sendo na verdade termos que descrevem conceitos diferentes. A “actividade física” é definida como qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que resulta em gasto de energia. O “exercício físico”, porém, não é sinónimo de actividade física, é uma subcategoria da “actividade física”. O “exercício físico” é a componente da actividade física que é planeada, estruturada, repetitiva e intencional no sentido de melhorar ou manter a aptidão física [53]. O termo “desporto” ou “praticar desporto” implica a uma actividade física regulamentada, de carácter individual ou colectivo, cuja finalidade é alcançar o melhor resultado ou vencer lealmente em competição.
Este aspecto é importante porque um estudo epidemiológico que averigue sobre uma possível associação entre a actividade física e resposta inflamatória diz pouco ou nada sobre exercício físico, sobre a intensidade, volume e frequência do mesmo, que são parâmetros mínimos fundamentais para que se possam tirar ilações da sua aplicação e dos seus possíveis efeitos.

### 6.2 ESTUDO DE INTERVENÇÃO

Ainda que os estudos epidemiológicos mostrem de uma forma relativamente consistente uma associação entre actividade física e a inflamação - onde se verifica que os indivíduos que referem despender mais tempo a realizar actividade física apresentam menores concentrações de mediadores inflamatórios, é necessário ter em consideração que este tipo de estudos têm limitações *per se*. Este tipo de estudo baseia-se em relatos individuais dos

participantes para avaliar a prática de exercício físico, sem discriminar o tipo de actividade, a sua intensidade ou o gasto energético durante a mesma e, portanto, não estabelecem uma relação causal [54]. Contudo têm sido realizados nos últimos anos alguns estudos que permitem estudar melhor esta relação entre o exercício físico e a resposta inflamatória no idoso. No caso particular desta revisão serão descritos os estudos realizados nos últimos 10 anos e cuja amostra foi constituída por indivíduos com mais de 60 anos e predominantemente saudáveis. Os resultados estão resumidos na tabela 2.

| | N | Idade | Protocolo de exercício físico aplicado | Associação com marcadores inflamatórios |
|---|---|---|---|---|
| **Hammett et al [55]** | 61 | | | |
| | GE = 30 | 67±5 | GE = 4 sessões de 45 minutos semanais a realizar exercícios aeróbios (80% $VO_2$máx.) , durante 6 meses. | = PCR |
| | GC = 31 | 66±4 | GC = Sem alterações nas AVDs. | = PCR |
| **Kohut et al [56]** | 97 | | | |
| | GEcardio = 48 | 69.8±5.5 | GEcardio = 3 sessões de 45 minutos semanais a realizar exercícios aeróbios (65-80% VO2máx.) , durante 10 meses. | ↓PCR; ↓ IL-6; ↓ IL-18; ↓ TNF-α |
| | GEflex. = 49 | 70.3±4.6 | GEflex = 3 sessões de 45 minutos semanais a realizar exercícios de flexibilidade e de desenvolvimento da força, durante 10 meses. | ↓ TNF-α |
| | GC = Ø | - | - | - |
| **Campbell et al [57]** | 117 | | | |
| | GE = 53 | 60.5±4.0 | GE = 5 sessões de 45 minutos semanais a realizar exercícios aeróbios (60-75% FCmáx), durante 12 meses. | ↓PCR |
| | GC = 62 | 60.9±3.8 | GC = Sem alterações nas AVDs. | = PCR |
| **Nicklas et al [58]** | 369 | | | |
| | GE = 183 | 76.4±4.1 | GE = exercícios diversos. O principal objectivo consistia em realiza pelo menos 150 minutos de marcha por semana, durante 12 meses. | = PCR; ↓IL-6 |
| | GC = 186 | 77±4.4 | GC = Sem alterações nas AVDs. | = PCR; = IL-6 |
| **Martins et al [43]** | 45 | | | |
| | GEaerobic = 14 | 76.2±7.4 | GEaerobic = 3 sessões semanais de exercícios aeróbios com intensidade crescente (40-85%FCmáxR) ao logo das 16 semanas de duração da fase de exercício | ↓PCR |
| | GEstreng = 18 | 73.2±6.5 | + 16 semanas repouso<br>GEstreng = 3 sessões semanais de exercícios calisténicos | ↓PCR<br>↓PCR |
| | GC =13 | 81.2±7.9 | + 16 semanas de repouso<br>GC = Sem alterações nas AVDs. | ↓PCR<br>=PCR |

**Tabela 2** – Principais resultados dos estudos experimentais que averiguaram a relação entra a actividade física e a concentração plasmática de marcadores inflamatórios no idoso. N = número de participantes; GE = grupo experimental; GC = grupo de controlo; Idade em anos; AVDs = actividade de vida diárias; [↓]= valor significativamente inferior; [=] = valor sem diferenças significativas. [Ø] = inexistente.

Um dos primeiros estudos a testar a possível relação entre o exercício físico e a resposta inflamatória no idoso foi feito por Hammett et al [55]. Neste estudo os autores submeteram 30 idosos saudáveis a um programa de exercício predominantemente aeróbios, quatro sessões por semana durante seis meses. As sessões eram na sua maioria monitorizadas, tendo por objectivo que os exercícios fossem realizados com uma frequência cardíaca equivalente a 80% da sua capacidade máxima de consumo de oxigénio ($VO_2$máx), de forma a controlar a intensidade do exercício físico. Outros 31 idosos permaneceram sem alterar as suas actividades de vida diária, funcionando como grupo de controlo. Os resultados mostraram que, apesar de ter ocorrido uma melhoria de 18% da função cárdio-respiratória no grupo de teste, não houve alterações significativas na concentração plasmática da PCR no final do estudo. Quando compararam os resultados do seu estudo com outros realizados em grupos populacionais distintos, os autores apontaram para o facto que ter ocorrido uma grande variabilidade individual nos valores obtidos na medição da PCR e este facto, e por se tratar de uma amostra relativamente pequena, poderá ter condicionado o resultado final do estudo.

Kohut *et al* [56], implementaram um programa de exercício físico de longa duração em idosos, com o objectivo de verificar se o mesmo poderia reduzir o nível plasmático de citocinas inflamatórias. Para tal, submeteram um grupo de 107 indivíduos com idade superior a 64 anos a um programa de exercícios com a duração de 10 meses. Os indivíduos foram distribuídos aleatoriamente por dois grupos: grupo *CARDIO* – que realizou um programa de exercícios aeróbios de intensidade crescente, três sessões semanais de 45 minutos cada; e grupo *FLEX* – que realizou um programa composto por exercícios visando o desenvolvimento da força, flexibilidade e equilíbrio, três sessões semanais de 45 minutos cada. Não foi utilizado qualquer grupo de controlo. Os resultados mostraram que, após a aplicação do programa de exercício físico, houve uma redução significativa nos níveis plasmáticos de PCR, IL-6 e IL-18 no grupo *CARDIO,* bem como uma redução significativa de TNF-α em ambos os

grupos de teste. Estes resultados levaram os autores a concluir que a realização de exercício físico predominantemente aeróbio, nos moldes aplicados, pode reduzir significativamente mediadores inflamatórios comummente elevados – inflamação crónica nos idosos.

Num outro estudo Campbell *et al* [57] submeteram um grupo de 117 mulheres obesas, em pós menopausa, com idades superiores a 50 anos, a um período de 12 meses de exercício aeróbio a fim de determinar a sua influência nos níveis plasmáticos de diversos marcadores inflamatórios. As participantes foram divididas em dois grupos: um grupo que realizou 45 minutos de exercício aeróbio, com uma intensidade variável 60-70% da frequência cardíaca máxima, 5 vezes por semana; enquanto o segundo grupo manteve as suas actividades diárias servindo de controlo ao estudo. No final do estudo, os resultados mostraram uma redução significativa PCR, mas não na concentração de IL-6 e de SAA que não sofreram alterações significativas. Os autores concluíram que a realização de um programa de exercício aeróbio conduziu a uma redução significativa entre os níveis de PCR em mulheres obesas, pós-menopausa, e que, portanto, nesta população específica, a realização de exercício físico aeróbio foi capaz de exercer um efeito positivo sobre a inflamação crónica de base e assim reduzir o risco clínico associado às patologias crónicas presentes neste tipo de população.

Nicklas *et al* [58] estudaram o efeito de um programa de exercício físico com 12 meses de duração sobre os níveis plasmáticos de PCR e IL-6 numa população de 369 indivíduos com idade compreendidas entre os 70 – 89 anos. Os participantes foram divididos em dois grupos: um grupo de controlo e um grupo de teste que tinha como principal objectivo a realização de 150 minutos de marcha por semana. No final do estudo foi observada uma redução significativa da concentração plasmática de IL-6 mas não da PCR. Os autores concluíram que o aumento de exercício físico promoveu uma redução dos níveis plasmáticos de IL-6 nos idosos e que os dados mais significativos foram encontrados nos indivíduos com maior risco de morbilidade.

Num estudo realizado por Martins et al [43], da Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física da Universidade de Coimbra, 45 indivíduos com idades superiores a 64 anos, participaram numa investigação com o intuito de comparar o efeito de diferentes tipos de exercício físico sobre os níveis circulantes de PCR. Os autores verificaram que os protocolos implementados, quer com a realização de exercício aeróbio (grupo 1), quer com a realização de exercícios para o desenvolvimento da força muscular (grupo 2), conduziram a uma diminuição significativa dos níveis circulantes da PCR nos participantes. No grupo de controlo (grupo 3) não se verificaram diferenças significativas ao longo do estudo. Estes resultados levaram os autores a concluir que uma diminuição da concentração de PCR plasmática parece estar associada a ganhos de força muscular e a uma redução do tecido adiposo [43].

Finalmente o Ogawa *et al*, [59] estudaram o efeito de um programa de exercícios aeróbios com 12 semanas de duração em 21 idosos do sexo feminino com idade superior a 80 anos. O protocolo consistia na realização de pelo menos uma sessão semanal de exercícios aeróbios, de baixa intensidade, com 50 minutos de duração aos quais se seguiam um conjunto de três exercícios para o desenvolvimento da massa muscular. Não foi usado qualquer grupo de controlo. Os resultados mostraram uma redução significativa ($P<.05$) da PCR no final do estudo quando comparada com os valores obtidos no início do mesmo. Não foram encontradas diferenças significativas na IL-6 e TNF-α. Tendo medido outros parâmetros biológicos os autores concluíram que o protocolo de exercício físico instituído teve um impacto positivo não apenas no perfil inflamatório, através da descida significativa da PCR, mas também na redução da pressão arterial, ganhos de massa muscular e numa melhoria do perfil lipídico com redução significativa do colesterol e dos triglicerídeos.

Apesar da existência de limitações nos estudos apresentados, os resultados obtidos parecem indicar que, de facto, a realização de exercícios predominantemente aeróbios poderão, de alguma forma, exercer um efeito positivo no perfil inflamatório do idoso.

## 7. MECANISMOS QUE PODERÃO EXPLICAR O EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO DO EXERCÍCIO FÍSICO NOS IDOSOS

Os estudos citados parecem indicar que a realização de exercício físico predominantemente aeróbio e continuado, poderá constituir um trilho possível na melhoria do perfil inflamatório do idoso. Os mecanismos subjacentes a estas alterações ainda não foram esclarecidos [43]. Contudo, alguns investigadores têm especulado sobre os possíveis mecanismos inerentes a estas melhorias medidas pela redução de alguns parâmetros inflamatórios no plasma.

Sabe-se que, em resposta a uma infecção aguda, são libertadas localmente diversas citocinas de forma a conter o agente agressor - citosinas inflamatórias, e posteriormente para reestabelecer a natural homeostasia orgânica. A libertação destas citocinas ocorre de uma forma ordenada: TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-1ra, sTNF-R e IL-10 [60]. As primeiras citocinas a serem libertadas nesta cascata são a TNF-α e a IL-1β, que são produzidas localmente e têm essencialmente uma função inflamatória, como já descrito anteriormente, e também estimulam a produção de IL-6 que exerce funções inflamatórias e anti-inflamatórias.

Durante a realização de exercício físico também são libertadas diversas citocinas. No entanto, como pode ser observado na figura 1, a resposta inflamatória durante o exercício é diferente daquela que se verifica após infecção aguda [41].

Uma diferença significativa reside no facto de que a resposta inflamatória promovida pelo exercício físico não se faz acompanhar de aumentos das citocinas proinflamatórias clássicas como o TNF-α e o IL-1β.

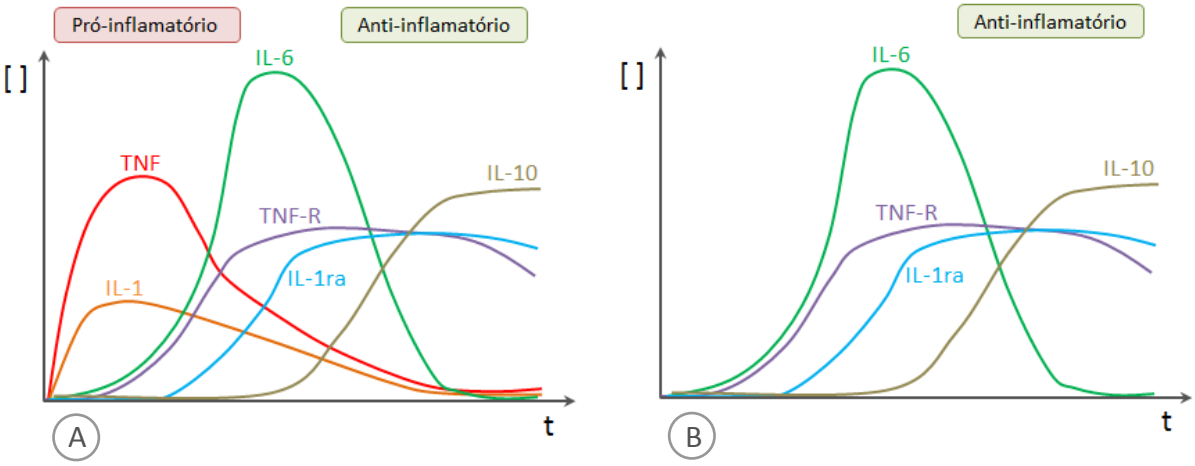



**Figura 1-** após uma infecção aguda (A) verifica-se a activação de uma cascata inflamatória durante as primeiras horas desencadeadas pela TNF-α, IL-1 seguida pela IL-6, IL-1Ra, TNF-R e finalmente pela IL-10. Na resposta inflamatória ao exercício físico (B) não se verifica uma subida do TNF-α e da IL-1,e é caracterizada por um aumento acentuado da concentração de IL-6, que é posteriormente seguido pelo IL-1Ra, TNF-R e IL-10.[adaptado de Petersen et al, 2005; Febraio et al, 2002]. [ ] – concentração plasmática; t – tempo.

Tem-se verificado que a IL-6 é a primeira citosina a ser libertada na circulação sistémica durante o exercício físico. A concentração plasmática aumenta drasticamente durante o exercício, até 100 vezes o seu valor basal, descendo progressivamente no período de repouso após o exercício físico [14].

Em 2002 Steensberg et al, publicaram o primeiro estudo onde foi possível avaliar a relação entre o exercício físico e a IL-6. Para tal submeteram 6 adultos saudáveis do sexo masculino à realização de 180 minutos de exercício físico que envolvia flexão/extensão dos joelhos continuamente. Foram colhidas diversas amostras de sangue venoso e arterial bem como realizadas biopsias do músculo vasto lateral durante e após a realização do protocolo experimental. Os resultados mostraram que, comparando com os níveis basais obtidos em repouso antes do protocolo, houve um aumento da concentração do IL-6 ($P<0.05$), quer durante a realização do exercício físico, quer após 120 minutos de repouso ($P<0.05$). Contudo não foram encontradas alterações significativas nas concentrações de TNF-α ou de TNF-α mRNA nas biopsias realizadas durante e pós a realização do exercício físico. Estes resultados

mostraram que a realização de 180 minutos de exercício conduziu a um aumento de IL-6 não exercendo qualquer efeito nas concentrações de TNF-α em adultos saudáveis.

Outro estudo realizado por Greiwe et al [61] constatou que idosos "frágeis" possuíam níveis elevados de TNF-α mRNA no músculo-esquelético quando comparados com jovens adultos saudáveis. No mesmo estudo foi também possível avaliar o efeito de um programa de exercício físico com 3 meses de duração. As biopsias musculares e as colheitas de sangue arterial obtidas após a realização do protocolo mostraram que nos idosos frágeis submetidos ao programa de exercício físico (grupo de teste), apresentava uma menor expressão de TNF-α mRNA bem como menores concentrações plasmáticas de TNF-α quando comparado com outros idosos frágeis sedentários (grupo controlo). Os autores concluíram que parece existir uma relação positiva entre os níveis de TNF-α e a presença de sarcopenia, um dos principais contribuintes para o estabelecimento da síndrome de fragilidade, e que a realização de um programa de exercícios de resistência muscular poderá atenuar este processo diminuindo a expressão do TNF-α no próprio músculo-esquelético.

Estes dois estudos parecem indicar que o envelhecimento sedentário está associado a um aumento de TNF-α acelerando a ocorrência de sarcopenia e que a realização de exercício físico poderá eventualmente, através da produção de IL-6 por parte das fibras musculares, atenuar este processo inibindo a produção de TNF-α como aliás foi provado em outros estudos [62].

A elevação do IL-6 durante e após o exercício físico tem sido constatada em vários estudos, bem como de alguns inibidores das citocinas inflamatórias, tal como o IL-1Ra e o TNF-R [63] [64]. Este aumento parece estar relacionado também com a intensidade do exercício, a duração e a maior massa muscular requisitada durante a realização do mesmo [29]. Ainda que no final a maioria dos estudos realizados consigam constatar que de alguma forma o exercício físico exerce um efeito positivo sobre a inflamação crónica no idoso, a

grande variabilidade nos protocolos experimentais usados, relativamente à intensidade, volume e tipo de exercício, dificulta não só a comparação dos resultados, mas também a extrapolação para a prática da melhor e mais adequada prescrição, de forma a atingir eficientemente o fim pretendido, a melhoria do perfil inflamatório do idoso.

## 8. CONCLUSÃO

Estudos epidemiológicos têm observado uma associação entre o sedentarismo e a inflamação crónica, quer em adultos jovens [65] [52] quer em idosos [66]. Contudo, estes estudos não fornecem qualquer informação sobre uma possível relação causal. Existem, no entanto, algumas investigações que se centraram na influência do exercício físico no perfil inflamatório do idoso. Estes estudos constataram que a realização de um plano regular de exercício físico, predominantemente aeróbio, foi capaz de reduzir significativamente concentrações plasmáticas de PCR [58] [57] [43] [59], de IL-6 e IL-8 [56], sugerindo que a prática de exercício físico, através de mecanismos ainda não esclarecidos, contribui para uma melhoria do perfil inflamatório crónico nos idosos. Acredita-se que o aumento marcado da IL-6 durante o exercício físico desempenhe um papel central neste processo, promovendo o aumento da concentração de citocinas anti-inflamatórias como o IL-1Ra e IL-10 que por sua vez vão inibir a produção de citocinas inflamatórias como o TNF-α e a IL-1.

São necessários mais estudos que de uma forma consistente e metódica, avaliem a influência da intensidade, do volume e dos diferentes tipos de exercício físico no idoso, de forma a poder objectivamente elaborar planos interventivos capazes de actuar positivamente na inflamação crónica.

## BIBLIOGRAFIA

[1] J W Vaupel, J R Carey, and K Christiensen, "Biodemographic trajectories os longevity.," *Science*, vol. 280, pp. 855-60, 1998.

[2] INE, "Tábua Completa de Mortalidade para Portugal 2007 - 2009," 2010.

[3] B.J. Nicklas and T.E. Brinkley, "Exercise training as a treatment for chronic inflammation in the elderly," *Exerc. Sport. Sei. Rev.*, vol. 37, N.º 4, pp. 165-170, 2009.

[4] Campbell CG, Thorland WG. Picotte M, "Day-to-day variation in plasma interleukin-6 concentrations in older adults.," *Cytokine.* , vol. 47(3), pp. 162-5, 2009.

[5] Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, Tracy RP, Rubin SM, Harris TB, Pahor M. Cesari M, "Inflammatory markers and cardiovascular disease (The Health, Aging, andBody Composition [Health ABC] Study).," *Am J Cardiol*, vol. 92(5), pp. 522-8, 2003.

[6] Guo CY, Larson MG, Corey D, Wang TJ, Vasan RS, D'Agostino RB Sr, Lipinska I, Keaney JF Jr, Benjamin EJ, O'Donnell CJ. Thakore AH, "Association of multiple inflammatory markers with carotid intimal medial thickness and stenosis (from the Framingham Heart Study).," *Am J Cardiol.*, vol. 99(11), pp. 1598-602, 2007.

[7] Platz EA, Rifai N, Helzlsouer KJ. Erlinger TP, "C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer.," *JAMA*, vol. 291(5), pp. 585-90, 2004.

[8] Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, Woo P. Fishman D, "The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis.," *J Clin Invest.*, vol. 102(7), pp. 1369-76, 1998.

[9] D'Agostino Jr R, Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, Haffner SM Festa

A, "The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation.," *Int J Obesity Relat Metab Disord*, vol. 25, pp. 1407-15, 2001.

[10] Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, Azambuja MI, Tracy RP, Heiss G. Schmidt MI, "Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study.," *Lancet.*, vol. 353, pp. 1649-52, 1999.

[11] D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM Festa A, "Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study," *Diabetes.* , vol. 51, pp. 113-7, 2002.

[12] Pedersen BK. Febbraio MA, "Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ?," *Exerc Sport Sci Rev.*, vol. 33(3), pp. 114-9, 2005.

[13] Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, Febbraio M, Saltin B. Pedersen BK, "Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate?," *J Muscle Res Cell Motil.*, vol. 24(2-3), pp. 113-9, 2003.

[14] Keller C, Starkie RL, Osada T, Febbraio MA, Pedersen BK. Steensberg A, "IL-6 and TNF-alpha expression in, and release from, contracting human skeletal muscle.," *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, vol. 283(6), pp. E1272-8, 2002.

[15] IE Lundberg and GA Nader, "Molecular effects of exercise in patients with inflammatory rheumatic disease," *Nature*, vol. 4, pp. 597-604, 2008.

[16] J Vlist and TWJ Janssen, "The Potential Anti-Inflammatory Effect of Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease," *Respiration*, vol. 79, pp. 160-174, 2010.

[17] LJ White and V Castellano, "Exercise and barin health - implication for multiple sclerosis," *Sport Medicine*, vol. 38, pp. 179-186, 2008.

[18] TE Jones et al., "Sarcopenia - mechanisms and treatments.," *J Geriatr Phys Ther.*, vol. 32, pp. 83-9, 2009.

[19] Saltin B. Pedersen BK, "Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease.," *Scand J Med Sci Sports.* , vol. 16, pp. 3-63, 2006.

[20] H Bruunsgaard, "The clinical impact os systemic low-level inflammation in elderly populations," *Danish Medical Bulletin*, vol. 53, pp. 285-309, 2006.

[21] Poole S, Wilson M. Henderson B, "Bacterial modulins: a novel class of virulence factors which cause host tissue pathology by inducing cytokine synthesis.," *Microbiol Rev.*, vol. 60(2), pp. 316-41, 1996.

[22] LL. Smith, "Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress?," *Med Sci Sports Exerc.*, vol. 32(2), pp. 317-31, 2000.

[23] Wright TM. Feghali CA, "Cytokines in acute and chronic inflammation.," *Front Biosci.*, vol. 2, pp. 12-26, 1997.

[24] G. Fantuzzi, "Adipose tissue, adipokines, and inflammation.," *J Allergy Clin Immunol.*, vol. 115(5), pp. 911-9, 2005.

[25] Wood IS. Trayhurn P, "Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity.," *Biochem Soc Trans.*, vol. 33(5), pp. 1078-81, 2005.

[26] Wanderer AA. Hoffman HM, "Inflammasome and IL-1beta-mediated disorders.," *Curr Allergy Asthma Rep*, vol. 10, pp. 229-35, 2010.

[27] Pedersen BK. Petersen AM, "The anti-inflammatory effect of exercise.," *J Appl Physiol.*, vol. 98(4), pp. 1154-62, 2005.

[28] Steensberg A, Schjerling P. Pedersen BK, "Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects," *J Physiol.*, vol. 536, pp. 329-37, 2001.

[29] Schjerling P, Pedersen BK. Ostrowski K, "Physical activity and plasma interleukin-6 in humans--effect of intensity of exercise.," *Eur J Appl Physiol.*, vol. 83(6), pp. 512-5, 2000.

[30] Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Ostrowski K, "Chemokines are elevated in plasma after strenuous exercise in humans.," *Eur J Appl Physiol.* , vol. 84(3), pp. 244-5, 2001.

[31] Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Starkie R, "Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans.," *FASEB J.*, vol. 17(8), pp. 884-6, 2003.

[32] AD. Luster, "Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation.," *N Engl J Med.*, vol. 338(7), pp. 436-45, 1998.

[33] Henson DA, Smith LL, Utter AC, Vinci DM, Davis JM, Kaminsky DE, Shute M. Nieman DC, "Cytokine changes after a marathon race.," *J Appl Physiol.* , vol. 91(1), pp. 109-14, 2001.

[34] Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR, Shannon M, Bolton MR, Davis JM, Gaffney CT, Kelln WJ, Austin MD, Hjertman JM, Schilling BK. Henson DA, "Influence of carbohydrate on cytokine and phagocytic responses to 2 h of rowing.," *Med Sci Sports Exerc.*, vol. 32(8), pp. 1384-9, 2000.

[35] Åkerström TCA, Nielsen AR, Fischer CP Pedersen BK, "Role of myokines in exercise and metabolism," *Journal of Applied Physiology*, vol. 103(3), pp. 1093-98, 2007.

[36] de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Moore KW, "Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor.," *Annu Rev Immunol.* , vol. 19, pp. 683-765, 2001.

[37] Grütz G, Warszawska K, Kirsch S, Witte E, Wolk K, Geginat J. Sabat R, "Biology of interleukin-10.," *Cytokine Growth Factor Rev.* , vol. 21(5), pp. 331-44, 2010.

[38] EW. Clair, "Interleukin 10 treatment for rheumatoid arthritis," *Ann Rheum Dis.*, vol. 58, pp. 199-102, 1999.

[39] Besnard S, Duriez M, Deleuze V, Emmanuel F, Bureau MF, Soubrier F, Esposito B, Duez H, Fievet C, Staels B, Duverger N, Scherman D, Tedgui A. Mallat Z, "Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis.," *Circ Res.* , vol. 15, pp. 17-24, 1999.

[40] Coppack SW., "Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue.," *Proc Nutr Soc.*, vol. 60(3), pp. 349-56, 2001.

[41] Pedersen BK. Febbraio MA, "Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles.," *FASEB J.* , vol. 16(11), pp. 1335-47, 2002.

[42] Corsi A, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Taub DD, Guralnik JM, Longo DL. Ferrucci L, "The origins of age-related proinflammatory state.," *Blood*, vol. 105, pp. 2294-9, 2005.

[43] Neves AP, Coelho-Silva MJ, Veríssimo MT, Teixeira AM. Martins RA, "The effect of aerobic versus strength-based training on high-sensitivity C-reactive protein in older adults.," *Eur J Appl Physiol.*, vol. 110(1), pp. 161-9, 2010.

[44] Leeuwenburgh C, Lauretani F, Onder G, Bandinelli S, Maraldi C, Guralnik JM, Pahor M, Ferrucci L. Cesari M, "Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study.," *Am J Clin Nutr.*, vol. 83, pp. 1142-8, 2006.

[45] Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA Fried LP and Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group., "Frailty in older adults: evidence for a phenotype.," *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, vol. 56(3), pp. 146-56, 2001.

[46] T. Silva, A.F. Júnior, M.M. Pinheiro, and V.L. Szejnfeld, "Sarcopenia Associada ao Envelhecimento: Aspectos Etiológicos e Opções Terapêuticas," *Rev Bras Reumatol*, vol. 46, n.º6, pp. 391-396, 2006.

[47] Leng X, Miller ME, Kitzman DW, Pahor M, Berry MJ, Marsh AP, Kritchevsky SB, Nicklas BJ. Brinkley TE, "Chronic inflammation is associated with low physical function in older adults across multiple comorbidities.," *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, vol. 64(4), pp. 455-61, 2009.

[48] Harris TB, Ferrucci L, Rowe J, Seeman TE. Taaffe DR, "Cross-sectional and prospective relationships of interleukin-6 and C-reactive protein with physical performance in elderly persons: MacArthur studies of successful aging.," *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, vol. 55(12), pp. 709-15, 2000.

[49] Judd-Hamilton L, Harris TB, Seeman TE Reuben DB, "The associations between physical activity and inflammatory markers in high-functioning older persons: MacArthur Studies of Successful Aging.," *J Am Geriatr Soc.*, vol. 51(8), pp. 1125-30, 2003.

[50] Visser M, Simonsick EM, Tracy RP, Newman AB, Kritchevsky SB, Pahor M, Taaffe DR, Brach J, Rubin S, Harris TB. Colbert LH, "Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the Health, Aging and Body Composition Study.," *J Am Geriatr Soc.*, vol. 52(7), pp. 1098-104, 2004.

[51] Bartali B, Ordovas JM, Corsi AM, Lauretani F, Ferrucci L Elosua R and InCHIANTI Investigators., "Association between physical activity, physical performance, and inflammatory biomarkers in an elderly population: the InCHIANTI study.," *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, vol. 60(6), pp. 760-7, 2005.

[52] Cushman M, Burke GL, Polak JF, Sakkinen PA, Tracy RP. Geffken DF, "Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population.," *Am J Epidemiol.*, vol. 153(3), pp. 242-50, 2001.

[53] J.C. Caspersen, K.N. Powell, and G.M. Christenson, "Physical Activity, Exercise, and Physical Fitness: Definitions and Distinctions for Health-Related Research," *Public Health Reports*, vol. Vol. 100, n.º2 , pp. 126-131, 1985.

[54] K.M. Beavers, T.E. Brinkley, and B.J. Nicklas, "Effect of exercise training on chronic inflammation," *Clinica Chimica Acta*, vol. 441, pp. 785–793, 2010.

[55] Oxenham HC, Baldi JC, Doughty RN, Ameratunga R, French JK, White HD, Stewart RA. Hammett CJ, "Effect of six months' exercise training on C-reactive protein levels in healthy elderly subjects.," *J Am Coll Cardiol.*, vol. 44(12), pp. 2411-3, 2004.

[56] McCann DA, Russell DW, Konopka DN, Cunnick JE, Franke WD, Castillo MC, Reighard AE, Vanderah E. Kohut ML, "Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults," *Brain Behav Immun.* , vol. 20(3), pp. 201-9, 2006.

[57] Campbell KL, Wener MH, Wood BL, Potter JD, McTiernan A, Ulrich CM. Campbell PT, "A yearlong exercise intervention decreases CRP among obese postmenopausal women.," *Med Sci Sports Exerc.* , vol. 41(8), pp. 1533-9, 2010.

[58] Hsu FC, Brinkley TJ, Church T, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Pahor M. Nicklas BJ, "Exercise training and plasma C-reactive protein and interleukin-6 in elderly people.," *J Am Geriatr Soc.*, vol. 56(11), pp. 2045-52, 2008.

[59] Sanada K, Machida S, Okutsu M, Suzuki K. Ogawa K, "Resistance exercise training-induced muscle hypertrophy was associated with reduction of inflammatory markers in elderly women.," *Mediators Inflamm.*, pp. 1710-23, 2010.

[60] Taga T, Kishimoto T. Akira S, "Interleukin-6 in biology and medicine.," *Adv Immunol.*, vol. 54, pp. 1-78, 1993.

[61] Cheng B, Rubin DC, Yarasheski KE, Semenkovich CF Greiwe JS, "Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor alpha in frail elderly humans.," *FASEB J.*, vol. 15(2), pp. 475-82, 2001.

[62] O'Neill E, Seki N, Ogawa T, Kusunoki C, Otsuka K, Satoh S, Niwa M, Senoh H, Fujiwara H. Mizuhara H, "T cell activation-associated hepatic injury: mediation by tumor necrosis factors and protection by interleukin 6.," *J Exp Med.* , vol. 179(5), pp. 1529-37, 1994.

[63] Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Ostrowski K, "Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans.," *J Physiol.* , vol. 515, pp. 287-91, 1999.

[64] Trehu E, Atkins MB, Dinarello CA, Mier JW. Tilg H, "Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55.," *Blood.*, vol. 83(1), pp. 113-8, 1994.

[65] Vaccarino V. Abramson JL, "Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults.," *Arch Intern Med.*, vol. 162(11), pp. 1286-92, 2002.

[66] Harris TB, Ferrucci L, Rowe J, Seeman TE. Taaffe DR, "Cross-sectional and prospective relationships of interleukin-6 and C-reactive protein with physical performance in elderly persons: MacArthur studies of successful aging.," *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, vol. 55(12), pp. 706-8, 2000.

[67] RA Miller, "The aging immune system: primer and prospectus," *Science*, vol. 273, pp. 70-74, 1996.

[68] R. Roubenoff et al., "Monocyte cytokine production in an elderly population: effect of age and inflammation.," *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, vol. 53, pp. 20-6, 1998.

[69] Sansoni P, Girasole G, Vescovini R, Passeri G, Passeri M, Pedrazzoni M. Giuliani N, "Serum interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor and soluble gp130 exhibit different patterns of age- and menopause-related changes.," *Exp Gerontol.*, vol. 36(3), pp. 547-57, 2001.

[70] Steensberg A, Pilegaard H, Osada T, Saltin B, Pedersen BK, Neufer PD. Keller C, "Transcriptional activation of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle: influence of muscle glycogen content.," *FASEB J.*, vol. 15(14), pp. 2748-50, 2001.

[71] Dewald B, Moser B. Baggiolini M, "Human chemokines: an update.," *Annu Rev Immunol.* , vol. 15, pp. 675-705, 1997.

[72] C. Franceschi et al., "Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence.," *Molecular and Cellular Gerontology*, vol. 908, pp. 244-54, 2000.

[73] SW. Coppack, "Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue.," *Proc Nutr Soc.*, vol. 60(3), pp. 349-56, 2001.

[74] Cushman M, Burke GL, Polak JF, Sakkinen PA, Tracy RP. Geffken DF, "Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population," *Am J Epidemiol*, vol. 153, pp. 242-50, 2001.

[75] Chang RW, Vu TH, Palmas W, Ouyang P, Ni H, Liu K Majka DS, "Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein: the multi-ethnic study of atherosclerosis.," *American Journal of Preventive Medicine*, vol. 36, pp. 56-62, 2009.