



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À
ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE
ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

SOFIA DE SEIÇA RIBEIRO DIAS DA COSTA

**O PAPEL DA INFLAMAÇÃO NO PROCESSO
DO ENVELHECIMENTO
EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO**

ARTIGO DE REVISÃO

**ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA
TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTORA ANABELA MOTA PINTO**

MARÇO DE 2013

Índice

Resumo.....	5
Abstract	6
Introdução.....	7
Materiais e Métodos	10
Envelhecimento e Inflamação	11
Mediadores inflamatórios associados ao envelhecimento.....	11
Proteína C Reativa	12
Interleucina-6	13
Fator de Necrose Tumoral - α	14
Fatores condicionantes da Qualidade de Vida do idoso	15
Exercício físico no envelhecimento	19
Papel do exercício físico.....	19
Potenciais mecanismos através dos quais o exercício pode reduzir a inflamação	25
Redução dos níveis dos marcadores inflamatórios	27
Mecanismo anti-inflamatório.....	29
Efeitos do exercício nas sirtuinas, NO e ROS	31
Discussão.....	36
Conclusão	39
Lista de acrónimos	41
Agradecimentos.....	43
Bibliografia.....	44

Índice de Figuras

Figura 1. A libertação de TNF- α	15
Figura 2. Efeitos após uma sessão de exercício físico	30
Figura 3. Efeitos da contração muscular na EGR1 e SIRT1.....	33
Figura 4. A contração mecânica estimula a expressão de EGR1 e SIRT1 nos miotúbulos C2C12.....	33
Figura 5. EGR1 é necessário para ativar a transcrição da SIRT1 após exercício.. ..	34
Figura 6. Efeitos do exercício físico.....	36

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Classificação e breve descrição das teorias do envelhecimento	8
Tabela 2 - Alterações estruturais resultantes do envelhecimento e manifestações clínicas.....	16
Tabela 3 - Estudos de associação entre exercício físico e marcadores inflamatórios	22

O papel da inflamação no processo do envelhecimento -

Efeitos do exercício físico

Sofia Costa¹, Anabela Mota Pinto²

¹ Aluna do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

² Professora de Fisiopatologia do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coordenadora Científica da área de Patologia Geral

Endereço electrónico

sofiacosta89@hotmail.com

Resumo

O envelhecimento é marcado por um estado subclínico de inflamação, caracterizado pela persistência de níveis elevados de marcadores inflamatórios, que determinam um fator de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas e para a autonomia física. Deste modo, o controlo da cascata da inflamação torna-se um alvo terapêutico com o objetivo de reduzir a morbilidade e mortalidade dos idosos. De entre todas as opções terapêuticas, farmacológicas e não farmacológicas, o exercício físico parece ter um efeito benéfico promissor na prevenção e controlo da morbilidade ligada ao envelhecimento. O exercício físico altera os níveis dos marcadores inflamatórios, reduzindo-os, como por exemplo a Proteína C Reativa, a Interleucina-6 e o Fator de Necrose Tumoral- α , exerce um efeito anti-inflamatório, aumentando as proteínas anti-inflamatórias, e tem um efeito antioxidante através do aumento dos níveis das sirtuinas, principalmente da SIRT1. Embora muitos estudos confirmem este efeito benéfico do exercício físico, há ainda alguns autores que discordam. Assim, estudos futuros são necessários para se consolidar a interação entre o exercício e os marcadores inflamatórios, assim como o tipo, a duração e a intensidade da prática física necessária para sua redução.

Palavras-chave: Envelhecimento, Inflamação, Proteína C reativa, Citocinas, Exercício físico, Sirtuinas

Abstract

Aging is linked to a state of sub-clinical state characterized by persistent high levels of inflammatory mediators which determine a risk factor for the development of chronic diseases as well as aging related to disability.

This way, controlling the inflammatory cascade becomes the therapeutic target in order to reduce the morbidity and mortality of the elderly. Among all therapeutic options, pharmacological and non-pharmacological, physical exercise seems to have a very promising positive effect in the prevention and control of the morbidity related to aging. Physical exercise changes the levels of inflammatory mediators them such as C-Reactive Protein, Interleukine-6 and the Tumor Necrosis Factor alpha by reducing them, it has an anti-inflammatory effect by increasing the anti-inflammatory proteins as well as an antioxidant effect through the increasing of sirtuins levels, mainly the SIRT1. Although many studies confirm this positive effect of physical exercise there are still a lot of authors who disagree. So, future studies are needed to consistently understand the interaction between physical exercise and inflammatory mediators as well as the type, the duration and the intensity of physical practice necessary for its reduction.

Key-words: Aging, Inflammation, C-Reactive Protein, Cytokines, Physical exercise, Sirtuins

Introdução

O envelhecimento populacional é hoje uma realidade mundial. A percentagem de pessoas com mais de sessenta e cinco anos de idade continua a aumentar, e este facto pode ser atribuído não só à diminuição da natalidade mas também ao aumento da esperança média de vida, [1] a qual resulta do avanço no conhecimento na Medicina, e principalmente, das mudanças no estilo de vida. [2]

Das muitas definições de envelhecimento que têm surgido ao longo dos anos, referimo-nos apenas a algumas, a de Matsudo (1997) que define envelhecimento como sendo uma série de alterações que ocorrem nos organismos vivos e que com o passar do tempo, leva à perda da adaptabilidade, à alteração funcional e eventualmente à morte. É um processo fisiológico, com considerável variação individual, que não é necessariamente paralelo à idade cronológica. Nahas (2003), por sua vez, considera o envelhecimento um processo gradual, universal e irreversível que provoca uma perda funcional progressiva do organismo. [2] As teorias do envelhecimento dividem-se em dois grandes grupos: as teorias genéticas/deterministas e as teorias estocásticas. As primeiras defendem que dependemos de um programa, de um relógio biológico que regula o crescimento e desenvolvimento de cada um, considerando a participação dos genes no processo do envelhecimento. As segundas baseiam-se na acumulação aleatória de lesões que, ao longo dos anos, induzem danos progressivos a vários níveis. [1,3] Brian T. Weinert e Poala S. Timiras (2003), classificaram as diversas teorias em quatro categorias: evolucionárias, moleculares, celulares e sistémicas (tabela 1). [3] No final, as várias teorias sobrepõem-se, integram-se na tentativa de explicar o envelhecimento, pois sendo este um processo multifatorial, envolvendo os efeitos cumulativos de influências extrínsecas aliadas a um programa molecular intrínseco de envelhecimento celular, [4] ainda não foi encontrada uma teoria que seja capaz de o explicar na íntegra.

Tabela 1 - Classificação e breve descrição das teorias do envelhecimento

Teorias	Descrição
Evolucionárias <ul style="list-style-type: none"> • Acumulação de mutações • Soma dispensável • Antagonista do Pleiotropismo 	<p>Mutações que afetam a saúde em idades avançadas não sofrem contrasseleção</p> <p>Células somáticas mantidas apenas para a reprodução, depois são dispensáveis</p> <p>Genes benéficos em idades jovens podem tornar-se prejudiciais em idades mais avançadas</p>
Moleculares <ul style="list-style-type: none"> • Regulação genética • Restrição de codão • Erros catastróficos • Mutação somática • Desdiferenciação 	<p>Mudanças na expressão de genes que regulam o desenvolvimento e envelhecimento</p> <p>Incapacidade para codificar codões no mRNA leva a menor controle de tradução do mRNA</p> <p>Diminuição do controle na expressão de genes aumenta a fração de proteínas anormais</p> <p>Acumulação de mutações somáticas, primeiramente no material genético, levando à ineficácia de reparação e perda de integridade de síntese do DNA</p> <p>Acumulação de danos moleculares resulta num mau controle da expressão genética</p>
Celulares <ul style="list-style-type: none"> • Células senescentes/Telômeros • Radicais livres • Apoptose 	<p>Aumento da frequência das células senescentes. A senescência pode resultar da perda de telômeros (senescência replicativa) ou do stresse celular (senescência celular)</p> <p>Metabolismo oxidativo produz grande quantidade de radicais livres que provocam danos</p> <p>Morte celular programada por eventos genéticos ou crises no genoma</p>
Sistêmicas <ul style="list-style-type: none"> • Neuroendócrina • Imunológica • Taxa de sobrevivência 	<p>Alterações no controlo neuroendócrino da hemostase resultam em mudanças fisiológicas relacionadas com o envelhecimento</p> <p>Alteração da função imunitária resulta na diminuição da incidência de doenças infecciosas mas num aumento das doenças autoimunes</p> <p>Fixo potencial metabólico para cada organismo vivo</p>

Adaptada de Weinert BT, Timiras PS [3] mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro; DNA – Ácido desoxirribonucleico.

O exercício físico pode ser definido como “qualquer movimento associado à contração muscular que faz aumentar o gasto de energia acima dos níveis de repouso”. [1] A prática de atividade física está associada a um menor grau de inflamação e contribui para um envelhecimento bem-sucedido que, para Livtóc (2004), pode ser caracterizado por três ocorrências que se interrelacionam: baixa probabilidade de doenças, boa capacidade física e cognitiva e participação ativa na comunidade. [1]

A resposta inflamatória consiste numa resposta biológica e fisiológica dos tecidos vivos à agressão, fundamentada na vascularização, e que conduz à orientação dos meios de resposta (particularmente os celulares) para o local onde se processou a agressão. Envolve

células do sistema imunoinflamatório e mediadores, desde proteínas a citocinas e seus respectivos recetores, como a Proteína C Reativa (PCR), o Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), a Interleucina-1 β (IL-1 β), a Interleucina-6 (IL-6), o antagonista do recetor da Interleucina-1 (IL-1ra) e os recetores solúveis do Fator de Necrose Tumoral- α (sTNF- α). O IL-1ra inibe a ativação da IL-1 e os sTNF- α inibem o TNF- α [28,33]. Em pessoas saudáveis, as concentrações de PCR podem aumentar cerca de 1000 vezes o valor normal (inferior a 2 mg/L nas mulheres e inferior a 2,5 mg/L nos homens) no decorrer da resposta inflamatória. [5]

Entende-se por inflamação crónica uma inflamação prolongada no tempo (semanas a anos) e em que a inflamação ativa, a lesão tecidual e a cicatrização podem ocorrer simultaneamente. Cursa com níveis de mediadores inflamatórios ligeiramente superiores aos níveis normais. De referir que este aumento não atinge habitualmente os níveis da resposta aguda, em média o aumento é de 2 a 4 vezes os valores fisiológicos. [6] No entanto, a forma crónica, cursa paralelamente com o aparecimento de doenças crónicas e com uma morbilidade e mortalidade elevadas.

A idade parece ser um fator contribuinte para o aparecimento de uma resposta inflamatória sub-clínica, tendo surgido o conceito de *Inflammaging*, uma expressão originalmente proposta por Claudio Franceschi et al. (2009) para descrever esse estado de inflamação crónica característico do envelhecimento, que está associado ao stresse e à exposição crónica a antigénios em particular ambientais, que conduzirá com o envelhecimento a uma carga antigénica cumulativa. [2,7-11]

Materiais e Métodos

A pesquisa para compor esta revisão da literatura foi realizada na base de dados bibliográfica Medline com interface *pubmed*. Não foram excluídos quaisquer critérios na pesquisa, não foram selecionados anos, apenas se introduziram as palavras a pesquisar: exercício físico, envelhecimento e inflamação, *inflammaging*, sirtuinas. Foram selecionados artigos onde estava descrita uma possível relação entre o envelhecimento, o exercício físico e os marcadores inflamatórios. De entre eles, foram escolhidos tanto artigos originais como artigos de revisão, havendo maior prevalência dos artigos originais que efetuaram estudos em seres humanos ou em animais, sobre o efeito do exercício na inflamação.

Também foi realizada uma pesquisa no Google acadêmico, onde foram encontradas duas teses contendo as mudanças que acompanham o envelhecimento e a sua interferência na qualidade de vida dos idosos.

O livro “Fisiopatologia - Fundamentos e Aplicações” , também foi consultado.

Envelhecimento e Inflamação

Mediadores inflamatórios associados ao envelhecimento

A PCR, a IL-6 e o TNF- α são os mediadores inflamatórios mais associados ao envelhecimento.

A PCR e a IL-6 foram positivamente associadas com a idade *in vivo*, [12] sendo a IL-6 designada como a “citocina da gerontologia”. [13] Na literatura, numerosos estudos documentaram a inibição da secreção de IL-6 pelos estrogénios e testosterona e um aumento desta após a menopausa. [14] Cummings (2006) verificou que a PCR se encontrava mais elevada nas mulheres (45%) do que nos homens (27%), assim como nas pessoas obesas (60,5%) comparado com as pessoas com peso normal (26,4%). [15]

Vários estudos têm demonstrado a relação que existe entre os marcadores inflamatórios e o aparecimento de determinadas doenças com o envelhecimento, como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, sarcopenia, algumas doenças neoplásicas e doenças degenerativas. Tanto a PCR, a IL-6 e o TNF- α são fatores independentes considerados preditivos das doenças cardiovasculares, [16] estando associados a uma maior incidência de doença coronária, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral. [7]

A leptina, outra hormona marcadora de doença vascular cardíaca, secretada no tecido adiposo, regula a síntese e a secreção da PCR, IL-6 e do TNF- α , sendo que níveis elevados desta proteína em indivíduos obesos estimulam a secreção dos marcadores inflamatórios, explicando em parte a condição inflamatória que acompanha a obesidade. [17]

Proteína C Reativa

A PCR é uma proteína da fase aguda da inflamação produzida pelos hepatócitos e a sua produção é estimulada pela libertação de IL-6 e TNF- α . [12]

A sua medição tornou-se um parâmetro clínico importante para o cálculo do risco da doença coronária. [16,18] O “US Centers for disease control and prevention” e “American Heart Association” afirmam que pessoas com níveis de PCR superiores a 3mg/L têm um risco de doença cardiovascular duas vezes superior à população com níveis normais. [5] O risco de aparecimento da doença isquémica e da doença vascular cerebral encontra-se aumentado em 1.6 e 1.3, respetivamente, nesse grupo de pessoas, comparativamente a pessoas com níveis de PCR inferiores a 1mg/L. No entanto, existe alguma controvérsia no que diz respeito a este assunto, na medida em que não se sabe se a PCR é um simples biomarcador das doenças cardiovasculares ou se contribui para o seu aparecimento. [19, 20]

Um estudo realizado por Savoia C e Schiffrin EL (2010) concluiu que a PCR está relacionada positivamente com a obesidade (a IL-6 e a leptina, estimuladoras da síntese da PCR, são produzidas maioritariamente no tecido adiposo) e resistência à insulina. [21] Está igualmente provado que esta proteína também tem uma conexão positiva com os índices de determinadas medidas, como o Índice de Massa Corporal (IMC), a linha da cintura, o *ratio* linha da cintura/linha da anca. [17]

A elevação dos seus níveis plasmáticos traduz uma infeção ou dano tecidual. [17] É considerada neste momento como um marcador da disfunção endotelial. [21]

Interleucina-6

A IL-6 é produzida por células do sistema imunitário inclusive células endoteliais, mas também por adipócitos e células musculares esqueléticas. É o fator mais fortemente associado a doenças, morbidade e mortalidade. [14]

Uma vez que parte da produção da IL-6 é da responsabilidade do tecido adiposo, pode concluir-se que a obesidade está associada à inflamação. Assim a resposta inflamatória não só pode estar aumentada no envelhecimento, como também se verifica uma elevação dos marcadores de inflamação com o aumento da gordura visceral. [5,22] O tecido adiposo dos obesos e dos diabéticos está infiltrado por células mononucleares, encontrando-se num estado de inflamação crónica. Tanto os adipócitos como as células mononucleares produzem citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, o TNF- α , adipocinas, como a resistina e a adiposina, o Inibidor do Ativador do Plasminogénio 1 (PAI-1) e angiotensinogénio, as quais promovem a aterogénese e a resistência à insulina. [23] Pensa-se que a hiperglicemia estimula o sistema imunitário e as células do sistema fagocítico-mononucleado a produzirem citocinas e mediadores de fase aguda da inflamação. [21]

Há citocinas prejudiciais e citocinas protetoras das células β dos ilhéus pancreáticos. Para o seu normal funcionamento, é necessário que se estabeleça um balanço entre estes dois tipos de citocinas. A exposição crónica das células β a níveis elevados de IL-1 β , Interferon γ (IFN- γ), TNF- α e resistina, inibe a produção de insulina e induz a sua apoptose. [23]

O papel da IL-6 no aparecimento da resistência à insulina é controverso: a IL-6 recombinante humana administrada a indivíduos diabéticos diminuiu os níveis de insulina, aumentando a sensibilidade do organismo a esta; por outro lado, estudos *in vitro* mostraram que a IL-6 induz resistência à insulina, em adipócitos isolados e em ratos. Recentemente descobriu-se que é o TNF- α o verdadeiro responsável pela dislipidémia e resistência à

insulina e que a IL-6 é, hoje em dia, considerada um fator preditivo para a diabetes mellitus tipo 2, não uma causa. [18]

Fator de Necrose Tumoral - α

O TNF- α é produzido principalmente pelos macrófagos, mas também por outros tipos de células, como os linfócitos, os mastócitos, as células endoteliais vasculares, os miócitos cardíacos, os adipócitos, os fibroblastos e as células do tecido neuronal. [14] A sua libertação estimula a produção de IL-6, que por sua vez contribui para a produção de PCR, IL-1ra, Interleucina-10 (IL-10) e sTNF- α (Figura 1). Também aumenta a produção do PAI-1, um inibidor da fibrinólise, e de fibrinogénio, através da IL-6, promovendo assim um perfil pró-aterosclerótico e pró-coagulante. [24] O TNF- α tem uma semivida curta e nem sempre se encontram níveis elevados no plasma. São as concentrações elevadas de IL-6, PCR, IL-1ra, IL-10 e sTNF- α que refletem a sua produção local. [18,24]

Tal como a IL-6, provoca um aumento da resistência à insulina, indiretamente através da indução da lipólise nos adipócitos, que por sua vez induzem fosforilação do substrato 1 do recetor da insulina (IRS-1), a qual reduz a atividade da tirosina cinase na resposta à insulina. Encontra-se elevado nos doentes diabéticos e também ativa o sistema renina-angiotensina, sendo um importante fator de risco para a diabetes mellitus tipo 2 e para a aterosclerose. [24] Vários estudos mostram que o TNF- α provoca resistência à insulina: ratos obesos sem o gene que codifica o TNF- α não desenvolvem resistência à insulina; a administração de TNF- α em seres humanos saudáveis induz resistência à insulina no músculo-esquelético sem afetar a produção endógena de glucose. [25]

O aumento dos seus níveis é neurotóxico e condiciona a formação de placas senis, estando relacionado com a doença de Alzheimer. [7]

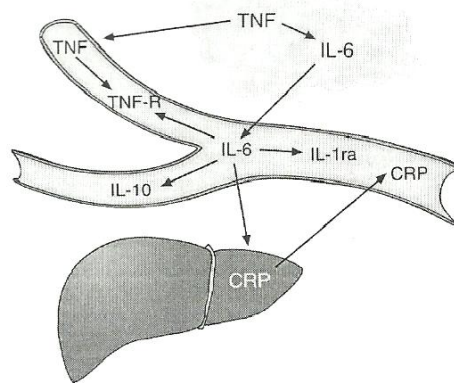


Figura 1. A liberação de TNF- α : estimulação da produção de IL-6, que por sua vez contribui para a produção de PCR, IL-1ra, IL-10 e sTNF- α , imagem retirada de Petersen AMW e Pedersen BK. [18] TNF- α – Fator de Necrose Tumoral- α ; IL-6 – Interleucina-6; PCR – Proteína C Reativa; IL-1ra – antagonista do receptor da Interleucina-1; IL-10 – Interleucina-10; sTNF- α - receptores solúveis do Fator de Necrose Tumoral- α .

Fatores condicionantes da Qualidade de Vida do idoso

A Qualidade de Vida é um conceito subjetivo, que envolve todos os componentes essenciais da condição humana (físico, psicológico, social, cultural). É definida, pela Organização Mundial de Saúde (OMS) através do Grupo *World Health Organization Quality of Life*, como uma “percepção que o indivíduo tem da sua posição na vida dentro do contexto da sua cultura e do sistema de valores nos quais vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações.” É um conceito amplo que incorpora de uma maneira complexa não só a saúde física de uma pessoa mas também o seu estado psicológico e as suas relações sociais e ambientais. [1,2]

As alterações físicas (tabela 2), psíquicas e sociais que acompanham o envelhecimento, como a diminuição da função cognitiva e o isolamento social, condicionam a Qualidade de Vida dos idosos. [1]

Tabela 2 - Alterações estruturais resultantes do envelhecimento e manifestações clínicas

Órgão ou Sistema	Alterações Estruturais com a Idade	Manifestações clínicas
Nível Antropométrico	↓ da estatura; ↑ no peso.	↓ dos arcos dos pés; ↑ da curvatura da coluna vertebral ↑ do diâmetro do crânio e da caixa torácica; ↑ da gordura corporal; ↓ da massa muscular; ↓ da densidade óssea.
Sistema Imunológico	↓ das células T-Helper; ↓ da funcionalidade das células B; ↑ produção de imunoglobinas	Neoplasias; Suscetibilidade às infecções; Doenças autoimunes; Défice da resposta à imunização.
Pele e anexos	Atrofia do tecido subcutâneo; ↓ da elasticidade; ↑ da fragilidade vascular; Fibrose peri-folicular; ↓ das glândulas sebáceas; ↓ da produção de vitamina D; ↓ da sensibilidade da dor.	Rugas; Pele seca e prurido Púrpura com pequenos traumatismos; Suscetibilidade a lesões por pressão; Cicatrização lenta; ↓ da pilosidade.
Cardiovascular	↓ da complacência arterial ↓ da automacidade do nóculo sinoauricular ↓ da sensibilidade barorreceptora ↓ da resposta β-adrenérgica ↓ do aporte circulatório a diversos órgãos	↑ da TA e do ventrículo esquerdo ↓ do volume sistólico e do DC Alterações no ritmo cardíaco Défice de resposta tensional ao ortostatismo e à depleção de volume ↓ FC em resposta ao stresse
Respiratório	↓ da vascularização e elasticidade pulmonar ↓ do reflexo da tosse ↑ da rigidez da parede torácica	Desequilíbrio ventilação/perfusão e hipoxemia Microaspiração ↓ da expansão torácica
Digestivo	↓ da acidez gástrica ↓ da motilidade do cólon ↓ da função hepática	Dificuldade de absorção Obstipação Alteração do metabolismo dos fármacos
Olhos	Alteração da elasticidade do cristalino; Alteração bioquímica do vítreo; Alteração funcional da retina.	Presbiopia; Cataratas; Glaucoma; Degeneração macular
Ouvidos	↓ do número e da função das células ciliares no aparelho vestibular	Hipoacusia para sons de alta frequência (agudos); ↓ da discriminação dos sons; ↓ do sentido de posição; Tonturas com quedas frequentes.
Sistema Endócrino	Hipogonadismo; ↓ da resposta insulínica à glicose; ↑ da adiposidade; ↓ da sensibilidade à insulina; ↓ da resposta tiroideia.	Menopausa/Andropausa; Sintomas vasomotores e atrofia vaginal; ↓ da libido e da potência sexual no homem; Intolerância relativa à glicose; ↓ da reserva tiroideia
Sistema Urinário	↓ do número de nefrônios; Disfunção tubular; ↓ do tônus e capacidade da bexiga; ↓ do tônus esfíncteriano; Hiperplasia prostática; Hipotonia dos músculos pélvicos	↓ da taxa de filtração glomerular; ↓ da absorção tubular; Uropatia obstrutiva; Incontinência urinária Insuficiência renal

	(mulheres).	
Músculo-esquelético	↓ da área e número de fibras; ↓ do teor mineral ósseo; ↓ da formação óssea; Proliferação do tecido conjuntivo; ↓ da cartilagem articular	↓ de 10-20% da força e massa muscular; ↑ da vulnerabilidade a quedas e fraturas; Rigidez e inflamação articular; Artrite; Osteoartrose.

Adaptada de Tavares AD e Pinto AM, Botelho MA [1,4] ↓ - diminuição; ↑ - aumento; TA – Tensão arterial, DC – Débito Cardíaco, FC – Frequência cardíaca.

A sarcopenia, uma das alterações que acompanha frequentemente o envelhecimento, caracteriza-se por perda de massa e força muscular, podendo ter consequências graves como a incapacidade física, a hospitalização e a morte. Tem inúmeras causas, entre elas a falta de utilização do membro, alterações na função endócrina, doenças crônicas, inflamação, resistência à insulina, défices nutricionais. [26]

Estão descritas associações entre marcadores inflamatórios e massa muscular, força, desempenho e incapacidade físicas. Estes podem contribuir para a perda de função através de efeitos diretos no catabolismo dos músculos. [15,27] As propriedades proteolíticas e citotóxicas do TNF- α e da IL-6 induzem degradação das proteínas musculares [27] e produzem caquexia e desgaste muscular e, conseqüentemente, perda de função e massa musculares. [7,24] Estudos realizados em idosos sugerem que a inflamação crônica pode comprometer algumas capacidades físicas, como a força, capacidade aeróbica, equilíbrio e coordenação. [15] Conseqüentemente, pode surgir dependência funcional, levando à necessidade de auxílio de terceiros para a realização das atividades diárias e constituindo uma desvantagem social, na medida em que restringe a participação na sociedade. [4]

O envelhecimento pode ser patológico, caracterizado por uma doença sobreposta ao processo de envelhecimento, ou pode ser não patológico. O envelhecimento não patológico, por sua vez, pode ser dividido em envelhecimento habitual, em que os efeitos fisiológicos são reforçados por fatores extrínsecos, como a intolerância à glicose, e em envelhecimento bem sucedido ou ativo, em que os fatores extrínsecos têm um papel neutro ou até positivo, como

uma boa alimentação e a prática de exercício físico. [4] Na mesma linha, a OMS considera que o exercício físico é um dos principais fatores a considerar para um envelhecimento com qualidade de vida e para um envelhecimento ativo, o qual permite que as pessoas percebam o seu potencial para alcançar o bem-estar físico, social e mental ao longo da vida, sem perder a continuidade do seu papel e participação na sociedade. [1]

Contudo, a percentagem de idosos que pratica exercício físico é menor do que em qualquer outra faixa etária, contribuindo para uma menor qualidade de vida neste grupo etário. Além disso, a inatividade física tem sido descrita como um forte fator preditivo das doenças crónicas. [23,25] O aumento dos níveis de PCR e IL-6 associam-se a pobre atividade física, independentemente do estado de saúde dos indivíduos. [24,27]

Exercício físico no envelhecimento

Papel do exercício físico

Como referido anteriormente, a inflamação crónica desempenha um papel relevante no aparecimento de doenças crónicas nos idosos.

Deste modo, a cascata da inflamação é um dos alvos terapêuticos onde se pode atuar. Tendo em conta a polimedicação dos idosos e também a sua maior vulnerabilidade, a terapêutica farmacológica não se apresenta como a melhor estratégia, devido à grande probabilidade de interações medicamentosas e efeitos secundários.

Para ultrapassar esta barreira, novas estratégias têm sido estudadas ao longo destes anos, sendo uma delas o exercício físico. Numerosos estudos revelam que a prática de exercício físico reduz os níveis de marcadores inflamatórios, nomeadamente a PCR, a IL-6 e o TNF- α , diminuindo consequentemente a incidência do aparecimento de doenças crónicas com o envelhecimento, tal como a sarcopenia. [12,27-39]

O estudo *The Lifestyle Interventions and Independence for Elders trial* (LIFE) concluiu que a prática de exercício físico moderado diminui os níveis de IL-6. No entanto, esse efeito só se regista nas pessoas que inicialmente apresentam níveis elevados de IL-6. Quanto à PCR, a redução só é significativa se estiver associada a perda de peso. [28] Também num estudo realizado por Woods JA et al. (2012) o exercício físico cardiovascular, e não a flexibilidade, era capaz de reduzir os níveis de PCR, mas a redução era mais significativa quando associada a diminuição da gordura do pescoço. [29] Por outro lado, Kohut et al. (2006) também verificaram uma redução dos marcadores inflamatórios (PCR, IL-6, IL-18 e TNF- α) no grupo que realizou dez meses de exercício cardiovascular, mas sem qualquer alteração no peso corporal. [30] O estudo InCHIANTI concluiu que a prática regular de exercício físico está inversamente relacionada com os níveis de PCR, IL-6, IL-1ra, TNF- α (só

em homens), velocidade de sedimentação (VS) e leucócitos. [31] Harmer M et al. (2012), seguiram durante dez anos homens e mulheres do estudo Whitehall II, concluindo que os indivíduos fisicamente ativos ao início tinham menores níveis de PCR e IL-6 e que a manutenção e/ou o aumento dessa atividade física durante os dez anos também estava associada a menores níveis destes marcadores inflamatórios, independentemente da perda de peso. [32] Também Stewart LK et al. (2007) conseguiram uma redução significativa da PCR em jovens e idosos, após doze meses de atividade física, sem alterações no IMC. [12] Ogawa K et al. (2010) demonstraram a redução dos níveis de TNF- α , PCR e Amiloide sérica A (SAA) em idosas sedentárias, assim como de Proteína de choque térmico 70 (HSP70), embora não se saiba qual o mecanismo que a envolve na inflamação sistêmica, após doze semanas de treino de resistência. Tanto a PCR como a SAA demonstram uma forte relação com futuros eventos cardiovasculares. [33] Doze meses de exercício moderado em mulheres pós-menopáusicas, com excesso de peso, reduziram os níveis de PCR, mas não de IL-6, sendo a redução mais significativa quando o exercício estava associado a perda de gordura intra-abdominal. De realçar que após três meses de estudo, ainda não se verificavam alterações nos marcadores inflamatórios. [34]

Brooks N et al. (2007) concluíram, através de um estudo com participantes hispânicos, que 16 semanas de intenso exercício de força melhora a qualidade muscular e a sensibilidade do organismo à insulina, através da diminuição da inflamação e do aumento de adiponectina, uma proteína com propriedades anti-inflamatórias [35] que induz sensibilidade à insulina no fígado e no músculo e inibe a produção de TNF- α , assim como a ativação endotelial induzida por este. [24] Numa comparação direta de exercício aeróbico e exercício de resistência, verificou-se que ambos os tipos de exercício estavam associados a níveis mais baixos de PCR, embora a diminuição não ocorresse imediatamente após as dezasseis semanas de exercício, mas sim após 32 semanas de seguimento. [36]

Brinkley TE et al. (2009) concluíram que concentrações mais elevadas de marcadores inflamatórios, nomeadamente a IL-6, a PCR estavam associadas a um nível de atividade física mais pobre, em doentes com várias comorbilidades (doença pulmonar obstrutiva crónica, insuficiência cardíaca congestiva, risco cardiovascular elevado ou incapacidade relatada pelos próprios participantes). [27] Também em doentes renais crónicos o exercício aeróbico diminui o estado de inflamação. O volume de oxigénio máximo (VO₂max) está fortemente associado à PCR, de tal modo que indivíduos com maior capacidade aeróbica têm um menor estado de inflamação e conseqüentemente uma maior sobrevivência. [37] Por sua vez, Swardfager W et al. (2012) realizaram uma meta-análise, onde incluíram vinte e três estudos em indivíduos com doença coronária, concluindo que a prática de exercício físico durante mais de duas semanas reduziu os níveis dos marcadores inflamatórios, com maior evidência para a PCR, IL-6 e o fibrinogénio. A redução dos níveis de PCR foi mais significativa nos participantes com maior valor inicial dessa proteína. [38] A concentração de fibrinogénio aumenta com a gordura visceral, tal como a PCR. [15]

Contrariamente, surgiram estudos que demonstraram reduções não significativas dos marcadores da inflamação com a prática de exercício físico [17,22,40-42]. Campbell KL et al. (2008) concluíram que doze meses de exercício não afetou os níveis de PCR [40] e Beavers KM et al. (2010) não encontraram reduções significativas de IL-6, embora o tenham feito em estudos anteriores. [22] Estes dois estudos foram realizados em pessoas com baixos níveis de PCR e IL-6, havendo controvérsia quanto aos efeitos benéficos do exercício físico em níveis iniciais baixos.

Seis meses de exercício em indivíduos entre os 60 e os 85 anos melhoraram a função cardiorrespiratória, mas não diminuíram os níveis de PCR nem a quantidade de gordura no pescoço. [41] Bijeh N et al. (2012), num estudo realizado em mulheres de meia-idade, não conseguiram uma diminuição dos níveis de PCR, após seis meses de exercício. Não houve

igualmente redução significativa do IMC e da percentagem de massa gorda. Estes resultados são consistentes com outros já descritos na literatura, como Murtagh et al., 2005 e Tsao et al. (2009). [17] Também uma meta-análise realizada com cinco estudos obteve uma melhoria na performance física mas não uma redução dos níveis de PCR. [42] Segundo os autores, estes resultados negativos podem ser atribuídos a uma curta duração do estudo, tendo em conta que os efeitos cumulativos do exercício na PCR só se poderão refletir significativamente no decorrer de vários anos [41] ou ao facto de a dieta não ter sido fator de intervenção. [42]

Tabela 3 - Estudos de associação entre exercício físico e marcadores inflamatórios

Estudo	Participantes	Tipo de exercício	Marcadores inflamatórios	Condicionantes
A FAVOR				
Nicklas BJ et al. (2008) (LIFE)	424 idosos (70-89 anos), sem comorbilidades	12 meses de exercício aeróbico, força, equilíbrio e flexibilidade, 1-3 vezes por semana, 40-60 min por sessão	Redução de IL-6; redução de PCR associada a perda de peso	Níveis iniciais de IL-6 (redução só nos mais elevados); perda de peso
Woods JA et al. (2012)	127 idosos (media 70 anos), sem comorbilidades	10 meses de exercício cardiovascular e flexibilidade/equilíbrio	Redução de PCR no exercício cardiovascular (mais se perda de gordura)	Tipo de exercício Perda de peso
Kohut et al. (2006)	idosos, > 64 anos, sem comorbilidades	10 meses de exercício aeróbico e de flexibilidade, 30-45min, 3 vezes por semana	Redução de PCR, IL-6, e IL-18 no exercício aeróbico; TNF- α nos dois	Tipo de exercício
Elosua R et al. (2005) (InCHIANTI)	1004 idosos (\geq 65 anos), sem comorbilidades	Atividade física relatada pelos participantes durante o ano anterior; em 841 participantes caminhada 400m	Redução de PCR, IL-6, IL-1ra, TNF- α (só em homens), VS e leucócitos	Perda de peso
Harmer M et al. (2012) (Whitehall II)	4289 adultos (média 49.2 anos), sem comorbilidades	Atividade física relatada pelos participantes, durante 10 anos	Redução de PCR e IL-6	Sem
Stewart LK et al. (2007)	39 adultos jovens (18-35 anos) e 31 idosos (65-85 anos), sem comorbilidades	12 meses de exercício aeróbico e de resistência, três vezes por semana	Redução de PCR	Sem
Ogawa K et al. (2010)	21 mulheres, 85 \pm 4.5 anos, sem comorbilidades	12 meses de exercício de resistência de baixa intensidade, 40 minutos, uma vez por semana	Redução de TNF- α , PCR, SAA, HSP70	Sem
Campbell et	115 pós-menopáusicas	12 meses de exercício moderado, 5 vezes por	Redução de PCR (mais se perda de	Duração do exercício

al. (2009)	(média 60 anos), excesso de peso	semana	gordura)	Perda de peso
Brooks N et al. (2007)	62 adultos, ≥ 55 anos, com DM2	16 semanas de intenso exercício de força	Redução de PCR, aumento de adiponectina (sensibilidade à insulina)	Sem
Martins RV et al. (2010)	45 idosos (média 76 anos), sem comorbilidades	16 semanas de exercício cardiovascular, 45min, 3 vezes por semana e exercício de resistência	Redução de PCR	Perda de peso
Brinkley TE et al. (2009)	542 homens e mulheres, ≥ 55 anos, com DPOC, ICC, RCV, incapacidade	Equilíbrio, Exercício aeróbico	Níveis elevados de PCR e IL-6 em pobre atividade física	Sem
Shiraishi FG et al. (2012)	39 doentes renais crónicos, 11 também diabéticos, > 18 anos	Protocolo de Bruce (treino realizado numa passadeira, iniciado a 2.74 km/hora com uma inclinação de 10%. A cada três minutos, a velocidade e inclinação aumentam 2%)	PCR mais baixa com níveis mais elevados de VO2max	Sem
Swardfager W et al. (2012)	Meta-análise com 23 estudos em pacientes com doença coronária	Exercício de duração entre 20-80 min, 2-7 sessões por semana, durante 2-24 semanas	Redução de PCR, IL-6 e fibrinogénio	Níveis iniciais de PCR (quanto mais elevados, maior redução)
CONTRA				
Campbell KL et al. (2008)	202 adultos, 40-75 anos, IMC 29,9 kg/m ² (homens), 28.7 kg/m ² (mulheres)	12 meses de exercício aeróbico, 60 min, 6 vezes por semana	Sem redução significativa de PCR	Níveis iniciais de PCR
Beavers KM et al. (2010)	424 idosos (70-89 anos), sem comorbilidades	12 meses de exercício aeróbico, força, equilíbrio e flexibilidade, 1-3 vezes por semana, 40-60 min por sessão	Sem redução significativa de IL-6	Níveis iniciais de IL-6
Hammett CJK et al. (2004)	Idosos (60-85 anos), sem comorbilidades	6 meses de exercício	Sem redução significativa de PCR	Duração da atividade física Perda de peso
Hammett et al. (2004)	61 idosos (média 66 anos), sem comorbilidades	6 meses de exercício cardiovascular	Sem redução significativa de PCR	Níveis iniciais de PCR Perda de peso
Bijeh N et al. (2012)	19 mulheres (meia-idade), sem comorbilidades	6 meses de exercício aeróbico, 3 vezes por semana, 60 min por sessão	Sem redução significativa de leptina e PCR	Sem
Kelley GA e Kelley KS (2006)	Meta-análise com 5 estudos em pacientes com AR num estudo e sobreviventes de cancro da mama noutra. Outros participantes sem comorbilidades	Exercício supervisionado de duração entre 8-24 semanas, 15-35 min, 3-5 vezes por semana Um estudo de duração de 6 anos de exercício não supervisionado, 45-60 min	Sem redução significativa de PCR	Duração da atividade física Dieta

AR - Artrite Reumatoide; DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2; IMC – Índice de Massa Corporal; km – quilômetros; min - minutos

Estudos realizados em animais também mostram uma relação inversa entre a prática de exercício físico e os níveis de marcadores inflamatórios. Um estudo efetuado em modelos animais obesos e com diabetes *mellitus* tipo 2 demonstrou que o exercício físico previne e/ou atrasa a progressão da diabetes *mellitus*, através da redução das proteínas pró-inflamatórias e do aumento das proteínas anti-inflamatórias. Outros efeitos benéficos do exercício físico foram comprovados, como a correção da glicemia e da dislipidemia, melhoria na *compliance* das paredes arteriais, o aumento das defesas antioxidantes e a redução da disfunção das células β pancreáticas. [23] Lesniewski LA et al. (2011) recorrendo ao estudo em ratos, concluíram que a prática regular de exercício físico aeróbico exerce um efeito anti-inflamatório nas artérias, diminuindo as citocinas pró-inflamatórias na parede vascular (IL-6, IL-1, IFN- γ e TNF- α), assim como inibe a infiltração de macrófagos no tecido perivascular e na camada adventícia das artérias. [43] Outro estudo, efetuado em ratos diabéticos mostrou que após duas semanas de exercício físico moderado, a função endotelial da aorta melhorou, sem afetar o peso corporal ou as concentrações dos marcadores inflamatórios. Só após seis semanas de exercício é que se evidenciou uma redução no peso e nas concentrações plasmáticas de PCR. Mas verificou-se um aumento dos níveis de PCR após um período de exercício físico intenso. [21]

Potenciais mecanismos através dos quais o exercício pode reduzir a inflamação

Os mecanismos pelos quais o exercício físico parece reduzir a inflamação ainda não estão bem esclarecidos. Pensa-se que o exercício físico atua, principalmente, através de dois mecanismos: por um lado, reduz os níveis dos marcadores inflamatórios e, por outro, apresenta propriedades anti-inflamatórias, aumentando a produção de IL-6 pela contração muscular, o que diminui a produção de TNF- α e aumenta as citocinas anti-inflamatórias. [29]

Deste modo, encontramos-nos perante um paradoxo: a diminuição e o aumento da IL-6, provocadas pelo exercício, contribuem ambas para reduzir a inflamação. Isto porque a IL-6 é uma espada com dupla face [24]: tem propriedades inflamatórias, contribuindo para o aparecimento das doenças crónicas, e tem propriedades anti-inflamatórias, diminuindo a produção de TNF- α e aumentando a sensibilidade à insulina através da libertação de Proteína Cinase Ativada por Adenosina Monofosfato 5 (AMPK). [23]

O exercício físico regular também pode ter efeitos benéficos na redução do estado inflamatório crónico através da modulação das vias reguladas pelas sirtuinas (antioxidante, reparação de danos macromoleculares, via energética, função mitocondrial e plasticidade neuronal), [44] e das vias de sinalização intracelular e função celular reguladas pelo óxido nítrico (NO) e pelas espécies reativas de oxigénio (ROS). [13] Estas incluem o nitrogénio, o anião superóxido e o peróxido de hidrogénio, e são formadas continuamente durante toda a vida, resultando do metabolismo de oxigénio. A respiração mitocondrial é uma fonte fisiológica de ROS e alterações neste processo resultam num aumento da produção de ROS e, conseqüentemente, na disfunção de diversos processos homeostáticos, como a peroxidação lipídica, inativação enzimática e danos nas bases nucleicas. [45]

As sirtuinas são deacetilases de classe III, compostas por sete homólogos, que regulam o metabolismo e biologia celulares através da deacetilação de histonas e outros fatores

celulares, tais como p53 e Fator de Transcrição *Forkhead boxtype O* (FOXOs). Para realizarem as suas funções, usam o Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (NAD⁺) como cofator, sendo a sua atividade regulada pelo ratio NAD⁺/Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Hidreto (NADH), um marcador celular do balanço oxidativo, que por sua vez varia consoante a atividade respiratória. [46] Como estas proteínas utilizam o NAD⁺ como cofator, qualquer alteração que diminua a quantidade de NAD⁺ disponível, como a hipoxemia, a isquemia e a reoxigenação, provoca uma redução na atividade das sirtuinas. As espécies oxidativas podem afetar as vias reguladas pelas sirtuinas de duas maneiras: diminuindo os níveis de NAD⁺ ou provocando a carbonilação os aminoácidos constituintes das sirtuinas. [44]

De entre as sirtuinas, a mais estudada é a reguladora de informação silenciosa 1 (SIRT1), o homólogo mamífero da reguladora da informação silenciosa 2 (Sir2), o qual está implicado na extensão da vida em modelos animais. A SIRT1 regula a atividade de uma variedade de fatores de transcrição e co reguladores com funções no metabolismo celular, crescimento, diferenciação, apoptose, inflamação e resposta ao stresse. Exerce um efeito protetor nas doenças associadas ao envelhecimento, como as neurodegenerativas, as cardiovasculares, metabólicas e neoplásicas, [46,47] conseguindo promover uma resposta ao stresse oxidativo através de dois mecanismos: o primeiro resulta da deacetilação da proteína cinquenta e três (p53), cuja acetilação aumenta as ROS e o segundo consiste na deacetilação das FOXOs, inibindo a transcrição de genes pró-apoptóticos e aumentando a atividade daqueles envolvidos na reparação do Ácido Desoxirribonucleico (DNA) e na resistência ao stresse oxidativo. [44,47] Particularmente no coração, a SIRT1 desempenha um papel antioxidante importante através do aumento da expressão da Superóxido Dismutase Manganésio (Mn-SOD). A SIRT1 promove a deacetilação da FOXO4, a qual, por sua vez, se liga ao *promoter* do gene da SOD2. [47]

Deste modo, podemos concluir que as sirtuínas, especialmente a SIRT1, desempenham um papel benéfico não só na resistência ao stresse oxidativo, mas também na resistência a muitos outros estímulos stressantes que provocam envelhecimento celular (por exemplo, encurtamento dos telómeros), conferindo proteção aos idosos contra as doenças crónicas. [45]

Por outro lado, o envelhecimento caracteriza-se por uma regulação alterada dos genes implicados na resistência ao stresse e na regeneração e reparação dos tecidos, traduzindo uma diminuição das principais defesas antioxidantes: a peroxidase, a superóxido dismutase, as HSPs e as sirtuínas. Como o coração e o cérebro são órgãos com capacidade de replicação limitada, são os mais afetados pela diminuição da resistência ao stresse oxidativo. [45] Radak et al. (2013) demonstraram que o envelhecimento está relacionado com uma diminuição dos níveis intracelulares de NAD^+ e, conseqüentemente do *ratio* NAD^+/NADH , em vários órgãos de ratos idosos, com diminuição dos níveis de SIRT1 e aumento da acetilação da p53. Verificaram também uma diminuição do complexo mitocondrial e um aumento da oxidação do DNA. [44] Um estudo realizado em ratos idosos revelou que a libertação cardíaca de glutathiona reduzida, a qual representa a capacidade do coração inativar metabolitos de oxigénio, estava significativamente reduzida comparada com ratos mais jovens, concluindo que a tolerância oxidativa do coração diminui com a idade. [45]

Redução dos níveis dos marcadores inflamatórios

Para estudar a redução dos níveis dos marcadores inflamatórios pelo exercício físico é necessário ter em conta inúmeras condicionantes, que podem ou não influenciar o efeito do

exercício, como a idade, o sexo, as comorbilidades, sendo a mais importante o IMC (que reflete a perda de peso).

Uma vez que o tecido adiposo produz e liberta grande parte da IL-6, há quem defenda que a redução dos níveis dos marcadores inflamatórios é conseguida pela perda de peso e redução da quantidade de tecido adiposo [5,14,22,28,29,31,36,40-42,48]. O exercício físico aliado a uma dieta hipocalórica obtém melhores resultados do que a prática isolada de exercício físico. You et al. (2004), Esposito et al. (2003) e Milani et al. (2004) conseguiram obter reduções significativas de PCR quando combinaram o exercício físico com uma dieta hipocalórica. [42] Também Miller GD et al. (2008) e Moran LJ et al. (2007) perceberam que a redução dos níveis dos marcadores inflamatórios pelo exercício físico foi através da diminuição da massa corporal. [48] Clement K et al. (2004), após 28 dias de dieta hipocalórica com perda de 6 kg de massa gorda, concluíram que a expressão dos genes pró-inflamatórios no tecido adiposo diminuiu, enquanto a dos genes anti-inflamatórios aumentou. [5]

Sendo assim, a prática de exercício físico ao longo dos anos consegue obter uma redução significativa da inflamação através da perda de peso e diminuição da gordura visceral. [41] A perda de tecido adiposo contribui para a redução das citocinas inflamatórias produzidas por ele, como a IL-6, o TNF- α , o PAI-1 e angiotensinogénio, diminuindo a aterogénese e a resistência à insulina.

Contrariamente, estudos afirmam que, embora haja uma relação positiva entre a PCR e a IL-6 com a massa corporal, [12] o exercício físico é capaz de reduzir a inflamação sem que haja perda de peso, ou seja, há um certo efeito independente da prática de exercício físico [12,13,27,28,32,48]. Esteghamati A et al. (2012), tal como Tomaszewski et al. (2003) conseguiram uma redução significativa dos níveis de PCR, independentemente de qualquer fator condicionante [48]. Nicklas BJ et al. (2008) defendem que o exercício físico sem perda

de peso não tem efeito na produção ou liberação da IL-6 pelo tecido adiposo, mas é capaz de reduzir os níveis dos marcadores inflamatórios porque exerce o seu efeito através da redução da produção de IL-6 pelas células mononucleares periféricas. [28]

Mecanismo anti-inflamatório

A contração do músculo esquelético promove a produção e liberação de miocinas, que são citocinas com um efeito anti-inflamatório sistêmico e local. A IL-6, Interleucina-8 (IL-8) e Interleucina-15 (IL-15) são algumas das miocinas conhecidas hoje em dia. A IL-6 é a primeira citocina que aumenta após uma sessão de exercício físico, sendo seguida pelas IL-10 e IL-1ra [15]. A IL-10 inibe a produção de IL-1 α , IL-1 β e TNF- α , assim como a produção de quimocinas, as quais desempenham um papel essencial no recrutamento de monócitos/macrófagos e linfócitos nos locais da inflamação. A IL-1ra é um membro da família das IL-1 que se liga aos receptores sem induzir qualquer resposta intracelular. A elevação pós-exercício da IL-6 também estimula a liberação de sTNF- α , e parece induzir a produção de proteínas da fase aguda pelo fígado, muitas com propriedades anti-inflamatórias. Um pequeno aumento dos níveis de PCR ocorre no dia seguinte à atividade física de longa duração. Esta proteína induz citocinas anti-inflamatórias nos monócitos circulantes e suprime a síntese de citocinas pró-inflamatórias nos macrófagos. Por um lado, a IL-6 estimula a produção de IL-1ra, IL-10 e sTNF- α e por outro, inibe a produção de IL-1 e TNF- α . [25]

Apenas uma sessão de exercício físico moderado provoca uma pequena elevação na frequência cardíaca, mas induz um aumento do mRNA de IL-6, dezasseis vezes o valor normal, um aumento da produção e liberação da IL-6 do músculo e um aumento de cerca de

vinte vezes o valor normal da IL-6 plasmática. [18] Pequenas quantidades de IL-6 pós-exercício também são produzidas pelo tecido adiposo, cérebro e tecido peri tendinoso. [24]

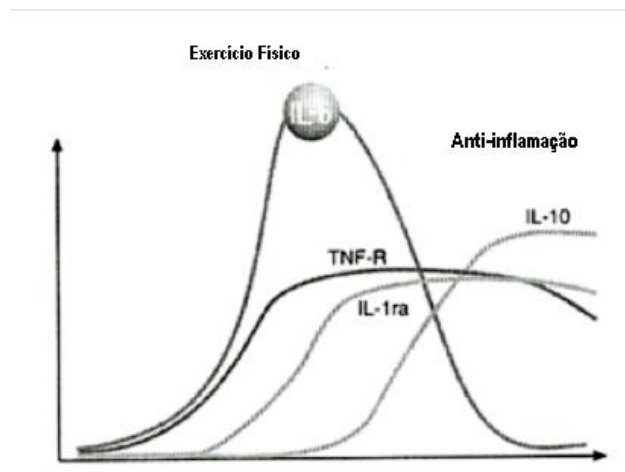


Figura 2. Efeitos após uma sessão de exercício físico: verifica-se uma elevação das citocinas: a IL-6 é a primeira a aumentar, estimulando a produção de IL-10, IL-1ra e TNF- α [33]

Assim, consegue-se criar um ambiente anti-inflamatório, onde as citocinas pró-inflamatórias não aumentam (TNF- α e IL-1 β), aumentando as citocinas anti-inflamatórias (IL-1ra e IL-10). [49,50] Uma vez que TNF- α e IL-1 β não aumentam, pode-se concluir que a cascata das citocinas induzida pelo exercício, difere daquela que é induzida pelas infecções. [25] Petersen AMW e Pedersen BK (2005) realizaram um estudo onde injetaram endotoxina de *Escherichia Coli* em voluntários saudáveis. Alguns destes andaram três horas de bicicleta antes da administração da endotoxina. Verificaram que no grupo que não praticou exercício houve um aumento de TNF- α , enquanto no outro grupo a resposta do TNF- α foi totalmente bloqueada. O exercício físico é capaz de reduzir os níveis de TNF- α não só através da IL-6, mas também por uma via independente da IL-6: pensa-se que a epinefrina libertada durante a prática de exercício inibe a resposta do TNF- α , mas este mecanismo ainda não está bem esclarecido [18,25]. Também o cortisol e os neutrófilos, cujos níveis aumentam após a prática de exercício físico, exercem efeitos anti-inflamatórios na produção de TNF- α . [24]

A IL-6 foi descoberta recentemente como o novo fator lipolítico: aumenta a lipólise e a oxidação dos ácidos gordos. [25] Pensa-se que esta citocina é um sensor de energia do músculo e que é libertada quando a concentração de glicogénio local é baixa. Assim, grandes quantidades de IL-6 são libertadas pelo músculo durante o exercício físico de forma a atuar como uma hormona, mobilizando substratos extracelulares. [24]

Conclui-se deste modo que a IL-6 sofre uma elevação após uma sessão de exercício físico, diminuindo no período pós-exercício, mas com a prática crónica de atividade física os seus valores diminuem. [14] Essa elevação depende da duração da atividade física, da intensidade do esforço, da massa muscular envolvida no exercício e da capacidade de resistência. [23]

Efeitos do exercício nas sirtuinas, NO e ROS

Tendo em conta que a SIRT1 é benéfica para o envelhecimento, mas que o próprio envelhecimento contribui para a redução da sua atividade, é interessante arranjar estratégias para tentar evitar essa redução ou, se possível, promover o seu aumento.

O exercício físico tem sido apontado como uma via pela qual se pode conseguir um aumento dos níveis da SIRT1 [44-46,51]. Pardo PS e Boriek AM (2011) obtiveram um aumento de SIRT1 duas horas após uma sessão de exercício de resistência. [46] Uma única sessão de exercício de resistência também provocou um aumento da SIRT1 nos músculos de ratos, enquanto a prática de exercício regular aumentou os níveis desta deacetilase no coração de ratos. [44]

Apesar de existir evidência do aumento de SIRT1 com o exercício físico, os mecanismos que controlam a expressão da sirtuina durante este processo são totalmente

desconhecidos. Os benefícios do exercício físico são bem conhecidos, mas pouco se sabe acerca das bases moleculares responsáveis pela sua eficácia. Na literatura têm sido descritos estudos realizados *in vivo* em humanos e *in vitro* ou *in vivo* em modelos animais, revelando uma grande dificuldade: ao contrário dos estudos efetuados em modelos animais, os estudos desenvolvidos em humanos não são capazes de mostrar as alterações celulares implementadas pelo exercício físico. Ainda, nem sempre os resultados obtidos em modelos animais traduzem de modo eficaz o que acontece nos seres humanos. [45]

Recentemente surgiram estudos que revelaram que é absolutamente necessária a expressão de Fator de resposta precoce ao crescimento 1 (Egr1) para a ativação da SIRT1 induzida pelo exercício e, conseqüentemente, para o desencadear da resposta antioxidante. A Egr1 liga-se à região *promoter* do gene da SIRT1, a qual contém dois locais de ligação da Egr1: -65 e -122. Assim, é necessária a presença de um dos elementos de Egr1 para ativar a transcrição do gene da SIRT1, através da prática de exercício físico. De realçar que com mutações no local de ligação -65, a SIRT1 aumenta na mesma após o exercício físico, mas uma mutação no local -122 aboliu completamente o efeito do exercício no *promoter* do gene da SIRT1 (Figura 5). Uma experiência realizada com miotúbulos sem Egr1 não conseguiu induzir a expressão de SIRT1 através do exercício físico. [46,47] Por outro lado, a estimulação elétrica do nervo ciático induz contrações intermitentes nos músculos gastrocnemius, produzindo um aumento do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) do Egr1 em quarenta e cinco minutos. [46] Também Pardo PS et al. (2011), detetaram um aumento do RNA da SIRT1, uma a seis horas após uma contração de estimulação máxima, obtida três horas depois do início das contrações. Estas alterações foram precedidas por elevação dos níveis de Egr1, a qual aumentou progressivamente entre uma a quatro horas após contração (Figuras 3 e 4). [47]

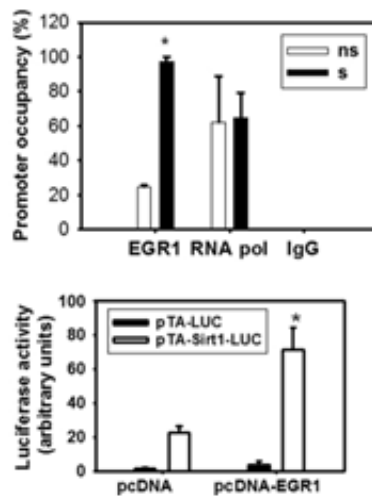


Figura 3. Efeitos da contração muscular na EGR1 e SIRT1. EGR1 liga-se ao promotor do gene da SIRT1 em dois locais: -65 e -122. Essa ligação, como se vê na imagem de cima, passa de 14% nos músculos em repouso para 90% nos músculos estimulados. O aumento da EGR1, após o exercício, promove um efeito estimulante na transcrição da SIRT1. Imagem retirada de Pardo PS et al. [47] ns – sem contração; s – contração; EGR1 - Fator de resposta precoce ao crescimento 1; SIRT1 - Reguladora de informação silenciosa 1.

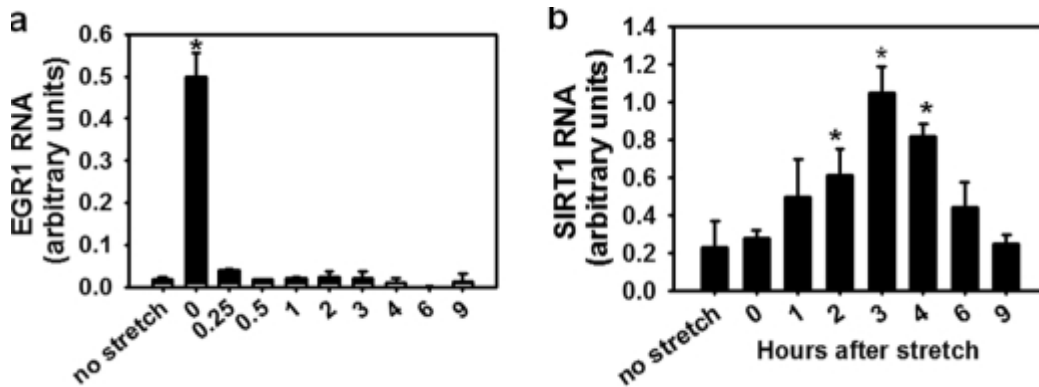


Figura 4. A contração mecânica estimula a expressão de EGR1 e SIRT1 nos miotúbulos C2C12. (a) O RNA da EGR1 aumenta imediatamente após uma contração, às 0 horas, (b) enquanto o aumento do RNA da SIRT1 não ocorre logo após o exercício, mas sim uma a seis horas após o início das contrações, com produção máxima ocorrendo ao fim de três horas. Imagem retirada de Pardo PS et al. [47] EGR1 - Fator de resposta precoce ao crescimento 1; SIRT1 - Reguladora de informação silenciosa 1; RNA – Ácido ribonucleico.

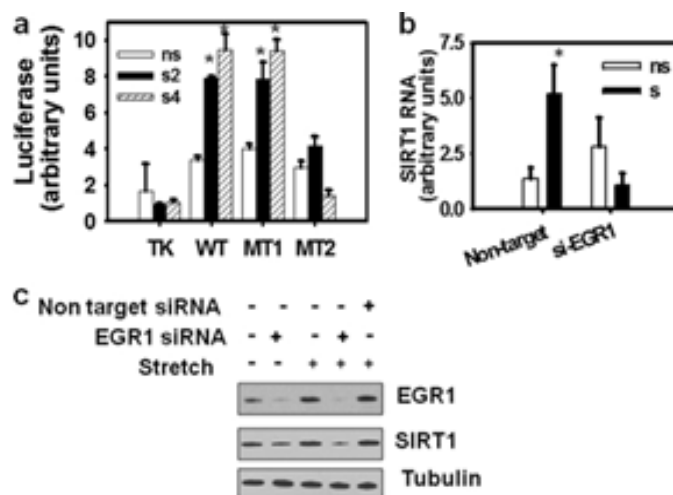


Figura 5. EGR1 é necessário para ativar a transcrição da SIRT1 após exercício. (a) Duas mutações no local de ligação -65, M1 e M2. Contrações musculares durante 2 horas (S2) e 4 horas (S4): apesar da mutação, o aumento da transcrição da SIRT1 ocorre. (b) Mutações no local de ligação -122, expressa por si-EGR1, resultando na abolição do efeito do exercício no promotor da SIRT1. (c) Nos miotúbulos sem EGR1 não se verifica aumento do RNA da SIRT1. A tubulina funciona como o controlo. Imagem retirada de Pardo PS et al. [47] EGR1 - Fator de resposta precoce ao crescimento 1; SIRT1 - Reguladora de informação silenciosa 1; RNA - Ácido ribonucleico; EGR1 siRNA - Ácido ribonucleico sem fator de resposta precoce ao crescimento 1.

Os resultados destes estudos realizados são consistentes com a hipótese de que o Egr1 é um possível candidato responsável pelo aumento da SIRT1 após a prática de exercício físico, seguindo-se a deacetilação da FOXO4 e a ativação da SOD2. [46,47] Pardo PS e Boriek AM (2011) encontraram durante o seu estudo um aspeto negativo de todo este processo: o facto de a redução das ROS pela ativação da SIRT1 ser melhor alcançada numa pessoa jovem, comparada com uma pessoa idosa. Segundo estes autores, é importante começar a prática de exercício numa idade jovem, e não só quando se começam a detetar sinais de envelhecimento ou quando já se é considerado idoso, de modo a conseguir melhores benefícios do exercício e um equilíbrio com as defesas antioxidantes prevenindo a patologia crónicas (Figura 6). [46]

O exercício também estimula a SIRT1 por aumento da atividade da Nicotinamida fosforibosiltransferase (NAMPT), que produz NAD^+ , e da Proteína desacoplada da mitocôndria 3 (UCP3). Esta proteína, também diminuída nos idosos, diminui a produção de

ROS. Deste modo, para manter a atividade antioxidante da SIRT1 no músculo, as perdas desta sirtuina, de NAMPT e NAD⁺ e UCP3 podem ser prevenidas com treino físico. [51]

Os níveis de NO e ROS aumentam temporariamente durante o exercício, devido à atividade mitocondrial e à ativação na membrana da Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato (NADPH) oxidase. Mesmo a contração passiva do músculo diafragmático está relacionada com um aumento da produção das ROS. Sendo assim, a contração muscular ativa a via MAPK responsável pela produção de ROS, as quais contribuem para a fadiga muscular e perda de força contrátil, [47] mas, por outro lado, também desempenham um papel importante na indução de mecanismos anti-inflamatórios. De que modo? NO e ROS induzem efeitos crônicos na expressão de genes moleculares, aumentando a expressão de genes que codifiquem enzimas antioxidantes e proteínas de choque de calor. Apesar de durante a prática de exercício os níveis de ROS e NO aumentarem, a prática regular de exercício acaba por os diminuir e aumentar as enzimas antioxidantes, permitindo ao músculo adaptar-se e criar mecanismos de proteção contra a exposição a ROS induzida por uma sessão de exercício. [13,52]

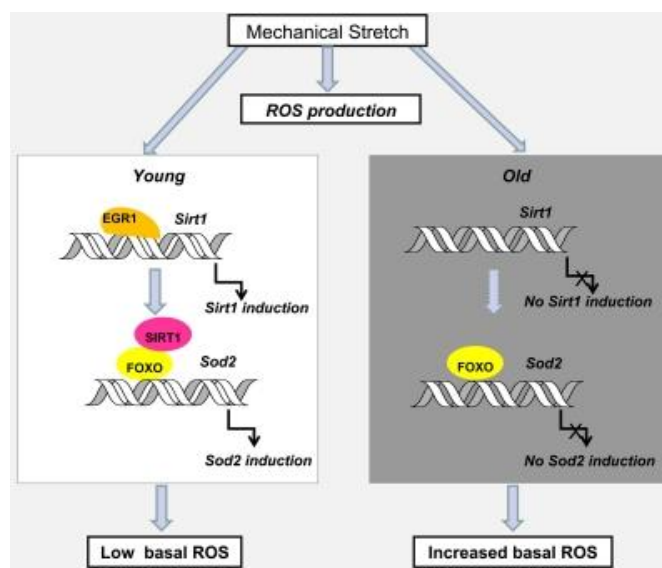


Figura 6. Efeitos do exercício físico: produção de ROS e ativação simultânea de mecanismos para ativação de enzimas antioxidantes, tendo essa ativação maior capacidade, nos jovens, para reverter o aumento das ROS

durante o exercício. O exercício aumenta a expressão de EGR1, a qual eleva a atividade da SIRT1, e esta por sua vez atua nas FOXOs, inibindo a transcrição de genes pró-apoptóticos e aumentando a atividade daqueles envolvidos na resistência ao stresse oxidativo, e induz a atividade da SOD. Imagem retirada de Pardo PS, Boriek AM. [46] EGR1 - Fator de resposta precoce ao crescimento 1; SIRT1 - Reguladora de informação silenciosa 1; ROS – Espécies reativas de oxigênio; FOXO - Fator de Transcrição Forkhead box type O ; SOD2 – Superóxido Dismutase 2.

A SIRT1 tem um papel negativo na regeneração muscular. Assim, é fundamental promover a expressão de SIRT1 no momento ideal, de modo a não interferir com a regeneração muscular. O Erg1 parece ser um mecanismo que consegue promover o aumento da SIRT1 durante um curto período de tempo, evitando danos musculares, apenas beneficiando dos efeitos da SIRT1 na resposta ao stresse e às ROS. [46]

Discussão

A população está a envelhecer ao longo das décadas. A preocupação com a saúde dos idosos ganha cada vez mais relevância. Sendo uma faixa etária mais frágil, é necessário ter cuidados extras com a polimedicação, as interações medicamentosas e os efeitos secundários. Também, o índice de pobreza nos idosos aumentou, e a capacidade financeira para comprar tantos medicamentos diminuiu. Assim, torna-se importante procurar estratégias terapêuticas alternativas e mais baratas. O exercício físico surge, pelos seus grandes benefícios como uma boa alternativa, uma vez que não tem custos e se comprovou melhorar a qualidade do envelhecimento. Tem um efeito anti-inflamatório, antioxidante, aumenta a sensibilidade à insulina e melhora o perfil lipídico e a componente vascular, contribuindo consequentemente para a redução do risco cardiovascular. [23,24,37] O aumento da prática de exercício físico aumenta autonomia física, aumentando a flexibilidade, a funcionalidade, a resistência óssea, melhora também a qualidade do sono e o controlo do peso e diminui a incidência de doenças

crônicas e o risco de fratura. [1] Nahas (2003) constata que existem fortes evidências de que os indivíduos fisicamente ativos têm uma maior esperança de vida, com maior qualidade de vida. Conseqüentemente, os custos relativos à saúde pública podem ser sensivelmente menores nas populações que praticam exercício físico. [2]

Sabemos que o exercício tem inúmeros efeitos benéficos, embora o seu efeito na inflamação crônica ainda seja alvo de alguma controvérsia. Existem numerosos estudos que afirmam que o exercício reduz os níveis dos marcadores inflamatórios, mas por outro lado, há estudos que contrariam essa informação. Analisando a tabela 2 podemos constatar que inúmeras condicionantes precisam de ser avaliadas quando se tenta perceber a relação existente entre o exercício e os marcadores da inflamação, tais como o tipo de exercício realizado, a duração e o modo como ele é executado e vigiado, o tipo de pessoas que o praticam e ainda os níveis iniciais dos marcadores inflamatórios. Alguns autores defendem que o exercício físico é capaz de exercer um efeito independente na redução dos marcadores inflamatórios, sem qualquer fator condicionante, outros defendem que é através da perda de peso que o exercício consegue ter efeitos benéficos, através da redução da quantidade de tecido adiposo e, conseqüentemente, da produção de IL-6. Também, o tipo de exercício físico praticado tem relevância, uma vez que para uns a redução só se verifica com o exercício aeróbico, e para outros qualquer tipo de atividade física consegue baixar os níveis de marcadores inflamatórios. Por exemplo, para o tratamento da sarcopenia, o exercício de resistência tem alcançado efeitos muito positivos, diminuindo a incapacidade física dos idosos. O mesmo se passa em relação à duração da prática de exercício físico, na medida em que alguns estudos que não encontraram uma relação inversa entre o exercício e os marcadores inflamatórios, apresentam como uma das limitações a curta duração do estudo.

Certos autores concluíram que os níveis iniciais de PCR e IL-6 interferem com os resultados finais: uns afirmam que a redução destes marcadores, com o exercício físico, é

mais acentuada se os níveis iniciais forem mais elevados, outros só conseguem mesmo uma redução com níveis iniciais forem altos, não obtendo qualquer diminuição se os níveis iniciais de PCR e IL-6 forem baixos. Assim, como os doentes com comorbilidades se associam a níveis mais elevados de marcadores inflamatórios, pode-se concluir que são estes que beneficiam mais com a prática de exercício físico. De entre todas as condicionantes a ter em conta, a perda de peso e, conseqüentemente a perda de tecido adiposo, e os níveis iniciais de marcadores inflamatórios são as que mais relevância ganham no estudo do papel do exercício físico.

O exercício físico contribui para reduzir a incidência das doenças crónicas, principalmente através de três mecanismos: reduz os níveis dos marcadores inflamatórios, exerce um efeito anti-inflamatório através da produção de IL-6 e ainda tem um efeito antioxidante, através do aumento dos níveis de SIRT1, NAMPT e UCP3. O exercício de resistência não só estimula a atividade da SIRT1, através da indução da expressão de Egr1 e do aumento do NAD⁺ pelo NAMPT, como melhora a incapacidade causada pela sarcopenia.

A IL-6 aparece então como uma citocina com propriedades inflamatórias por um lado, induzindo resistência à insulina e aumentando a incidência das doenças crónicas associadas ao envelhecimento, e por outro, com propriedades anti-inflamatórias, diminuindo os níveis de outras citocinas pró-inflamatórias e aumentando a sensibilidade à insulina.

Um dos maiores desafios da atualidade é aumentar o número de pessoas idosas que praticam exercício físico. Schutzer (2004) constatou que os idosos indicam a sua saúde como principal obstáculo à prática de exercício físico. Outras barreiras apontadas por este grupo etário são a falta de prescrição médica, as perceções que têm da prática de exercício físico na infância e a falta de conhecimento sobre os benefícios do exercício físico. [1] Deve ter-se em atenção o facto de as pessoas idosas, obesas e/ou sedentárias, são as que geralmente estão associadas a níveis de inflamação mais elevados, apresentam mais entraves e dificuldades à

prática de exercício físico. Deste modo, é necessário adaptar o exercício a cada pessoa, o qual deve ser realizado moderadamente e de acordo com as capacidades de cada um.

Conclusão

O exercício físico reduz os níveis dos marcadores inflamatórios e, conseqüentemente, melhora a morbidade e mortalidade no envelhecimento, prevenindo o aparecimento de doenças crônicas. A IL-6, a PCR e o TNF- α são os mais associados ao envelhecimento e têm sido os mais estudados. Mas a associação entre o tipo, a intensidade e a duração do exercício físico necessárias para obter essa redução ainda não está esclarecida. Também o meio pelo qual o exercício produz efeitos anti-inflamatórios não está bem definido: algumas citocinas, como a IL-6, são libertadas em grande quantidade pelo músculo durante uma sessão aguda de exercício físico, mas paradoxalmente a prática regular de exercício tem sido associada a uma diminuição dos níveis de marcadores inflamatórios. Pensa-se que o seu efeito benéfico a longo prazo possa ser devido em grande parte à resposta anti-inflamatória criada por uma sessão aguda de exercício físico, mediada pela IL-6 produzida pelo músculo. Mas essa ligação ainda não foi bem definida. [25,32]

Deste modo, mais estudos serão necessários a fim de perceber melhor estas relações, assim como os níveis basais de marcadores inflamatórios a partir dos quais há benefício da prática de exercício físico. O mesmo se aplica a estudos na área das sirtuínas, com o objetivo de compreender totalmente os meios pelos quais o exercício é capaz de aumentar a SIRT1.

Os marcadores inflamatórios começam a aumentar ainda na meia-idade. A PCR encontra-se elevada em 46% dos americanos entre os 45 e os 65 anos. [15] Deverão ser realizados estudos em pessoas mais novas, para que se possa começar a combater logo desde

início a elevação dos marcadores inflamatórios, assim como obter melhores efeitos antioxidantes e, conseqüentemente tentar evitar o aparecimento de algumas doenças crónicas.

Lista de acrónimos

AMPK - Proteína cinase ativada por Adenosina Monofosfato 5

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

Egr1 - Fator de resposta precoce ao crescimento 1

FOXO - Fator de Transcrição *Forkhead boxtype O*

HSP70 - Proteína de choque de calor 70

IFN- γ - Interferon γ

IL-1 - Interleucina-1

IL-10 - Interleucina-10

IL-15 - Interleucina-15

IL-1ra - Antagonista do recetor de Interleucina-1

IL-1 β - Interleucina 1 β

IL-6 - Interleucina-6

IL-8 - Interleucina-8

IMC - Índice de Massa Corporal

IRS-1 - Substrato 1 do recetor da insulina

LIFE - *The Lifestyle Interventions and Independence for Elders trial*

Mn-SOD – Superóxido Dismutase Manganésio

mRNA - Ácido Ribonucleico mensageiro

NAD⁺ - Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo

NADH - Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Hidreto

NADPH - Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato

NAMPT – Nicotinamida fosforibosiltransferase

NO - Óxido nítrico

OMS - Organização Mundial de Saúde

p53 - proteína cinquenta e três

PAI-1 - Inibidor do ativador do plasminogénio 1

PCR - Proteína C Reativa

HSP70 - Proteína de choque térmico 70

ROS - Espécies reativas de oxigénio

SAA - Amiloide sérica A

Sir2 - Reguladora da informação silenciosa 2

SIRT1 - Reguladora de informação silenciosa 1

SOD2 – Superóxido Dismutase 2

sTNF- α - recetores solúveis do Fator de Necrose Tumoral- α

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral- α

UCP3 - Proteína desacoplada da mitocôndria 3

VO₂max - Volume de oxigénio máximo

Agradecimentos

À Professora Doutora Anabela Mota Pinto, pela credibilidade, pelo apoio, pelo incentivo e pela disponibilidade demonstrada.

À Leonor Malva Salguinho, pela disponibilidade e pela bibliografia fornecida.

Ao Tiago, meu namorado, pelo apoio, incentivo e interesse pelo meu trabalho.

Aos meus pais e irmãos, pelo apoio, pela força e ajuda fornecida quando necessária.

À minha família, pela preocupação e força que me transmitiram durante todo este processo.

Bibliografia

1. Tavares AD. Idosos e Atividade Física- programas, qualidade de vida e atitudes. Secção Autónoma de Ciências da Saúde: Universidade de Aveiro; 2010.
2. Franceschi C. Inflammation as a Major Characteristic of Old People: Can It Be Prevented or Cured? *Nutrition Reviews*. 2007 (II); 65(12): S173-S176.
3. Weinert BT, Timiras PS. Invited Review: Theories of aging. *J Appl Physiol* 95 2003:1706-1716.
4. Pinto AM, Botelho MA. Fisiopatologia do Envelhecimento. In Pinto AM, Coord. *Fisiopatologia – Fundamentos e Aplicações*. Lidel. 2009. p. 493-514.
5. Nicklas BJ, You T, Pahor M. Behavioural treatments for chronic systemic inflammation: effects of dietary weight loss and exercise training. *CMAJ*. 2005 April 26;172(9):1199-1209.
6. Brandt C, Pedersen BK. The Role of Exercise-Induced Myokines in Muscle Homeostasis and the Defense against Chronic Diseases. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:520258.
7. Navarrete-Reyes AP, Montaña-Álvarez M. Inflammaging. Envejecimiento de origen inflamatorio. *Rincón del Residente*. Julio-Agosto 2009; 61(4):327-336.

8. Herrera MD, Mingorance C, Rodríguez-Rodríguez R, Sotomayor MA. Endothelial dysfunction and aging: An update. *Ageing Research Reviews* 9 (2010) 142–152
9. Tiainen K, Hurme M, Hervonen A, Luukkaala T, Jylhä M. Inflammatory Markers and Physical Performance Among Nonagenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010 June;65(6):658–663.
10. Prasad S, Sung B, Aggarwal BB. Age-associated chronic diseases require age-old medicine: Role of chronic inflammation. *Preventive Medicine* 54 (2012) S29–S37.
11. Chung HY, Lee EK, Choi YJ, Kim JM, Kim DH, Zou Y et al. Molecular Inflammation as an Underlying Mechanism of the Aging Process and Age-related Diseases. *J Dent Res* 2011;90(7):830-840.
12. Stewart LK, Flynn MG, Campbell WW, Craig BA, Robinson JP, Timmerman KL, et al. The Influence of Exercise Training on Inflammatory Cytokines and C-reactive Protein. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(10):1714-1719.
13. Nicklas BJ, Brinkley TE. Exercise Training as a Treatment for Chronic Inflammation in the Elderly. *Exerc Sport Sci Rev*. 2009 October;37(4):165-170.
14. Singh T, Newman AB. Inflammatory markers in population studies of aging. *Ageing Res Rev*. 2011 July;10(3):319-329.

15. Torney K, Sowers M, Zheng H, Jackson EA. Physical functioning related to C-reactive protein and fibrinogen levels in mid-life women. *Exp Gerontol*. 2009 December;44(12):799-804.
16. Thompson A, Mikua C, Rodarte RQ, Distefano B, Priest EL, Sinclair E, et al. Inflammation and Exercise (INFLAME): study rationale, design, and methods. *Contemp Clin Trials*. 2008 May;29(3):418-427.
17. Bijeh N, Hosseini SA, Hejazi K. The Effect of Aerobic Exercise on Serum C-Reactive Protein and Leptin Levels in Untrained Middle-Aged Women. *Iran J Public Health*. 2012; 49(9):36-41.
18. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 98 2005;1154-1162.
19. Zacho J, Tybjærg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically Elevated C-Reactive Protein and Ischemic Vascular Disease. *N Engl J Med* 2008;359:1897-908.
20. Schunkert H, Samani NJ. Elevated C-Reactive Protein in Atherosclerosis — Chicken or Egg? *N Engl J Med* 2008 Oct 30;359:18. Disponível em www.nejm.org.

21. Sallam N, Khazaei M, Laher I. Effect of Moderate-Intensity Exercise on Plasma C-Reactive Protein and Aortic Endothelial Function in Type 2 Diabetic Mice. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:149678.
22. Beavers KM, Hou FC, Isom S, Kritchevsky SB, Church T, Goodpaster BH, et al. Long-Term Physical Activity and Inflammatory Biomarkers in Older Adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2010 December;42(12):2189-2196.
23. Teixeira-Lemos E, Nunes S, Teixeira F, Reis F. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidante and anti-inflammatory properties. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:12.
24. Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *Journal of Leukocyte Biology* 2005; 78.
25. Petersen AMW, Pedersen BK. The role of IL-6 mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2006; 57(10):43-51.
26. International Working Group on Sarcopenia. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology and Consequences. *J Am Med Dir Assoc.* 2011 May; 12(4):249-256.

27. Brinkley TE, Leng X, Miller ME, Kitman DW, Pahor M, Berry MJ, et al. Chronic Inflammation is Associated With Low Physical Function in Older Adults Across Multiple Comorbidities. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 April;64A(4):455-461.
28. Nicklas BJ, Hou FC, Brinkley TJ, Church T, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Exercise Training and Plasma C-reactive Protein and Interleukin-6 in the Elderly. *J Am Geriatr Soc*. 2008 November;56(11):2045-2052.
29. Woods JA, Wilund KR, Martin SA, Kistler BM. Exercise, Inflammation and Aging. *Aging Dis*. 2012 February;3(1):130-140.
30. Kohut MI, McCann DA, Russell DW, Konopka DN, Cunnick JE, Franke WD, et al. 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*. 2006;20:202-209.
31. Elosua R, Bartali B, Ordovas JM, Corsi AM, Laurentani F, Ferrucci L. Association Between Physical Activity, Physical Performance, and Inflammatory Biomarkers in an Elderly Population: The InCHIANTI Study. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES*. 2005;60A(6):760-767.
32. Hamer M, Sabia S, Batty D, Shipley MJ, Tabák AG, Singh-Manoux A, et al. Physical Activity and Inflammatory Markers Over 10 Years. American Heart Association [homepage na internet]. Disponível em <http://cir.ahajournals.org>

33. Ogawa K, Sanada K, Machida S, Oktusu M, Suzuki K. Resistance Exercise Training-Induced Muscle Hypertrophy Was Associated with Reduction of Inflammatory Markers in Elderly Women. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:171023.
34. Campbell PT, Campbell KL, Wener MH, Wood BL, Potter JD, McTiernan A, et al. A yearlong exercise intervention decreases CRP among obese postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41:1533-1539.
35. Brooks N, Layne JE, Gordon PL, Roubenoff R, Nelson ME, Castaneda-Sceppa C. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. *Int J Med Sci.* 2007;4(1):19-27.
36. Martins RA, Neves AP, Coelho-Silva MJ, Verissimo MT, Teixeira AM. The effect of aerobic versus strength-based training on high-sensitivity C-reactive protein in older adults. *European journal of applied physiology.* 2010;110:161-169.
37. Shiraishi FG, Belik FS, Silva VRO, Martin LC, Hueb JC, Gonçalves RS, et al. Inflammation, Diabetes, and Chronic Kidney Disease: Role of Aerobic Capacity. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:750286.
38. Swardfager W, Hermann N, Cornish S, Mazereeuw G, Marzolini S, Sham L, et al. Exercise Intervention and Inflammatory Markers in Coronary Artery Disease. *Am Heart J.* 2012;163(4):666-676.

39. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR. Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1056-1061.
40. Campbell KL, Campbell PT, Ulrich CM, Wener M, Alfano CM, Foster-Schubert K, et al. No reduction in C-reactive protein following a 12-month randomized controlled trial of exercise in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 July;17(7):1714-1718.
41. Hammett CJK, Oxenham HC, Baldi JC, Doughty RN, Ameratunga R, French JK, et al. Effect of Six Months' Exercise Training on C-Reactive Protein Levels in Healthy Elderly Subjects. *JACC.* December 2004;44(12):2410-9.
42. Kelley GA, Kelley KS. Effects of aerobic exercise on C-reactive protein, body composition, and maximum oxygen consumption in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism Clinical and Experimental* 2006;55:1500-1507.
43. Lesniewski LA, Durrant JR, Connell MI, Henson GD, Black AD, Donato AJ, et al. Aerobic exercise reverses arterial inflammation with aging in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011 September;301(3):H1025-H1032.

44. Radak Z, Koltai E, Taylor AW, Higuchi M, Kumagai S, Ohno H, et al. Redox regulating sirtuins in aging, caloric restriction and exercise. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013 Jan 20. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.004>.
45. Corbi G, Conti V, Russomanno G, Rengo G, Vitulli P, Ciccarelli AL, et al. Is Physical Activity Able to Modify Oxidative Damage in Cardiovascular Aging? *Oxid Med Cell Longev*. 2012; 2012: 728547.
46. Pardo PS, Boriek AM. The physiological roles of Sirt1 in skeletal muscle. *Aging (Albany NY)*. 2011 April; 3(4): 430-437.
47. Pardo PS, Mohamed JS, Lopez MA, and Boriek AM. Induction of Sirt1 by Mechanical Stretch of Skeletal Muscle through the Early Response Factor EGR1 Triggers an Antioxidative Response. *J Biol Chem*. 2011 January 28; 286(4): 2559–2566.
48. Esteghamati A, Morteza A, Khalitzadeh O, Anvari M, Noshad S, Zandieh A, et al. Physical Inactivity is Correlated with Levels of Quantitative C-reactive Protein in Serum, Independent of Obesity: Results of the National Surveillance of Risk Factors of Non-communicable Diseases in Iran. *Health Popul Nutr*. 2012 March;30(1):66-72.
49. Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a Mean to Control Low-Grade Systemic Inflammation. *Mediators Inflamm*. 2008;2008:109502.

50. Brandt C, Pedersen BK. The Role of Exercise-Induced Myokines in Muscle Homeostasis and the Defense against Chronic Diseases. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:520258.
51. Koltai E, Szabo Z, Atalay M, Boldogh I, Naito H, Goto S, et al. Exercise alters SIRT1, SIRT6, NAD and NAMPT levels in skeletal muscle of aged rats. *Mech Ageing Dev.* 2010 January; 131(1): 21–28.
52. Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clin Chim Acta.* 2010; 411:785-793.