

Exercício físico, processo inflamatório e adaptação: uma visão geral

Physical exercise, inflammatory process and adaptive condition: an overview

Fernando Oliveira Catanho da Silva ¹
Denise Vaz Macedo ¹

Resumo – O exercício físico induz inflamação, evento que ocorre para promover o reparo e remodelamento tecidual após o trauma. A ativação do processo inflamatório é local e sistêmico, valendo-se para isso de diversas células e componentes secretados. O objetivo é restabelecer a homeostasia orgânica após uma única sessão ou após diversas sessões de exercícios. A resposta de fase aguda consiste de ações integradas entre leucócitos, citocinas, proteínas de fase aguda, hormônios e outras moléculas sinalizadoras que controlam a resposta tanto a uma sessão de exercícios como também direcionam as adaptações decorrentes do treinamento. Nessa revisão, apresentaremos um panorama geral sobre inflamação e exercício físico, e os dados na literatura sobre marcadores de inflamação em resposta a diferentes protocolos experimentais. Os resultados obtidos apontam respostas distintas sobre o processo inflamatório em relação aos efeitos agudos ou crônicos dos exercícios. De forma geral, uma única sessão de exercício físico intenso induz um estado pró-inflamatório, representado por leucocitose transitória, em decorrência de neutrofilia, monocitose e linfocitose, seguida de supressão parcial da imunidade celular. Também têm sido observados aumentos nas concentrações séricas da enzima creatina quinase, proteína C-reativa e moléculas de adesão celular, além do aumento na secreção de cortisol e citocinas. Já o treinamento físico sistematizado pode levar a um estado anti-inflamatório local e sistêmico. Esse ambiente anti-inflamatório viabilizaria a adaptação e, ao mesmo tempo, protegeria o organismo contra o desenvolvimento de patologias inflamatórias crônicas e dos efeitos nocivos do *overtraining*, quando parece prevalecer um estado pró-inflamatório e pró-oxidante crônico e sistêmico.

Palavras-chave: Exercício físico; Processo inflamatório; Adaptação; Sobre-treinamento; Citocinas.

Abstract – *Physical exercise induces inflammation, a physiological response that is part of immune system activity and promotes tissue remodeling after exercise overload. The activation of the inflammatory process is local and systemic and is mediated by different cells and secreted compounds. The objective is to reestablish organ homeostasis after a single bout of exercise or after several exercise sessions. The acute-phase response involves the combined actions of activated leukocytes, cytokines, acute-phase proteins, hormones, and other signaling molecules that control the response to an exercise session and guide the adaptations resulting from training. This review provides an overview of the inflammatory process related to exercise and literature data regarding markers of inflammation in response to different experimental protocols. The results obtained indicate distinct inflammatory responses to acute and chronic exercise. In general, acute exercise induces a proinflammatory response characterized by transient leukocytosis (neutrophilia, monocytosis, and lymphocytosis), followed by a partial cellular immunosuppressive state. An increase in serum concentrations of creatine kinase, C-reactive protein and cell adhesion molecules is also observed, in addition to an increased secretion of cortisol and cytokines. In contrast, chronic exercise results in a local and systemic anti-inflammatory response that promotes tissue adaptation and protects the organism against the development of chronic inflammatory diseases and against the effects of non-functional overtraining, a condition in which a systemic and chronic proinflammatory and pro-oxidant state seems to prevail.*

Key words: Adaptive condition; Cytokines; Inflammatory process; Overtraining; Physical exercise.

¹ Universidade Estadual de Campinas; Instituto de Biologia; Departamento de Bioquímica. Laboratório de Bioquímica do Exercício. Campinas, São Paulo, Brasil.

Recebido em 22/06/10
Revisado em 03/09/10
Aprovado em 17/02/11



Licença: Creative Commons

INTRODUÇÃO

O processo inflamatório ou inflamação caracteriza-se como uma resposta de defesa do organismo frente a um agente agressor, cujo objetivo é promover a cura/reparo. A magnitude desse processo é regulada por fatores pró e anti-inflamatórios. A inflamação é considerada um processo altamente benéfico e necessário quando relacionada ao treinamento físico regular e sistematizado, uma vez que em conjunto com a ação de hormônios e outras moléculas sinalizadoras é responsável pela regeneração e reparo das estruturas danificadas¹. Nesse contexto, objetivamos caracterizar e contextualizar a inflamação no âmbito do exercício físico através de um amplo levantamento de artigos, originais – incluindo estudos transversais e longitudinais – e revisões, publicados em revistas internacionais, de elevado fator de impacto (acima de 1,5). Para isso, utilizamos a base de dados eletrônica PUBMED/MEDLINE, dando preferência para os artigos publicados a partir do ano 2000, utilizando como principais descritores os termos *inflammatory response*, *immune function*, *exercise training*, *overtraining syndrome*, *cytokines*, *acute phase response*, *injury*, *repair* e *skeletal muscle*. Selecionamos e analisamos um “n” total de 116 artigos, na íntegra, sendo parte destes componentes deste manuscrito, priorizando para tal escolha os marcadores inflamatórios utilizados.

SOBRECARGA E ADAPTAÇÃO

O princípio da sobrecarga é um dos princípios do treinamento necessários para a melhora do desempenho físico. Pressupõe que devem ser aplicadas sobrecargas progressivas de esforço durante as sessões de treino, a fim de provocar um distúrbio da homeostasia celular e a consequente resposta a esse estresse. As sobrecargas podem ser manipuladas através das seguintes variáveis: carga, duração, pausa entre estímulos, ação muscular, velocidade de execução do movimento, frequência dos exercícios/semana, número de exercícios/sessão, amplitude dos movimentos e combinação dos exercícios na sessão².

A aplicação de sobrecarga provoca microtraumas de graus variados no tecido muscular estriado esquelético, tecido conjuntivo e tecido ósseo. Esses microtraumas são considerados como danos temporários e reparáveis, porque resultam em uma resposta inflamatória aguda, orquestrada, dentre outros, por neutrófilos e macrófagos³, cuja função é a limpeza, reparo e desenvolvimento dos tecidos previamente danificados³.

Especialmente em relação ao tecido muscular estriado esquelético, os microtraumas são dependentes da intensidade do esforço e incluem ruptura da matriz extracelular, lâmina basal e do sarcolema. Podem resultar na liberação para a corrente sanguínea de proteínas intracelulares como a mioglobina, lactato desidrogenase, aspartato aminotransferase e creatina quinase (CK)⁴. Podem, ainda, causar danos ao material contrátil e às proteínas do citoesqueleto, juntamente com uma desorganização na estrutura miofibrilar, rompimento, alargamento ou prolongamento da linha Z com subsequente comprometimento da ancoragem dos filamentos finos e ligação das fibras adjacentes⁴.

Quando é respeitado o tempo de descanso necessário para a recuperação dos efeitos agudos do esforço físico, ocorre adaptação positiva do tecido muscular estriado esquelético e estruturas adjacentes, no sentido de um remodelamento morfológico e metabólico das miofibrilas⁵. Ou seja, o processo adaptativo envolve a ativação de vias de sinalização intracelulares e subsequente ativação gênica que pode resultar em alterações na massa muscular, nas propriedades contráteis e nas respostas metabólicas⁶. Essa sinalização protéica é dependente da especificidade dos exercícios empregados, e se reflete no aumento de rendimento em capacidades biomotoras diversas².

MICROTRAUMAS E RESPOSTA INFLAMATÓRIA

O mecanismo de reparo do dano é altamente sincronizado, e pode ser dividido basicamente em três fases: uma fase degenerativa seguida de uma fase regenerativa, e uma terceira fase de remodelamento do tecido danificado⁵. Constitui um quadro complexo, no qual as células inflamatórias promovem tanto dano quanto regeneração. Isso é feito através da ação combinada de espécies reativas de O₂ (EROs), antioxidantes enzimáticos e de baixo peso molecular, fatores de crescimento, hormônios e citocinas, que mantêm um equilíbrio entre atividades pró e antioxidantes e pró e anti-inflamatórias^{7,8}.

A primeira fase do reparo é disparada pela lesão do sarcolema. Essa lesão favorece a liberação dos eicosanóides, em especial as prostaglandinas, prostaciclina, leucotrienos e tromboxanas⁵. Estes eicosanóides derivam do ácido araquidônico, constituinte dos fosfolipídios das membranas celulares, especialmente aquelas do sistema imunológico, funcionando na regulação da vasodilatação, da

atividade quimiotática e do aumento na permeabilidade do endotélio vascular, inerentes à inflamação tecidual^{5,7,8}. Conjugados, estes fatores viabilizam o influxo de células inflamatórias para o local lesionado, fenômeno denominado de diapedese.

Os neutrófilos são a primeira subpopulação de leucócitos a migrar para o tecido⁸. Apresentam um pico após 60 minutos do exercício, que pode perdurar por até 5 dias. Simultaneamente, há também um aumento na exportação dos neutrófilos da medula óssea para a corrente sanguínea, mediado pela ação do cortisol e da interleucina-6⁸.

A principal função dos neutrófilos é a remoção, por fagocitose, dos elementos indesejáveis relacionados à lesão tecidual. Essa ação é considerada ponto de partida para as respostas subsequentes de reparo e crescimento tecidual⁸. Para isso, os neutrófilos ativados liberam proteases lisossomais que degradam as proteínas locais. Formam também EROs como resultado da ação da enzima NADPH oxidase, através de um processo conhecido como *burst* respiratório e também pela ativação da enzima mieloperoxidase⁸. A resposta mediada pelos neutrófilos deve ser aguda e muito bem regulada, a fim de preservar a integridade das células e tecidos ao redor de onde o evento inflamatório está ocorrendo, e evitar a exacerbação do dano através de um aumento na produção de EROs^{6,8}.

Os monócitos formam a segunda subpopulação de leucócitos a aparecer no local danificado. Quando essas células saem da circulação e migram para os tecidos passam a ser chamados de macrófagos⁸. Recentemente, surgiram evidências de que a função dos macrófagos que invadem precocemente o local lesionado (entre 24-48h) é diferente daqueles que aparecem mais tardiamente (entre 48-96h). Os últimos teriam um papel mais ativo no reparo muscular enquanto que os primeiros teriam como principal função a remoção do tecido danificado⁹.

De fato, estudos *in vitro* e *in vivo* confirmaram que os macrófagos exercem uma função importante no reparo e crescimento do tecido lesado, provavelmente, pela secreção de moléculas pró-regenerativas^{7,9}. Dentre essas, destacam-se alguns hormônios, como o fator de crescimento semelhante à insulina e algumas citocinas reguladoras do crescimento celular, como o fator de crescimento dos fibroblastos, e o TGF- β ¹⁰. Essas citocinas atuam no recrutamento e ativação dos fibroblastos que secretam moléculas de colágeno, contribuindo para a regeneração tecidual. Além disso, sinalizam a ativação, proliferação e diferenciação de células-satélite musculares, importantes para a reestruturação tecidual¹¹. Os macrófagos

secretam, ainda, diversas outras moléculas, como quimiocinas e prostaglandinas, além de EROs⁸.

Os linfócitos são, também, importantes no processo de regeneração tecidual pós-exercício, quando respondem de uma forma bifásica. Exibem aumento durante e imediatamente após o esforço, especialmente, das células *Natural Killer* (NK), seguido de queda, que pode perdurar por várias horas (principalmente dos linfócitos T e das células NK), induzindo perda de sua capacidade funcional. Tais alterações podem levar a um quadro de imunossupressão transitória⁷. Essa imunossupressão parece estar relacionada a maior susceptibilidade a infecções do trato respiratório superior de atletas, um efeito agudo do exercício exaustivo e prolongado¹¹.

A imunossupressão aguda também pode estar associada à diminuição na atividade de neutrófilos e monócitos, menor secreção de citocinas, *burst* respiratório atenuado, menor capacidade quimiotática dos neutrófilos e menor expressão dos receptores *Toll-like* (TL) pelos monócitos, responsáveis pelo reconhecimento de tecidos danificados no organismo^{7,12,13}. O cortisol parece coadjuvar nesse ambiente imunossupressor, conhecido na literatura como “janela imunológica”⁵. O fenômeno da janela aberta parece relacionado à maior possibilidade de instalação de quadros infecciosos no pós-exercício^{7,12}.

RESPOSTA DE FASE AGUDA

Um ponto importante a ser considerado em relação ao processo inflamatório é que a resposta local, descrita acima, normalmente é acompanhada por uma resposta sistêmica, chamada de resposta de fase aguda¹⁴. O objetivo da resposta de fase aguda é ajustar a homeostasia para o reparo tissular. Ou seja, dentro de poucas horas, após a ativação da inflamação localizada, o organismo pode apresentar uma variedade de alterações sistêmicas fisiológicas e comportamentais (conhecida também como *Sickness Behavior*), dependentes, principalmente, da intensidade e duração do estímulo estressor¹⁴. Algumas delas estão apresentadas no Quadro 1.

Uma das respostas mais importantes e estudadas da fase aguda envolve o aumento na síntese hepática, com consequente aumento na corrente sanguínea, das chamadas proteínas de fase aguda⁵. Dentre elas, destacam-se a proteína C-reativa (PCR), a-1-glicoproteína ácida, amilóide sérico-A, a-2-microglobulina, haptoglobina, fibrinogênio, transferrina e ceruloplasmina, dentre outras^{15,16}. Cada uma dessas proteínas exerce funções específicas no contexto inflamatório. Em contrapartida,

existem algumas proteínas que têm sua concentração diminuída na fase aguda, a fim de disponibilizar substratos para as proteínas de fase aguda positivas. São chamadas de proteínas de fase aguda negativas. Dentre elas destaca-se a albumina¹⁵.

Quadro 1. Principais alterações orgânicas que podem ocorrer durante a resposta de fase aguda. *Adaptado de Ceciliane et al.¹⁵; PFA=Proteínas de Fase Aguda; ACTH=Hormônio Adrenocorticotrófico; GH=Hormônio do Crescimento.*

ALTERAÇÕES	RESPOSTAS BIOLÓGICAS
BIOQUÍMICAS	Aumento do catabolismo protéico
	Aumento da lipogênese hepática
	Aumento da lipólise no tecido adiposo
	Aumento da gliconeogênese
	Queda na [Zinco] e [Ferro] no plasma
	Aumento da [citocinas] no plasma
	Aumento da síntese hepática das PFA
FISIOLÓGICAS	Aumento da síntese de fatores quimio-táticos
	Febre
	Aumento da secreção de ACTH, cortisol, glucagon, catecolaminas, GH
	Alteração na hematopoiese
	Desenvolvimento de quadro anêmico
COMPORTA-MENTAIS	Leucocitose
	Sonolência
	Perda de apetite

Quadro 2. Classificação das proteínas de fase aguda baseada na magnitude de aumento dentro da resposta de fase aguda. *Adaptado de Heinrich et al.¹⁷; Ceciliane et al.¹⁵.*

CLASSIFICAÇÃO	EXEMPLOS
PFA que aumentam 50% sua concentração	Ceruloplasmina
PFA que aumentam sua concentração de 2 a 3x	Fibrinogênio
	α 1-Glicoproteína ácida
	Haptoglobina
PFA que aumentam sua concentração centenas de vezes	Proteína C-reativa
	Amilóide sérica A

Quadro 3. Classificação das proteínas de fase aguda baseada nas proteínas que induzem sua síntese. *Adaptado de Heinrich et al.¹⁷; Baumann & Gauldie¹⁸; Moshage¹⁶.*

CLASSIFICAÇÃO	EXEMPLOS
TIPO I (IL1 β , TNF α)	Amilóide sérica A
	Proteína C-reativa
	Haptoglobina
	α 1-Glicoproteína ácida
TIPO II (IL6)	Fibrinogênio
	α 1-Antiquimiotripsina
	α 1-Antitripsina
	α 2-Macroglobulina

Os estudos classificam, em seres humanos, as proteínas de fase aguda positivas segundo seu potencial de aumento na corrente sanguínea, durante a fase aguda (Quadro 2), ou ainda, segundo as proteínas sinalizadoras de sua síntese hepática dentro dessa fase (Quadro 3).

As proteínas de fase aguda positivas ajudam a conter a amplificação potencialmente letal da inflamação de formas variadas: pela ativação do sistema de complemento, ação de proteases, remoção de microorganismos e metabólitos celulares, remodelamento celular e controle da expressão gênica, controle antitrombótico, da hemostasia, do *burst* respiratório desencadeado pelas células inflamatórias e da ação de enzimas proteolíticas, além da ativação da inflamação local¹⁵⁻¹⁷. Além disso, algumas sequestram íons reativos (Fe⁺², Cu⁺) e EROs^{15,17}, modulando, dessa forma, a resposta inflamatória. Como exemplo, o aumento da concentração plasmática de transferrina tem a função de contenção dos danos secundários àqueles gerados pela lesão tecidual, via diminuição na concentração plasmática do íon Ferro, que pode participar da geração de oxidantes celulares potentes¹⁵.

Em relação às proteínas de fase aguda negativa como, por exemplo, a albumina, sua diminuição no plasma parece ocorrer devido a uma inibição hepática da síntese de seu RNAm, mediada por outras proteínas relacionadas à inflamação, como a IL-6. Ou ainda, devido à necessidade do fígado em aumentar a síntese das proteínas de fase aguda positivas, necessitando, para isso, de uma maior disponibilidade de aminoácidos, obtidos pela maior degradação da própria albumina¹⁹. Também uma maior permeabilidade vascular durante a ativação do processo inflamatório poderia desencadear um maior efluxo de albumina do plasma para o interstício celular, ocasionando a queda de sua concentração plasmática, contribuindo para o quadro de edema tecidual, uma característica peculiar da resposta inflamatória²⁰. Outros compostos que têm suas concentrações plasmáticas diminuídas durante a fase aguda são os minerais zinco e cálcio¹⁵.

CONTROLE DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

Um grupo de glicoproteínas coletivamente chamadas de citocinas são as responsáveis pela coordenação, amplificação e regulação da magnitude e duração dos eventos inflamatórios e, consequentemente, de seus efeitos^{3,20}.

As citocinas são produzidas e liberadas, principalmente, pelas células do sistema imune, além da mus-

culatura ativa e por uma variedade de tecidos como tecido adiposo e células endoteliais²¹. As citocinas podem ter atividade pró-inflamatória (IL-1 β , TNF- α , IL-6), anti-inflamatória (IL-6, IL-10, IL-4, IL-5, IL-13 e IL-1ra), ou ainda, de moduladora da inflamação (IL-6), regulando, além da inflamação, a ativação de vias energéticas para suporte deste processo²¹.

As citocinas são as responsáveis pela comunicação intercélulas, interórgãos e intersistemas²⁰, permitindo que diferentes sistemas orgânicos sejam informados do trauma em um tecido específico. Viabilizam o influxo de neutrófilos, monócitos, linfócitos e outras células que participam da limpeza e regeneração tissular, sinalizando indiretamente o aumento na permeabilidade dos vasos sanguíneos e, conseqüentemente, um incremento na transição de fluidos e proteínas entre os espaços intra e extracelular²⁰.

Os microtraumas induzidos no tecido muscular, pelo exercício físico, conseguem sinalizar através da ação das citocinas, outros tecidos como cérebro, fígado, rins, endotélio, células imunes e sistema endócrino, em especial, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e hipotálamo-hipófise-gônadas, para promover a ação integrada necessária para a cura/reparo da lesão³. Nesse sentido, o equilíbrio entre as ações pró e anti-inflamatórias das diferentes citocinas contribui para a regeneração completa do tecido danificado^{3,6}.

CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS

As principais citocinas pró-inflamatórias são a interleucina-1 β (IL-1 β) e o Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α). São consideradas “citocinas-alarme”³, pois são estimuladas por eventos relacionados diretamente à lesão tecidual, como por exemplo, alguns mediadores químicos intramusculares como a histamina, bradicinina, prostaglandinas, leucotrienos e EROs^{3,6}.

A IL-1 β e o TNF- α são produzidos por monócitos, macrófagos, neutrófilos, células endoteliais, células musculares lisas e esqueléticas. Possuem a função de favorecer uma maior migração dos próprios monócitos e neutrófilos para o local da inflamação²⁰. Essa sinalização é ainda reforçada tanto através da indução na secreção de outras citocinas quimiotáticas, especialmente a interleucina 8 (IL-8), quanto através da indução da síntese de moléculas de adesão celular (selectinas, integri-⁸), que favorecem a adesão e posterior infiltração das células inflamatórias no tecido danificado^{3,20}, fenômeno este caracterizado pela quimiotaxia seguida da diapedese.

A IL-1 β e TNF- α também possuem receptores no hipotálamo. Essa interação provoca aumento na síntese de prostaglandinas, que promovem a febre. Podem, ainda, induzir alterações no comportamento como redução do apetite e da sede, queda da libido, depressão e alterações de humor⁵. As citocinas IL-1 β e TNF- α induzem ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e núcleo simpático, que resultam em concentrações elevadas de cortisol e catecolaminas no plasma, os hormônios do estresse³. Esse quadro fisiológico desencadeado por estas citocinas é conhecido como *Sickness Behavior*²⁰.

As citocinas IL-1 β e TNF- α possuem, também, receptores no fígado, cuja ligação sinaliza a síntese de algumas proteínas de fase aguda³ (Quadro 3). Essas citocinas sinalizam, ainda, aumento na produção de Interleucina 6 (IL-6) por monócitos, macrófagos, células endoteliais, células epiteliais, fibroblastos e células musculares esqueléticas²⁰, podendo ainda sinalizar, quando produzidas em altas quantidades, proteólise do tecido muscular esquelético e inibição das vias de anabolismo²².

CITOCINAS ANTIINFLAMATÓRIAS

A IL-6 já foi chamada de fator exercício ou miocina, além das citocinas IL-8 e IL-15²¹. A atividade reguladora do processo inflamatório da IL-6 vem sendo considerada na literatura como o principal agente regulador da resposta de fase aguda no exercício físico. Essa citocina é produzida em concentrações mais elevadas pelo tecido muscular estriado esquelético, pelos leucócitos e células endoteliais, via sinalização das citocinas pró-inflamatórias e das EROs, sendo sua secreção relacionada à intensidade, duração e quantidade de massa muscular envolvida no exercício físico²¹.

As ações anti-inflamatórias da IL-6 são diversificadas, incluindo efeitos inibitórios sobre a produção e secreção, principalmente, de TNF- α , estímulo da síntese das citocinas anti-inflamatórias como o receptor antagonista de IL-1 (IL-1ra) e Interleucina-10 (IL-10), além do estímulo à liberação de receptores solúveis para TNF- α ^{20,21}.

Dentre algumas funções específicas desempenhadas pelas citocinas IL-1ra e IL-10 estão o bloqueio na apresentação de antígenos pelos macrófagos, a inibição na produção de IL-1 β , IL-6, TNF- α e quimiocinas pelos macrófagos e linfócitos e, conseqüentemente, a finalização da resposta inflamatória^{20,21}.

A síntese hepática das proteínas de fase aguda também é controlada pela IL-6¹⁴. Possui, também,

receptores hipotalâmicos que ativam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e o aumento na secreção de cortisol pelo córtex da adrenal³.

A IL-6 ativa a glicogenólise hepática²¹ e a lipólise no tecido adiposo, via ativação da proteína quinase dependente de AMP (AMPK). O aumento da taxa de oxidação dos ácidos graxos é importante para fornecer energia para os processos de reparo e síntese tecidual²¹. A IL-6 controla, também, a condição de estresse oxidativo no tecido danificado, via indução na expressão de proteínas de choque térmico (HSPs) tanto no tecido muscular estriado esquelético quanto nas células imunes²³. Regula, também, a migração das células-satélite, a fim de promover a hipertrofia do tecido muscular²⁴. Por fim, a IL-6, em conjunto com as citocinas IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 e IL-1ra, parece dirigir o padrão da resposta inflamatória para uma maior produção de anticorpos e uma acentuada ativação dos eosinófilos²⁵.

GLICOCORTICÓIDES: CORTISOL E CORTICOSTERONA

Os glicocorticóides, dentre eles, o cortisol (em humanos) e a corticosterona (em ratos), são secretados pelo córtex da glândula adrenal e também possuem função anti-inflamatória quando em concentrações fisiológicas. Suas ações contrapõem as ações pró-inflamatórias sinalizadas pelas citocinas IL-1 β e TNF- α .

O cortisol está envolvido na regulação da expressão de moléculas de adesão endoteliais, controlando, dessa forma, a migração de fagócitos para o tecido lesado. Isso evita a potencialização do dano muscular em função, por exemplo, de um *burst* respiratório acentuado²⁶. O cortisol possui a capacidade de estabilizar as membranas lisossomais, inibindo a liberação de enzimas proteolíticas sinalizadoras da inflamação tecidual, podendo também diminuir a permeabilidade dos capilares, reduzindo o efeito do edema tecidual²⁶.

Os glicocorticóides induzem, também, aumento na exportação do aminoácido glutamina pela musculatura, através do estímulo na atividade da enzima Glutamina Sintetase e expressão do RNAm desta enzima²⁷, fato este que relaciona a glutamina com a função dos leucócitos. Os glicocorticóides, quando secretados em maior quantidade durante o exercício físico, suprimem a ativação linfocitária, especialmente, os linfócitos T, contribuindo para o quadro de imunossupressão pós-exercício; ao mesmo tempo, suprimem a febre, via redução na secreção de IL-1 β pelas células do sistema imune²⁶.

Outra ação dos glicocorticóides é induzir proteólise muscular, a fim de disponibilizar uma grande quantidade de aminoácidos livres para a síntese de proteínas de fase aguda no fígado.

MARCADORES DO PROCESSO INFLAMATÓRIO APÓS PROTOCOLOS DE EXERCÍCIOS AGUDOS E NA ADAPTAÇÃO CRÔNICA AO TREINAMENTO FÍSICO SISTEMATIZADO

Muitos autores utilizaram marcadores de inflamação tais como citocinas, leucócitos, moléculas de adesão celular, cortisol, concentração sérica da CK e proteínas de fase aguda no contexto da resposta aguda e adaptação crônica ao exercício físico. No geral, as respostas dependem de fatores como: os protocolos utilizados, a intensidade, o volume e a frequência de exercícios empregados, os momentos de coleta após o exercício, o número e o nível de aptidão dos sujeitos constituintes da amostra, os marcadores investigados, os tecidos ou meios investigados e o tipo de amostra utilizada (animais ou seres humanos).

Os estudos que mensuraram os efeitos agudos do exercício físico sobre marcadores inflamatórios normalmente utilizaram sangue, coletado, no mínimo, antes e imediatamente após os exercícios, além de um “n” médio de 25 sujeitos considerados ativos, submetidos a protocolos de *endurance* exaustivos (meia-maratona, maratona, ultramaratona, teste em esteira e bicicleta ergométrica).

De forma geral, os dados experimentais têm mostrado que o exercício físico agudo está relacionado à leucocitose transitória (em decorrência, especialmente, da neutrofilia, monocitose e linfocitose), seguida de supressão parcial da imunidade celular, pela redução do número e/ou função dos linfócitos e células *Natural Killer*²⁸; possível redução na atividade dos neutrófilos e monócitos, e diminuição na secreção de anticorpos como a IgA salivar²⁹. Também têm sido mostrados aumentos significativos nas concentrações séricas da CK, PCR e moléculas de adesão celular, na secreção de cortisol e, em destaque, aumento na expressão gênica muscular³⁰ e na concentração de citocinas pró e anti-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-1ra, IL-8, IL-15) no tecido muscular estriado esquelético e no sangue³¹⁻³³.

Os estudos que mensuraram os efeitos crônicos do exercício físico sobre marcadores inflamatórios são menos comuns. Os autores utilizaram, na sua maioria, o sangue, coletado antes e após os protocolos propostos como meio de análise; um “n” médio

de 34 sujeitos considerados ativos, submetidos a protocolos de treinamento de *endurance* (corrida, ciclismo e natação).

Os resultados apontam, como efeito crônico, uma diminuição do quadro pró-inflamatório local e sistêmico. Alguns trabalhos mostraram atenuação na produção e secreção das proteínas de fase aguda, especialmente a PCR³⁴, maior produção e secreção de citocinas com função anti-inflamatória (em destaque a IL-6 no tecido muscular estriado esquelético e no sangue)²¹ e melhora do poder antioxidante das células^{21,35}. Já a produção das citocinas IL-1 β e TNF- α têm se mostrado inalterada, transiente ou muitas vezes, nem é identificada, sendo dependente do tipo de exercício, da intensidade e duração do mesmo²¹. O tecido adiposo também tem sido investigado em protocolos crônicos e tem mostrado o mesmo padrão anti-inflamatório³⁶.

É importante ressaltar que evidências experimentais claras, mostrando as adaptações referentes ao controle da inflamação pelo treinamento físico regular e sistematizado ainda são incipientes, embora existam bons artigos de revisão, propondo que essa prática produza um ambiente anti-inflamatório protetor^{37,38}. Ou seja, um aumento na condição orgânica pró-inflamatória pelo estímulo do exercício agudo seria contrabalançado pelo ambiente anti-inflamatório crônico, que restringiria a magnitude e duração da inflamação e proporcionaria regeneração tecidual e adaptação^{3,6}. Por outro lado, a literatura também sugere que os efeitos benéficos do treinamento físico sobre a modulação da inflamação dependem da qualidade e quantidade de estímulos, que estão diretamente relacionadas, também, ao tempo de descanso entre estímulos, de modo a evitar o surgimento da condição de *overtraining*.

O *overtraining* (OT) caracteriza-se por um processo contínuo de treinamento intensificado sem a recuperação adequada, e pode induzir alteração no padrão de ativação e regulação do processo inflamatório³. Segundo a posição apresentada pelo Colégio Europeu de Ciências do Esporte, em 2006, o OT pode culminar em dois estados diferenciados em relação ao desempenho: *overreaching* de curta duração (*overreaching* funcional - FOR) e *overreaching* extremo (*overreaching* não-funcional - NFOR)³⁹.

O estado FOR é caracterizado por uma queda rápida na *performance* seguida por uma eventual melhora, em um processo que se assemelha à teoria da supercompensação³⁹. No estado NFOR, a queda na *performance* tem recuperação mais prolongada. Normalmente, é acompanhada de fadiga e alterações bioquímicas, imunológicas, fisiológicas e

até mesmo por distúrbios de comportamento³⁹. O estado NFOR pode levar a síndrome do *overtraining* (OTS), que como o próprio nome diz tem características ainda mais difusas, afetando negativamente vários sistemas, sendo de recuperação muito lenta³⁹.

Existe a hipótese de que uma secreção aumentada crônica de citocinas pró-inflamatórias e agentes pró-oxidantes poderiam levar ao estado NFOR^{3,6}. De acordo com essa hipótese, o iniciador desse estado no atleta submetido a treinos intensos e com tempo insuficiente de recuperação, seria uma progressão do estágio adaptativo dos traumas induzidos na musculatura esquelética e articulações para um estágio não-adaptativo, de dano subclínico^{3,6}. Isso ativaria os leucócitos circulantes e diversos tecidos, incluindo o tecido muscular estriado esquelético, a produzir mais citocinas pró-inflamatórias e agentes pró-oxidantes^{3,6}. No entanto, essa hipótese também não foi comprovada experimentalmente.

Para investigar a relação entre treinamento físico, *overtraining*, condições de adaptação ou não-adaptação e diversos biomarcadores, dentre eles, os de processo inflamatório, nosso grupo de pesquisa desenvolveu recentemente um modelo de indução ao OT com animais, que permitiu a separação dos animais em grupos FOR e NFOR⁴⁰. No modelo de indução ao OT, os animais foram submetidos a 11 semanas de treinamento em esteira, treinando 1x/dia da 1ª a 8ª semana; 2x/dia, com 4h de descanso entre as sessões, na 9ª semana; 3x/dia, com 3h de descanso entre elas, na 10ª semana, e 4x/dia, com 2h de descanso entre elas, na 11ª semana. Os dados obtidos com o grupo de animais no estado FOR mostraram um padrão antioxidante e anti-inflamatório, acompanhado pelo aumento de *performance* ao final das 11 semanas de treino (Fernando Oliveira Catanho da Silva, Tese de Doutorado, 2009).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos apresentados nessa revisão sugerem que o monitoramento de atletas em sessões ou períodos de treinamento/competições, através de marcadores do processo inflamatório, poderia contribuir para definir, com menor grau de empirismo, o nível de adaptação destes sujeitos às cargas de treino impostas. Nesse sentido, o controle da condição inflamatória, resultante da ação equilibrada entre os efetores pró e anti-inflamatórios nos diferentes tecidos, especialmente, no muscular estriado esquelético, parece determinar o sucesso adaptativo, tanto de forma aguda quanto crônica.

No entanto, para a definição dos marcadores mais sensíveis em indicar os estados *FOR* e *NFOR*, ainda são necessários novos estudos que controlem prioritariamente o protocolo de treino e suas variáveis, o período de investigação, o tamanho, a treinabilidade e a dieta utilizada pela amostra, os momentos de coleta e os marcadores inflamatórios utilizados, uma vez que o *cross-talk* entre tecidos envolvidos na inflamação parece determinar o padrão de resposta e adaptação encontradas.

Agradecimentos

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, processo nº 04/07203-5.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zaldivar F, Wang-Rodriguez J, Nemet D, Schwindt C, Galassetti P, Mills PJ, et al. Constitutive pro- and anti-inflammatory cytokine and growth factor response to exercise in leukocytes. *J Appl Physiol* 2006;100:1124-33.
- Toigo M, Boutellier U. New fundamental resistance exercise determinants of molecular and cellular muscle adaptations. *Eur J Appl Physiol* 2006;97:643-63.
- Smith LL. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? *Med.Sci. Sports Exerc* 2000;32:317-31.
- Lazarim FL, Antunes-Neto JM, da Silva FO, Nunes LA, Bassini-Cameron A, Cameron LC, et al. The upper values of plasma creatine kinase of professional soccer players during the Brazilian National Championship. *J Sci Med Sport* 2009;12:85-90.
- Smith LL. Tissue trauma: the underlying cause of overtraining syndrome? *J Strength Cond Res* 2004;18:185-193.
- Bassel-Duby R, Olson EN. Signaling pathways in skeletal muscle remodeling. *Annu Rev Biochem* 2006;75:19-37.
- Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol* 2007;103:693-9.
- Tidball JG. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288:R345-R353.
- Tidball JG, Wehling-Henricks M. Macrophages promote muscle membrane repair and muscle fibre growth and regeneration during modified muscle loading in mice in vivo. *J. Physiol* 2007;578:327-36.
- Butterfield TA, Best TM, Merrick MA. The dual roles of neutrophils and macrophages in inflammation: a critical balance between tissue damage and repair. *J Athl Train* 2006;41:457-65.
- Pedersen BK, Rohde T, Ostrowski K. Recovery of the immune system after exercise. *Acta Physiol Scand* 1998;162:325-32.
- Rowbottom DG, Green KJ. Acute exercise effects on the immune system. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:S396-S405.
- Pedersen BK, Ullum H. NK cell response to physical activity: possible mechanisms of action. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:140-6.
- Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B* 2005;6:1045-56.
- Ceciliane F, Giordano A, Spagnolo V. The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins. *Protein Pept Lett* 2002;9:211-23.
- Moshage H. Cytokines and the hepatic acute phase response. *J Pathol* 1997;181:257-66.
- Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621-36.
- Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994;15:74-80.
- Margarson MP, Soni N. Serum albumin: touchstone or totem? *Anaesthesia* 1998;53:789-803.
- Moldoveanu AI, Shephard RJ, Shek PN. The cytokine response to physical activity and training. *Sports Med* 2001;31:115-44.
- Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005;98:1154-62.
- Williamson DL, Kimball SR, Jefferson LS. Acute treatment with TNF-alpha attenuates insulin-stimulated protein synthesis in cultures of C2C12 myotubes through a MEK1-sensitive mechanism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:E95-E104.
- Febbraio MA, Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Hiscock N, Pedersen BK. IL-6 activates HSP72 gene expression in human skeletal muscle. *Biochem. Biophys. Res Com* 2002;296:1264-6.
- Serrano AL, Baeza-Raja B, Perdiguero E, Jardí M, Muñoz-Cánoves P. Interleukin-6 is an essential regulator of satellite cell-mediated skeletal muscle hypertrophy. *Cell Metab* 2008;7:33-44.
- Gleeson M. Immune system adaptation in elite athletes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:659-65.
- Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 11ª ed: CAMPUS ed, 2006.
- Abcouwer SF, Bode BP, Souba WW. Glucocorticoids regulate rat glutamine synthetase expression in a tissue-specific manner. *J Surg Res* 1995;59:59-65.
- Costa Rosa LFPB, Vaisberg MW. Influências do exercício na resposta imune. *Rev Bras Med Esporte* 2002;8:167-72.
- Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev* 2000;80:1055-81.
- Hubal MJ, Chen TC, Thompson PD, Clarkson PM. Inflammatory gene changes associated with the repeated-bout effect. *Am J Physiol* 2008;294:R1628-R37.
- Nieman DC, Henson DA, Smith LL, Utter AC, Vinci DM, Davis JM, et al. Cytokine changes after a marathon race. *J Appl Physiol* 2001;91:109-14.
- Viru A, Viru M, Karelson K, Janson T, Siim K, Fischer K, et al. Adrenergic effects on adrenocortical cortisol response to incremental exercise to exhaustion. *Eur J Appl Physiol* 2007;100:241-5.
- Mooren FC, Blöming D, Lechtermann A, Lerch MM, Völker K. Lymphocyte apoptosis after exhaustive and moderate exercise. *J Appl Physiol* 2002;93:147-53.

34. Kaspis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1563-9.
35. Ji LL. Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;222:283-92.
36. Lira FS, Rosa JC, Yamashita AS, Koyama CH, Batista Jr ML, Seelaender M. Endurance training induces depot-specific changes in IL-10/TNF- α ratio in rat adipose tissue. *Cytokine* 2009;45:80-5.
37. Das UN. Anti-inflammatory nature of exercise. *Nutrition* 2004;20:323-6.
38. Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *J Leukoc Biol* 2005;78:819-35.
39. Meeusen R.; Duclos M, Gleeson M, Rietjens G, Steinacker J, Urhausen A. Prevention, diagnosis and treatment of the overtraining syndrome. *Eur J Sport Sci* 2006;6:1-14.
40. Hohl R, Ferrareso RLP, Buscariolli R, Lucco R, Brenzikofer R, Macedo DV. Development and characterization of an overtraining animal model. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:1155-63.

Endereço para correspondência

Fernando Oliveira Catanho da Silva
Laboratório de Bioquímica do Exercício (LABEX), Instituto de Biologia, Departamento de Bioquímica, UNICAMP, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Caixa Postal: 6109
CEP: 13083-970 – Campinas, SP. Brasil.
E-mail: ocatanho@hotmail.com